# Protocoles 51

Le bulletin bimestriel d'information thérapeutique pour les personnes vivant avec le VIH

Mai 2008

# Édito

En 2004, le gouvernement Raffarin, une fois de plus « soucieux d'assurer la maîtrise des dépenses de santé », proposait en urgence au Parlement la discussion d'une loi réformant l'assurance maladie. Ce projet visait, entre autres, à améliorer le fonctionnement du système de soins en instaurant le principe d'unE médecin traitant et le parcours de soins coordonné. Il instaurait aussi la franchise de 1 € sur les consultations médicales et créait la Haute Autorité en Santé. Pour les personnes vivant avec le VIH, une des trente affections « nécessitant des soins longs et coûteux », autrement dit une Affection de Longue Durée (ALD), cela signifiait qu'à compter du 1er janvier 2006, il leur faudrait trouver unE médecin traitant et obtenir le remboursement des soins à 100 % de leur maladie, faire établir par ceTTE médecin un « protocole de soins » et s'y conformer.
En 2005, avant la mise en route de ces dispositions, avec d'autres associatifVEs, habituéEs à ce que les grandes idées de génie de nos politiques en matière de santé se heurtent toujours aux réalités de la vie des « vraiEs gens » que nous sommes, nous avons voulu savoir ce qu'il adviendrait de celles et ceux qui étaient déjà pris en charge à 100 % dans le cadre de l'ALD et si la transition allait se faire dans la brutalité habituelle des mesures non réfléchies. Fatalement dans la précipitation, le gouvernement a proposé un amendement voté dans la loi de finance de la Sécurité sociale du 19 décembre 2005, appelé très poétiquement « *amendement de gestion des stocks* », énonçant que les personnes qui étaient en ALD avant le 1er janvier 2006 auraient jusqu'au 1er juillet 2008 pour choisir unE médecin traitant et établir un protocole de soins et ne subiraient pas les pénalités prévues par le nouveau système jusqu'à cette date.
Le temps passe et nous y sommes. Si plusieurs dizaines de milliers de séropositifVEs étaient en ALD en 2006, heureusement la plupart y sont toujours. Rien, ni personne, et surtout pas l'assurance maladie n'est venuE pendant ces deux ans, informer individuellement les personnes concernées de ce qu'elles devaient faire. C'est pourtant l'engagement qu'avait pris le Directeur Général de la CNAMTS le 20 mars 2006 devant les représentantEs des associations de lutte contre le sida, inquietEs de la mise en place de cette réforme.
Aujourd'hui, les informations qui nous remontent sont inquiétantes : telle CPAM ne peut pas fournir la date de fin de droit à une personne, telLE assuréE qui ne connaît pas la date de fin s'est vuE un jour réclamer le prix de sa consultation parce que ses droits étaient échus, il est presque impossible de trouver unE médecin qui est au courant de l'échéance du 1er juillet. Les caisses interrogées répondent soit qu'elles ne savent pas (allosécu, CPAM de Paris), soit qu'il n'y a rien à craindre (Seine-Saint-Denis, Toulouse). Mais de notre expérience, comment les croire ? Nous ne voulons pas être les cobayes du système.
Quatre ans n'ont pas suffi pour mettre en œuvre une disposition législative dont on a tant cherché à nous convaincre qu'elle était faite pour notre bien. Faisant contre mauvaise fortune, bon cœur, nous l'avons admis et nous nous y plions malgré les nombreuses difficultés non résolues. C'est surtout le cas pour ce qui est du choix d'unE médecin traitant au sens de la loi, qui ne convient pas dans toutes les situations vécues par les personnes vivant avec le VIH. Faut-il proposer unE médecin hospitalierE rarement disponible pour les petits problèmes ou unE médecin de ville qui ne connaît rien au VIH ? Qu'est ce qui garantit que spécialiste hospitalierE et médecin traitant se coordonnent vraiment dans notre meilleur intérêt ?
Mais plus étonnant, la loi de financement de la Sécurité sociale du 13 décembre 2007 instaurant les franchises médicales à partir du 1er janvier 2008, a été parfaitement mise en œuvre en temps et en heure par la Sécurité sociale, soit deux semaines plus tard ! Pourtant le moins que l'on puisse dire, c'est qu'on aura du mal à nous convaincre que ce texte est dans notre intérêt.
On a ainsi clairement la démonstration que la politique privilégiée par nos gouvernantEs est celle qui consiste à assurer en priorité les finances du système de santé plutôt que d'assurer la santé des gens qui financent le système.

**DERNIERE MINUTE :** face à l'incapacité de pouvoir traiter autant de dossiers en si peu de temps, le minist!re de la Santé et la CNAMTS envisagent de repousser l'échéance du 1er juillet. Pour plus d'information consulter les site web des associations. www.actupparis.org / www.trt-5.org

**Protocoles** est réalisé par les membres de la commission Traitements & Recherche d'Act Up-Paris.

**Directrice de publication :** Marjolaine Degremont

**Co-Directrice :** Rachel Easterman-Ulmann.

**Rédactrice en chef :** Claire Vannier publications@actupparis.org

**Ont participé au numéro :** Claudine Calo, Hugues Fischer, Fabien Giraudeau, Jérôme Martin, Maryvonne Molina, Gordon Tucker, Claire Vannier.

**Icono :** Rémi Vannier.

**Imprimerie :** Expressions 2, 10bis rue bisson, Paris Xème.

**Tirage :** 20.000 exemplaires

**N° ISSN :** 1284-2931
Dépôt légal à parution.

*Avec le soutien de l'ANRS, la DGS et Sidaction.*

# Sommaire

Et toujours 3
Retour de la CROI 5
De Madrid à Naïrobi 11
Les tests rapides 17
Médias 22
Sustiva® pédiatrique 23
Brèves 28
Tableau 30
Campagne Protocole ALD 32

# Conseils de lecture

## Essais, les lieux

Nous avons indiqué pour chaque essai les coordonnées de l'investigateur principal. La liste des différents centres qui recrutent à Paris comme en province peut vous être communiquée par téléphone au 01 49 29 44 75, les lundi, mardi, jeudi et vendredi de 14h00 à 19h00.

## Réfléchir

La loi oblige les investigateurs 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.

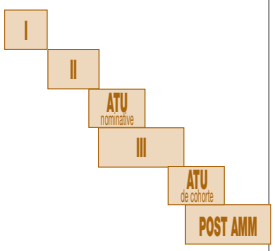
## Bilans

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. 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 patients 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, 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).

# PACTG 1047

## Prévention des infections à HPV chez les personnes infectées par le VIH

Les premiers résultats encourageants d'un essai de vaccination préventive avec le Gardasil® contre les infections aux papillomavirus humains (HPV) chez les personnes vivant avec le VIH ont été présentés sous forme de poster à la dernière CROI* de février 2008 à Boston.

Conférence internationale sur les rétrovirus et les infections opportunistes.

Les infections à HPV peuvent parfois persister dans l'organisme et donner naissance à des verrues dans les cas les plus bénins (infections majoritairement à HPV de type 6 et 11) mais aussi, à plus long terme, à des lésions cancéreuses pour certains types de HPV plus agressifs (les types 16 et 18 par exemple, que l'on retrouve majoritairement associés aux cancers du col de l'utérus et de l'anus). Les personnes séropositives pour le VIH ont un risque accru de développer ce type de cancer*.

Voir Protocoles 45, décembre 2006, sur le vaccin anti-HPV

Comme l'infection par les HPV est en grande partie accomplie par contact sexuel, il est possible de la prévenir en agissant avant les premiers rapports sexuels. L'étude IMPAACT*, PACTG* P1047 du Groupe d'essai clinique consacré aux enfants séropositifs et présentée à la CROI, est un essai de phase II qui a recruté 120 enfants vivant avec le VIH, âgés entre 7 et 12 ans, et pour une fois avec une quasi-parité : 55 garçons pour 65 filles. Le vaccin Gardasil®, testé dans l'essai PACTG P1047, est appelé tétravalent parce qu'il vise les HPV de type 6, 11, 16 et 18, a montré son efficacité dans plusieurs essais dans la population générale en empêchant la formation des verrues et des lésions tissulaires précurseurs des cancers génitaux. Il est déjà disponible et remboursé en France.

IMPAACT : International Maternal Pediatric Adolescent AIDS Clinical Trials

PACTG : Pediatric AIDS Clinical Trials Group.

Il s'agit d'un essai randomisé, en double aveugle avec un groupe contrôle dit placebo*. Le vaccin et le placebo correspondant ont été administrés par voie intramusculaire lors de l'entrée dans l'essai puis en rappel 8 et 24 semaines plus tard. Chaque groupe a de plus était divisé en trois sous-groupes pour tenir compte de l'avancement dans l'infection, le critère retenu étant le nadir* ou pourcentage de CD4.

Le placebo est une substance inerte, sans activité pharmacologique, ayant la même apparence que le produit auquel on souhaite le comparer. Son administration peut produire un effet thérapeutique dit «effet placebo», le malade le considérant comme un médicament, avec effet bénéfique ou non.

Le nadir indique la valeur minimale enregistrée, lorsqu'on regarde une courbe mathématique, représentant par exemple l'évolution de la charge virale ou des CD4.

L'essai PACTG P1047 a montré une bonne tolérance au vaccin (peu d'effets liés au traitement et aucun graves). Il y a eu une réponse de production d'anticorps contre les 4 types de HPV du vaccin dans plus de 95 % des cas et ceci quel que soit l'avancement dans l'infection (reflété par la stratification en trois sous-groupes tenant compte du nadir de CD4). Les types d'anticorps produits contre les HPV de type 11 et 16 étaient comparables à ceux obtenus dans les essais antérieurs réalisés chez des jeunes personnes non infectées par le VIH avec des doses équivalentes (40 microgrammes d'immunogène par injection). Les titres d'anticorps produits contre les types 6 et 18 étaient néanmoins un peu plus faibles que ceux observés dans la population générale – le vaccin correspond à 20 microgrammes d'immunogènes pour ces deux types. Ceci suggère que des injections supplémentaires pourraient s'avérer bénéfiques chez les personnes séropositives. Enfin, au bout de 28 semaines, une réponse immune cellulaire (évaluée par un test spécifique en laboratoire et non dans l'organisme) contre le HPV de type 16 a pu être mise en évidence pour plus de la moitié des jeunes personnes vaccinées.

Il faudra cependant attendre encore pour savoir si cette réponse confère effectivement une protection contre les infections persistantes aux HPV et leurs complications dans l'organisme, d'autant plus que les personnes séropositives pour le VIH sont susceptibles de présenter un éventail de types de HPV distinct de celui de la population générale, y compris pour ceux susceptibles de provoquer des cancers à long terme. Le vaccin évalué, le Gardasil® de Merck & co ainsi que l'autre concurrent, le Cervarix® de GSK, lui aussi préventif et non thérapeutique pour les personnes déjà infectées par les HPV ciblés, ne protègeront sans doute pas de la même façon les personnes séropositives pour le VIH.

# SMART

## Interruptions de traitement

Voir Protocoles 42, avril 2006, Retour de CROI.

En 2006, les résultats de l'essai SMART* ont alerté sur les risques sérieux associés aux stratégies visant à interrompre les traitements antirétroviraux en fonction du nombre de CD4. Entre janvier 2002 et janvier 2006, cet essai a comparé deux groupes de personnes ayant au départ plus de 350 CD4 par mm³. Un des groupes continuait le traitement antirétroviral quel que soit le nombre de CD4 (Groupe continu) alors que l'autre interrompait le traitement à chaque fois que le nombre de CD4 passait au-dessus de 350 et le reprenait lorsqu'il était inférieur à 250 (Groupe intermittent). L'essai a été interrompu le 11 janvier 2006 lorsqu'il est apparu que les personnes du groupe intermittent étaient plus susceptibles de développer des infections opportunistes, des complications cardiovasculaires, une toxicité rénale ou hépatique, voire de mourir.
Les nouvelles données présentées à la CROI 2008 concernent la suite de SMART : il a été suivi après avoir proposé aux personnes du groupe intermittent de reprendre les traitements. Au cours de cette nouvelle période de suivi, clôturée le 11 juillet 2007, le risque de développer des complications ou de mourir a certes été diminué de manière statistiquement significative dans le groupe antérieurement intermittent mais il restait toujours supérieur à celui du groupe continu. La persistance de ce risque était liée à une proportion plus importante, dans le groupe intermittent, de personnes ayant une charge virale supérieure à 400 copies par millilitre ainsi qu'à des taux de CD4 qui restaient inférieurs à ceux du groupe continu. Enfin, la remontée du nombre de CD4 après reprise des traitements n'était pas rapide, une observation aussi constatée dans d'autres essais d'interruption de traitement.
Ces résultats renforcent les recommandations de ne pas arrêter les traitements en fonction du nombre de CD4 et indiquent qu'une telle interruption a des conséquences néfastes au-delà de la période d'interruption elle-même.

# ANRS

## Trio, ANRS 139

www.actupparis.org/article2998.html

Trio est un essai pilote de phase II évaluant un traitement antirétroviral associant le raltégravir au darunavir/ritonavir et à l'étravirine chez des séropositifs, en échec virologique et porteurs de virus multi-résistants*.
Compte-tenu de la bonne efficacité et tolérance des traitements utilisés dans Trio, le Conseil Scientifique a estimé qu'une prolongation de l'essai permettrait d'étudier la durabilité de la réponse virologique et la tolérance à plus long terme. Quatre visites simples supplémentaires sont proposées, tous les 3 mois (S60, S72, S84 et S96) avec un bilan identique au suivi habituel (seul un prélèvement supplémentaire pour la biothèque est demandé aux visites S72 et S96). Tous les participants peuvent être inclus dans la prolongation, qu'ils poursuivent actuellement ou non les traitements de l'essai TRIO; en effet il est important d'évaluer aussi l'évolution immuno-virologique des personnes qui ont été en échec de la stratégie. Pour plus d'informations : Dr Yazdanpanah, investigateur principal, Hôpital Gustave Dron, Tourcoing , 03 20 69 48 48

## Monoi, ANRS 136

www.actupparis.org/article2933.html

Monoi est un essai de phase III, randomisé, comparant la capacité à maintenir le succès virologique d'une stratégie de simplification par monothérapie* d'inhibiteur de protéase boosté, le darunavir/ritonavir, par rapport au maintien d'une trithérapie comportant deux inhibiteurs de la transcriptase inverse associés au darunavir/ritonavir chez des séropositifs en succès immuno-virologique*.
A partir de la 48ème semaine et jusqu'à la fin de l'essai, si la charge virale est toujours inférieure à 50 copies/mL, la posologie de darunavir sera changée. Les participants des deux groupes (monothérapie et trithérapie) pourront prendre deux comprimés de darunavir (dosés à 400 mg) en même temps qu'une gélule de ritonavir (dosée à 100 mg), une seule fois par jour le matin au cours d'un repas. En cas de refus le darunavir et le ritonavir pourront être pris deux fois par jour. La simplification du nombre de prises est la motivation qui pousse les chercheurs à faire cette modification. Ce changement de deux prises (600mg x 2) en une prise (800mg x 1) est possible grâce à la longue demi vie du darunavir. Pour plus d'information : Pr Christine Katlama, investigatrice principale, Hôpital Pitié Salpêtrière, Paris XIII, Tel : 01 42 16 01 42

# Retour de CROI Part II

# Au coeur de DAD

XVème CROI

Conférence internationale sur les rétrovirus et les infections opportunistes.

DAD : acronyme pour Data collection on Adverse events of anti-HIV Drugs. Base de données des effets secondaires dus aux antirétroviraux intégrant 11 cohortes, soit 33 347 personnes vivant avec le VIH sur 212 sites en Europe, aux Etats-Unis et en Australie.

www.actupparis.org/article1844html

**Présentées à la CROI* de 2008, les dernières analyses issues du suivi de la cohorte DAD* ont surpris tout le monde, y compris les investigateurs. Des avis contradictoires, des résultats discutés, qui croire ?**

Alors que l'on s'attendait à ce que deux antirétroviraux, la stavudine et la zidovudine, des analogues de la thymidine, contribuent à augmenter le risque de maladie cardiovasculaire, ce sont en fait deux autres antirétroviraux de la même classe (des inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse), la didanosine et surtout l'abacavir qui ont été associés à une telle augmentation. Celle-ci apparaît encore plus prononcée lors d'une utilisation récente (lors des derniers six mois) et se traduit par un risque accru d'infarctus du myocarde selon l'analyse effectuée. Le laboratoire GlaxoSmithKline (GSK) qui commercialise l'abacavir rétorque que l'analyse rétrospective des données des essais effectués avec l'abacavir ne permet pas de conclure cela. Notre tentative de décryptage illustre les limites du retour rétrospectif à des essais cliniques qui n'ont pas été conçus au départ pour répondre aux questions soulevées par des observations de cohortes, observations elles-mêmes limitées pour véritablement établir un lien causal entre l'utilisation d'un médicament et des événements indésirables. Enfin, la question qui se pose à nous est alors de savoir comment traduire ces observations dans la pratique de nos traitements journaliers : faut-il abandonner l'abacavir, être seulement vigilant ? L'Afssaps a tranché, provisoirement, dans un communiqué publié le 4 avril 2008.
Dans Protocoles n°35, de décembre 2004, nous avions déjà évoqué la cohorte DAD à propos des effets cardiovasculaires*. Nous y revenons aujourd'hui suite au poster de la dernière CROI qui a suscité des remous et particulièrement chez les pourvoyeurs de l'un des antirétroviraux incriminés dans l'étude observationnelle comme pouvant augmenter le risque de développement d'infarctus du myocarde. Il s'agit de l'abacavir commercialisé par GSK seul sous le nom de Ziagen® et en association avec la lamivudine sous le nom de Kivexa® et avec la lamivudine et la zidovudine sous le nom de Trizivir®. L'autre antirétroviral incriminé dans une moindre mesure est la didanosine (ddI) commercialisée par Bristol-Myers-Squibb sous le nom de Videx®. Ces médicaments sont utilisés depuis de nombreuses années et n'étaient pas ceux que l'on attendait comme associés à une augmentation des risques cardiaques.

## Antirétroviraux et risques cardiaques

Les personnes vivant avec le VIH présentent un facteur de risque cardiovasculaire supplémentaire par rapport à la population générale : l'utilisation des antirétroviraux, en particulier, les inhibiteurs de la protéase* du VIH qui peuvent entraîner des troubles lipidiques. C'est ce qui pourrait expliquer l'observation de leur association à une augmentation du risque d'infarctus du myocarde. Dans la mesure où la prise

Inhibteurs de Protéase actuellement disponibles : Agénérase®, Aptivus®, Crixivan®, Invirase®, Kalétra®, Norvir®, Prézista®, Reyataz®, Telzir®, Viracept®.

d'inhibiteurs de protéase est souvent associée à celle d'inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse*, l'association de ces derniers à l'augmentation du risque n'était pas à exclure. Ainsi, les investigateurs de DAD indiquent-ils dans l'introduction de la publication de leur nouveaux travaux dans la revue *The Lancet* datée du 26 avril 2008 que si l'on tient compte de l'utilisation des inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse, l'association entre l'utilisation d'inhibiteurs de protéase et l'augmentation du risque d'infarctus se trouve diminuée. Ceci suggérait que les inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse pourraient aussi contribuer à ce risque. D'un point de vue du mécanisme potentiel, deux de ces inhibiteurs, la stavudine (d4T ou Zerit®) et la zidovudine, des analogues de la thymidine*, sont aussi associés au développement de troubles lipidiques et à d'autres éléments pouvant contribuer à l'apparition de pathologies cardiovasculaires. Les investigateurs de DAD ont donc entrepris une nouvelle série d'analyses, à partir d'observations pendant le suivi des cohortes, pour évaluer s'il existe véritablement une association entre prise d'inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse et augmentation du risque d'infarctus du myocarde.

Inhibiteurs Nucléosidiques de la Transcriptase Inverse actuellement disponibles : Atripla®, Combivir®, Emtriva®, Epivir®, Kivexa®, Rétrovir®, Trizivir®, Truvada®, Videx®, Viréad®, Zérit®, Ziagen®.

Thymidine : un des éléments de base de l'ADN.

## Nouveaux résultats

Qu'y a-t-il donc de nouveau ? En suivant 33 347 personnes vivant avec le VIH sur plusieurs années (157 912 personnes.années*) avec une valeur médiane – celle qui sépare moitié-moitié de part et d'autre – de 5,1 année par personne, les investigateurs de DAD ont dénombré 517 infarctus du myocarde. Cette survenue a été analysée en fonction de l'utilisation de cinq antirétroviraux de la classe des inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse : zidovudine, didanosine, stavudine, lamivudine et abacavir.

Ils n'ont pas trouvé d'association entre le nombre d'infarctus du myocarde et l'utilisation cumulée ou récente (derniers six mois) de zidovudine, stavudine ou lamivudine. Par contre, une utilisation récente sur les six derniers mois de didanosine et d'abacavir était associée à une augmentation du taux d'infarctus du myocarde. En comparaison avec les personnes n'ayant pas pris l'antirétroviral au cours des six derniers mois, les taux d'infarctus étaient plus élevé de 90 % pour l'abacavir et 49 % pour la didanosine pour les personnes exposées à ces deux médicaments au cours des six derniers mois. Dans ces deux cas, les différences étaient significatives. Le chapitre « Pour aller plus loin » apporte plus d'éléments détaillés sur ces nouveaux résultats.

Néanmoins, les auteurs des analyses des cohortes de DAD précisent qu'il faut être prudent quant à l'interprétation de leurs analyses statistiques.

Une personne suivie sur un an représente une personne.année, sur 6 mois, 0,5 personne année, sur 2 ans, 2 personnes.années, etc.

## Réponse du laboratoire commercialisant l'abacavir

Après avoir pris connaissance des nouveaux résultats de DAD, le laboratoire GSK a passé en revue 54 essais cliniques dont il était le sponsor – des essais cette fois, pas un suivi de cohortes – correspondant à des durées de 24 à 48 semaines où l'abacavir a été utilisé. Sur 14 683 personnes y ayant participé, 9 639 avaient pris de l'abacavir et 5 044 pas. Onze personnes ont eu un infarctus parmi celles ayant pris de l'abacavir (0.11 %) et 7 (0.14 %) parmi celles n'en ayant pas reçu. La conclusion tirée par le laboratoire est qu'il n'y a donc pas de différence en terme de risque d'infarctus du myocarde, mais ces analyses ont été présentées sous forme de courte lettre dans le même numéro du *Lancet* d'avril, la méthodologie utilisée et les détails pour arriver à ces conclusions ne sont néanmoins pas mentionnés.

Dans cette lettre du Lancet, le laboratoire indique aussi que la consultation des registres des effets secondaires notifiés soit au laboratoire, soit à la Food and Drug Administration* n'aurait pas non plus mis en évidence une augmentation de risque avec l'abacavir.

La FDA est une instance américaine décisionnelle pour l'autorisation de mise sur le marché.

## Décryptage

Les investigateurs de DAD écrivent clairement dans leur article qu'il s'agit d'une étude observationnelle et qu'ainsi elle n'est pas conçue pour établir de façon définitive que les associations de traitements mis en exergue reflètent le fait que l'antirétroviral est la cause de l'effet trouvé. De plus, comme ils l'indiquent aussi dans leur article, les associations observées restent marginales.

De leur côté, pour justifier l'absence d'association entre prise d'abacavir et augmentation de risque de survenue d'infarctus du myocarde, les investigateurs de GSK font appel à des essais dont le but initial n'était pas de répondre à la question soulevée par les nouveaux résultats de DAD. De plus, le nombre d'événements rapportés (onze plus sept) est trop faible (ce qui est plutôt rassurant pour les personnes ayant participé aux essais) et la durée des essais invoqués trop courte (ils visent à montrer une efficacité sur 48 semaines maximum) pour des études statistiques sérieuses permettant de conclure avec confiance sur des effets à long terme. Se pose une nouvelle fois l'intérêt de la conduite d'étude post-AMM qui permettent d'avoir sur le long terme une visions réelle de la situation des malades sous traitement.
D'un côté comme de l'autre, les études statistiques pêchent par manque de puissance (dit-on en jargon statistique) pour détecter avec fiabilité un effet causal – ne parlons même pas ici de mécanisme éventuel. Quelle serait la solution pour y voir clair ? Tout simplement un essai clinique spécialement conçu pour répondre à la question « l'abacavir est-il responsable d'une augmentation du risque de survenue d'infarctus du myocarde ? » - le terme est bien responsable et non plus associé. Une telle proposition est suggérée par les investigateurs de DAD. Elle consiste à monter un essai contrôlé et randomisé avec un effectif important de personnes recrutées, au moins 5 000 participants par groupes, pour un suivi de deux ans (nous rajoutons un critère de sexe, essentiel pour appréhender les différences de problèmes cardio-vasculaires entre femmes séronégatives et femmes séropositives). On peut s'interroger sur la durée proposée : ce serait plutôt un essai plus long qui permettrait de connaître effectivement les risques d'utilisation à long terme dans la vie réelle où les prises ne s'arrêtent pas à deux ans pour beaucoup d'entre nous. Mais qui va se lancer dans un tel essai randomisé ? Le laboratoire GSK ne rebondit pas sur cette proposition et se contente de déclarer qu'il prend au sérieux les résultats de DAD. Allez, soyons réalistes, il n'y a pas que l'abacavir qui présente d'éventuels risques à long terme. Il faudrait donc que plusieurs laboratoires s'y collent ensemble. On peut toujours rêver ! A moins que nos institutions – et celles d'autres pays évidemment – prennent l'affaire en main. Côté français, on ne peut pas dire que le paysage financier actuel dévolu à ce type d'entreprise, voire à notre santé en général, nous donne du baume au cœur.

## Qu'en pense les institutions ?

Parce que précisément il n'est pas possible de trancher sur la réalité causale des observations rapportées par les investigateurs de DAD, l'Afssaps*, prenant le relais de l'agence européenne du médicament (EMEA*), a émis un communiqué début avril pour éviter des interprétations préjudiciables à la prise en charge médicale. En l'absence de données complémentaires, les conclusions de l'EMEA telles que communiquées par l'Afssaps sont indiquées dans l'encart.

AFSSaPS : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé.
EMEA : European Medical Evaluation Agency

## Encart communiqué Afssaps du 3 avril 2008

Sur la base des données disponibles, l'Agence européenne a conclu, qu'en l'état des connaissances :

- il n'est pas possible d'affirmer un lien définitif entre la prise d'abacavir ou de didanosine et une éventuelle augmentation du risque d'infarctus du myocarde ;
- aucune modification de l'information des Résumés des Caractéristiques des Produits (RCP) n'est envisagée à ce stade.

Toutefois, les experts européens considèrent que d'autres données scientifiques sont nécessaires afin de déterminer si l'utilisation de ces médicaments entraîne ou non une élévation du risque d'infarctus du myocarde. Dans l'objectif d'approfondir l'évaluation de ce risque potentiel, l'Agence européenne a demandé des données complémentaires aux investigateurs de deux études épidémiologiques actuellement en cours. Ces données sont attendues d'ici la fin de l'année.
L'Afssaps rappelle l'importance des mesures permettant de minimiser les facteurs de risques cardiovasculaires tels que le tabac, l'hypertension, l'hyperlipidémie et le diabète par une prise en charge adaptée.

Un courrier reprenant l'ensemble de ces informations va être adressé aux professionnels de santé prochainement.

# Pour aller plus loin

**Les résultats d'études fleurissent régulièrement dans nos pages, des analyses complexes dont nous détaillons ici quelques éléments. Ce texte est ardu mais peut permettre une meilleure compréhension de données scientifiques qui concerne notre suivi à venir.**

Les investigateurs de DAD ont suivi 33 347 personnes vivant avec le VIH (dont seulement 26 % de femmes) enrôlées dans leurs cohortes respectives entre décembre 1999 et janvier 2005 et ont relevé 517 infarctus du myocarde jusqu'au 1er février 2007, date d'arrêt pour les analyses rapportées. Ces infarctus ont concerné les hommes à 92 %. Parmi les 517 cas, 509 personnes avaient été exposées à des traitements antirétroviraux dont 59 étaient hors traitement lors de l'infarctus – pour les personnes n'ayant pas eu d'infarctus, le pourcentage de celles exposées à un traitement antirétroviral était de 90 %.
Lors de la dernière évaluation des CD4 et de la charge virale avant infarctus, la valeur médiane des CD4 était de 420 (fourchette de 1 à 1 686) par microlitre avec un nadir* de 130 (fourchette de 0 à 1 020) et la charge virale était inférieure à 50 copies par millilitre pour 51 % des personnes. Les personnes touchées par l'infarctus étaient plus âgées, plus souvent des hommes et des fumeurs, avaient plus souvent des antécédents familiaux de maladies cardiovasculaires et étaient plus susceptibles d'avoir été diagnostiquées comme diabétiques, hypertendues, atteintes de lipodystrophies ou de dyslipidémie, par rapport à celles qui n'ont pas eu d'infarctus.

Nadir : valeur minimale enregistrée au cours du temps d'un paramètre évalué.

## Au bonheur des statisticiens

En utilisant un modèle statistique tenant compte de l'utilisation cumulative annuelle d'un inhibiteur (par tranches de type : moins d'un an d'utilisation, entre 1 et 2 ans, …, entre 5 et 6 ans et plus de 6 ans) et après ajustement pour un certain nombre de facteurs (âge, sexe, indice de masse corporelle, antécédents cardiaques, autres traitements, etc.), les investigateurs ont constaté que, contrairement à ce qu'ils auraient pu attendre, l'utilisation prolongée de stavudine ou de zidovudine n'était pas associée significativement au développement d'un infarctus. Statistiquement, cela s'énonce par un taux d'infarctus de 1.03 avec un intervalle de confiance* à 95% entre 0.99 et 1.08 et une valeur de P* de 0.14 pour la zidovudine – abrégé en 1.03 [0.99-1.08], P = 0.14 – et 1.04 [0.99-1.10], P = 0.11 pour la stavudine. L'intervalle de confiance englobant 1 et P étant supérieur à 0.05, les statisticiens concluent qu'il n'y a pas d'association significative. Les valeurs sont proches pour la lamivudine, 1.03 [0.98-1.08], P = 0.28, mais par

Un intervalle de confiance à 95 % permet de situer où la valeur d'intérêt a 95% de chances de se trouver.

La valeur de P donne une estimation du risque d'erreur, ainsi une valeur de P de 0,03 signifie que l'on a 3 % de chances de se tromper et donc 97 % de chances que la différence observée ne soit pas due au hasard.

contre celles pour l'abacavir et la didanosine révèlent des taux relatifs un peu plus élevés à 1.14 [1.08-1.21], P = 0.0001 et 1.06 [1.01-1.12], P = 0.03, respectivement. Cette fois, l'effet est statistiquement significatif (borne inférieure de l'intervalle supérieure à 1 et valeur de P inférieure à 0.05) et les investigateurs concluent que l'utilisation prolongée de ces deux antirétroviraux est associée à un risque accru de survenue d'un infarctus du myocarde.
Dans des analyses ultérieures visant à évaluer l'effet d'une prise récente des produits (au cours des derniers six mois), les taux relatifs d'infarctus, calculés cette fois en comparant avec les personnes n'ayant jamais pris l'antirétroviral ou l'ayant pris il y a plus de six mois, encadrent toujours la valeur de 1 pour la zidovudine, la stavudine et la lamivudine (pas d'association significative entre la prise de l'antirétroviral et la survenue d'un infarctus), mais sont encore plus élevés que précédemment pour la didanosine à 1.49 [1.14-1.95], P = 0.003 et l'abacavir à 1.90 [1.47-2.45], P = 0.0001. Concrètement, cela veut dire que le taux d'infarctus est plus élevé de 90 % chez les personnes des cohortes de DAD ayant pris récemment de l'abacavir par rapport à celles n'en ayant jamais pris du tout ou lors des derniers six mois ; pour la didanosine le taux est plus élevé de 49 %. D'autres analyses ont été effectuées et sans rentrer plus avant dans les détails, il ressort toujours que l'utilisation de la didanosine ou de l'abacavir au cours des derniers six mois est associée à un taux d'infarctus plus élevé pour les investigateurs de DAD.

## Conséquences pour le futur

L'équation de Framingham est une méthode de calcul du risque cardiovasculaire intégrant l'âge, le fait de fumer ou non, le taux de cholestérol total et du HDL cholestérol, un diabète éventuel ou non, l'existence ou non d'une hypertrophie ventriculaire gauche définie par un électrocardiogramme, la valeur de la pression artérielle systolique et le sexe.

En intégrant les prédictions de risque à 10 ans d'avoir une pathologie coronaire cardiaque, risque établi selon l'équation dite de Framingham* et calculé pour les personnes chez qui les données étaient disponibles, il ressort qu'il y avait plus de personnes avec un risque modéré (134 soit 37 %) ou fort (120 soit 33 %) parmi celles ayant été touchées par un infarctus que parmi celles n'en ayant pas eu (4 161 soit 18 % et 1 308 soit 6 %, respectivement). En comparant cette fois les personnes ayant pris de l'abacavir ou de la didanosine pour la première fois lors du suivi dans une cohorte de DAD à celles ayant débuté un des trois autres inhibiteurs non nucléosidiques lors du suivi, il apparaît que les profils de risque cardiovasculaire sont moins bons pour le premier groupe. Les investigateurs montrent aussi les taux d'infarctus en fonction du risque à 10 ans : chez les personnes n'ayant pas pris d'abacavir récemment, les taux sont de 1.0, 5.9 et 15.9 infarctus pour 1 000 personnes.années chez les personnes à faible, moyen ou fort risque et de 2.9, 7.7 et 32.5 infarctus pour 1 000 personnes.années pour les mêmes catégories chez les personnes en ayant pris récemment.

# De Nairobi à Madrid
# Etre femme et séropositive

# XIe conférence européenne

Madrid

**Du 24 au 27 octobre 2007, se tenait la XIeme conférence européenne sur le sida à Madrid. Nous y étions, certaines communications ont retenu notre attention. Retour un peu tardif sur une conférence pourtant intéressante.**

Nous étions 3 800 participants, provenant de 67 pays différents. Ce nombre important confirme l'intérêt pour cette conférence qui s'organise tous les deux ans, depuis 11 ans : 1997 à Hambourg, 1999 à Lisbonne, 2001 à Athènes, 2003 à Varsovie, 2005 à Dublin, 2007 à Madrid et en 2009 à Cologne.

## L'inquiétante résistance de la tuberculose

La première intervention de plénière qui ne soit ni un discours officiel, ni des remerciements ou autres congratulations, a porté sur la tuberculose et l'ampleur de l'épidémie qui touche tous les pays du monde et principalement la région d'Afrique du Sud-Est. 8,8 millions de nouveaux cas chaque année, la tuberculose a tué 1,6 million de personnes en 2005. La tuberculose MDR* et la tuberculose XDR*, résistantes se propagent dans le monde. Un système de surveillance a été mis en place dans certains pays mais pas encore partout. Pourtant faut-il rappeler combien la surveillance est importante dans le travail de prévention. Ces tuberculoses sont résistantes à l'isoniazide et à la rifampicine, pour la première citée et en plus aux fluoroquinolones et au moins à l'un des antibiotiques suivants : capréomycine, kanamycine ou amikacine pour la seconde, autant dire que pour traitées les personnes atteintes de ces maladies, la tâches n'est pas aisée, elle devient même quasiment impossible quand en plus se greffe le VIH. Pour finir l'orateur rappelle combien les épidémies de VIH et de tuberculose sont imbriquées. Ce sujet en plénière étonne et change des présentations qui font la synthèse des connaissances d'un sujet particulier, comme les présentations qui s'en suivent.

Tuberculose MDR pour multidrug-resistant et la XDR pour extensively drug-resistant.

## Synthèse mon amie

Ainsi, l'intervention suivante rappelle les bases : 6 classes de médicaments, plus de 20 molécules, nous sommes aujourd'hui face à des traitements simplifiés, des effets secondaires moindres pour les nouvelles molécules, et une prévention mieux comprise. Mais de rappeler que les traitements ne sont toujours pas dans les pays à faibles ressources et ce pour différentes raisons : trop cher, trop complexe et longtemps on a cru que la prévention était plus importante que les traitements. Aujourd'hui des éléments positifs s'additionnent pour développer l'arrivée des traitements dans ces pays : réduction des prix, déclarations communes des Nations Unies à l'UNGASS en 2001 et établissement de mécanismes de récoltes de fonds par : la Banque Mondiale, le Global Fond et Pepfar. De plus l'OMS a donné des guidelines claires et a mis en place le programme 3 X 5. Mais nombre de personnes n'ont toujours pas accès aux traitements. De plus, les antirétroviraux ont des problèmes de toxicité et de durabilité, les taux de mortalité sont toujours élevés, les traitements de secondes lignes ont une

longévité restreinte et les outils de monitoring sont également limités. La priorité des recherches doit porter sur : les traitements de première ligne qui doivent être plus sûrs et plus robustes ; l'initiation des traitements doit être plus précoce ; les outils de mesure de la charge virale et des CD4 doivent être meilleur marché et il faut prendre en compte la mise sous traitement conjointement pour le VIH et la TB.
En 2006 il y a eu 4.3 millions de nouvelles infections. Les raisons reposent sans doute sur l'échec du tout prévention, principalement par manque d'accès aux informations et aux préservatifs. Ainsi en Afrique la moyenne donne 3 préservatifs par homme et par an !... L'orateur de conclure sur « En plus la vulnérabilité des femmes est toujours aussi problématique et il faut s'y pencher ». Pour exemple il développe les objectifs d'une recherche en prévention qui est aujourd'hui indispensable si l'on souhaite un jour juguler la pandémie : microbicides et diaphragme ; traitements des infections sexuellement transmissibles ; la circoncision ; les prophylaxies orales (PREP), des pistes qu'il convient de maîtriser si on ne veut pas obtenir l'effet contraire de celui escompté.

## Vieillir avec le VIH

Les séances de mise à jour des connaissances se sont succédées sans apporter de grandes révélations, sans l'annonce qui révolutionnera la planète sida.
Un sujet nouveau cependant les personnes âgées vivant avec le VIH. Ce thème semble à la mode en ce moment et après le congrès de Strasbourg, en octobre 2007, ce sujet se retrouve dans une plénière de la conférence européenne. Il faut s'en féliciter car cela fait bientôt 30 ans que l'épidémie a démarré et devenir vieux avec le VIH est encore du domaine de l'inconnu. Le cas sur lequel s'est appuyé notre orateur est celui d'une femme née en 1919 découvrant sa séropositivité en 2000, suite à une tuberculose. Elle a une charge virale de 230 000 copies et il lui reste à peine plus d'une soixantaine de CD4. La mise sous traitement se passe bien mais en 2005 elle a des épisodes de démence mais qui peuvent faire penser aussi bien à une démence due au VIH, qu'à un Alzheimer. Notre orateur nous laissera sur notre faim en posant quelques questions éthiques difficiles comme faut-il forcer une personne âgée, devenue démente à prendre ses pilules ? Cette femme en effet ne voulait plus prendre de ténofovir (Viréad®) car la couleur bleue ne lui plaisait pas. Faut-il changer le traitement et trouver des molécules qui puissent lui être injectées ? De quoi faire réfléchir.

## La mise sous traitement

Les sessions suivantes ont porté sur le moment d'initier le traitement ou les critères pour en changer et comment, ou encore les comparaisons entre différentes combinaisons du style « *la mienne est meilleure que la tienne* ».
La mise sous traitement lorsque le taux de CD4 atteint 300-350 est maintenant recommandée. Tant que ce taux n'est pas atteint, il n'est pas nécessaire de le faire. Une présentation en a détaillé les raisons : mieux vaut mettre une personne sous traitement autour de 300 CD4 que de le faire trop tôt, cela évite d'avoir à faire des interruptions, dont les experts s'accordent à dire que c'est risqué, stratégie thérapeutique fortement déconseillée. Une autre présentation complétait ces informations. En se basant sur un tour d'horizon des différentes recommandations à propos du moment important qu'est la mise sous traitement, il nous a été expliqué en quoi ce cap peut-être difficile pour les malades. S'appuyant ensuite sur les résultats de différentes cohortes, l'orateur a renchéri sur le fait que les gains en CD4 étaient meilleurs parmi les personnes ayant commencé tôt le traitement. Il n'y a pas eu de réaction dans la salle, ce principe semble donc admis. Mais l'intervention intitulée « HIV is my disease » s'est terminée sur un rappel clair ; chaque personne a sa propre « bonne heure » pour être mise sous traitement.

## Et les femmes ?

Les présentations d'essai et de leurs résultats se sont succédées, et toutes ont un point commun : un grand écart entre le nombre de participants et le nombre de participantes : 28 % de femmes versus 72 % d'hommes (Cohorte espagnole Picasso), 17 % versus 83 % (Essai Monark de Abbott), 21 % versus 79 % (Essai Gemini), 13 % versus 87 % (Essai Motivate de Pfizer), etc. Toujours ce même fossé, que ce soit dans les posters ou dans les présentations orales, les femmes ne

dépassent pas le tiers des participants. Cependant, un symposium satellite consacré à la question des femmes était organisé un soir par le laboratoire Abbott. Et inévitablement quand on se penche sur les femmes, on y accole les enfants, à croire que les hommes ne sont pas concernés par cette problématique et que les femmes le sont forcément. C est un peu désespérant.
Nous avons pu enfin assister à une présentation où ont été énoncés clairement les problèmes que nous ne cessons de répéter. La première présentation s'intitulait « Perspectives actuelles sur la gestion du VIH chez les femmes ». Elle a abordé les différences spécifiques aux femmes, les connaissances limitées, les stratégies mises en place. Régulièrement l'intervenante s'excusait du manque de données, avec des « *éléments que nous ne connaissons pas* », « *caractéristiques que nous ne savons pas* », « *événement dont nous ne connaissons pas l'origine* », etc. Si c'était frustrant, cela avait au moins pour mérite de rappeler que la médecine en général, ne se soucie que peu des connaissances liées aux corps des femmes. Si les taux de charge virale peuvent être différent entre les hommes et les femmes, la progression de la maladie ne semble pas dissemblable, ni la réponse aux antirétroviraux.

## Quelques différences, quelques données

Les différences homme/femme nous ont été listées de façon détaillée et de rappeler à chaque fois que cela peut avoir des conséquences sur la prise de traitement. Ainsi la taille, la proportion de graisses, la concentration des enzymes responsables du métabolisme des traitements, les effets des hormones (gonadotrophines, traitement hormonal de substitution, grossesse, contraception orale) tous ces éléments diffèrent avec les corps masculins. La taille plus petite des femmes n'est pas qu'une question de centimètres, les organes sont aussi plus petits et de ce fait, les concentrations de certains antirétroviraux sont donc plus élevées chez les femmes : les concentrations de la névirapine (Viramune®), du saquinavir (Invirase®), de l'efavirenz (Sustiva®) et du lopinavir (Kalétra®) sont 20 % plus élevés chez les femmes.
On trouve donc des différences dans la survenue de certains effets secondaires. Ainsi les conséquences hépatotoxiques de la névirapine sont plus fréquentes chez les femmes. Une cohorte italienne montre que les femmes sont plus de deux fois susceptibles d'arrêter les traitements pour raison de toxicité que les hommes.
Les délais d'initiation d'un traitement antirétroviral est plus long chez la femme, du fait d'une grossesse potentielle, que ni le médecin, ni la femme ne veut risquer de perturber. L'étude Cascade montre, elle, que les femmes marginales ont plus de risque de se faire contaminer que les hommes dans la même situation de précarité.
La présentation a abordé aussi l'inégalité d'accès à la recherche, et a montré, tableau à l'appui, la différence du nombre de participants entre les deux sexes. Ceci a pour conséquence directe que les études n'ont pas la puissance statistique pour des comparaisons sexuées. Du coup les questions restent en suspens, le choix optimal des molécules et de leur dosage n'est pas clairement établi, les effets indésirables sur le court ou le long terme ne sont pas mieux connus. Seule la névirapine a fait l'objet de recherche de pharmacocinétique sur des femmes enceintes. L'efavirenz n'a pas été spécifiquement étudié mais a bénéficié d'un certain nombre de retours d'informations. Ne sont pas recommandés pendant la grossesse : l'efavirenz, la delavirdine (Rescriptor) et la zalcitabine (Hivid® aujourd'hui retiré du marché), pour les autres traitements les données sont insuffisantes.
L'intervention suivante traitera des femmes en tant que mères. Beaucoup de recommandations existent dans ce domaine, et la différence est criante après la présentation précédente. Une cohorte des USA indique que les femmes sont plus adhérentes pendant leur grossesse et que leur observance baisse au fil du temps après l'accouchement passant de 75 % pendant la grossesse à 53 % 6 mois après.
L'oratrice nous rappelle que la grossesse signifie une augmentation du volume… du corps en général, mais aussi du sang ce qui a pour conséquence une augmentation du travail des reins et du foie et donc une accélération de l'élimination des médicaments. Cet élément doit être pris en compte dans la surveillance particulière des femmes séropositives enceintes. La plénière du lendemain consacrée à la prévention, commencera par un rappel général : Auourd'hui, les personnes les plus susceptibles d'être infectées par le VIH dans le monde, sont les femmes, jeunes et africaines, le lien est fait.

# Le leadership au féminin

**Du 4 au 7 juillet 2007, deux militantes d'Act Up se sont rendues à la conférence internationale sur les Femmes. Annoncée comme étant la conférence sur le leadership des femmes dans la lutte contre le VIH/sida, elle s'est révélée décevante. Explications.**

Cette conférence était organisée par le YWCA*, un mouvement de femmes qui travaillent pour le changement social et économique à travers le monde. Les leaders associatifs qui s'y sont retrouvés, oeuvraient pour la plupart dans le réseau YWCA, et ne semblaient pas habitués à problématique du VIH. Nous avons assisté à une prise de conscience des problèmes posés par le sida, comme autre facteur de vulnérabilité des femmes, plus qu'à une conférence sur la prise de pouvoir des femmes dans la lutte contre l'épidémie. Cette association internationale qui existe depuis 87 ans a organisé ce meeting comme un groupe de parole élargit, dans lequel on distribue des informations sur le sida. Nous n'y avons pas appris grand chose sur l'épidémie elle-même, mais énormément sur la situation des femmes en Afrique et dans certains pays d'autres continents. Ce réseau international ne s'occupe du sida que depuis peu, et le gère comme un dossier de plus. Leurs représentantes réunies sont donc moins politiques et vindicatives que les responsables des associations de lutte contre le sida habitués aux conférences que nous fréquentons par ailleurs.

Young Women's Christian Association

## Une priorité parmi d'autres

Le sida est certes une préoccupation, mais il en existe beaucoup d'autres, qui peuvent bien souvent le supplanté, comme l'accès à la nourriture. La députée du Président d'Afrique du Sud a rappelé que dans le monde 50 % de la nourriture provient du travail des femmes, ce chiffre monte à 80 % en Afrique. Avant de prescrire des antirétroviraux, s'est-on intéressé à savoir si les personnes ont à manger, a interrogé une oratrice ? « *On nous dit qu'il ne faut pas prendre les traitements à jeun, mais quand la nourriture au quotidien est quelque chose de rare, comment fait-on ?* »

Une femme expliquait par le détail, que dans son village au Kénya, pour s'occuper d'une personne mourante il fallait compter 48 bacs d'eau par jour et que pour ramener un bac il faut 3 kilomètres. Ces femmes, car ce sont les femmes qui s'occupent des malades, s'épuisent. Elle a exposé la situation désespérée de sa famille ; le sida a emporté 3 de ses frères et 2 sœurs, et si sa mère vient de mourir ce n'est pas du sida mais d'épuisement pour avoir accompagné ses enfants et petits-enfants dans la maladie.

D'autres de rappeler l'importance grandissante de la féminisation de la pauvreté et « *nous partons déjà de tellement loin* ». Un certain nombre de revendications ont été

portées lors de la dernière plénière, afin de nourrir le plaidoyer au niveau international de ces femmes du Sud. L'une concerne la représentation des femmes dans les instances de décisions, dans les lieux de pouvoirs, afin de rappeler la réalité, de veiller à ce que les décisions prises ne soient pas trop éloignées des besoins du terrain. Lorsque le Fond mondial reçoit un dossier d'un pays pour un financement, sur les 42 critères qui servent à juger de la pertinence du dossier, un seul concerne les femmes ! Et cette seule valeur genrée s'intéresse au nombre de femmes ayant participé à des protocoles de prévention de transmission mère/enfant. Aucun autre critère ne se soucie du sexe des personnes atteintes.

## Inégalités en prévention

La recommandation de trouver des femmes dans les lieux de décisions, a trouvé un autre écho dans une session consacrée à « la prévention, les traitements et la recherche en direction des femmes et des petites filles ». On connaît aujourd'hui les limites des politiques de lutte contre le sida dans les pays du Sud qui ont mis la priorité sur la prévention. La fidélité, l'abstinence ne marchent pas, plusieurs femmes l'ont répété, mais sans arrêt, on y revient. Le retour de la morale rend de plus en plus difficile la situation des femmes. A cela, il faut ajouter les effets d'annonce catastrophiques des essais sur les méthodes de prévention alternatives au préservatif. La « protection » de la circoncision ressentie par certains hommes, rendra encore plus difficile la négociation des moyens de prévention comme le préservatif. A propos des essais menés à Orange Farm sur l'effet de la circoncision dans l'évolution de la pandémie, une femme d'Afrique du Sud a rappelé que même si la circoncision est réalisée en Afrique du Sud, cela n'empêchera pas les viols. Et dans nombre de pays, les hommes sont déjà circoncis, la crainte qu'une rumeur sur une protection potentielle des hommes se met à circuler, rend les femmes interrogées très pessimistes. Certaines nous ont dit leur colère, car elles ont trouvé des moyens pour imposer le préservatif, mais ces annonces risquent de les faire «capoter».
Les microbicides sont évidemment évoqués dans plusieurs workshop et apparaissent comme le seul outil a leur redonné une indépendance sur ces questions de prévention. Mais le seul hic, c'est qu'actuellement aucun produit n'est disponible, et vu les moyens insuffisants mis dans ce domaine de la recherche, ce n'est pas demain qu'un microbicide arrivera sur le marché.

## Florilèges

La violence faite aux femmes, revient sans arrêt, sur les photos, dans les discours, dans les intitulés des ateliers de travail, c'est l'une des priorités de YWCA. Et pour de bonnes et nombreuses raisons : une femme de Sierra Leone, après avoir exposé la difficulté des femmes de son pays à faire vivre leur famille du fait de la violence sociale qui est exercée contre elles, a conclu son exposé en préconisant : « *ce qu'il faudrait faire c'est presque mettre un fémidon® avant de sortir du travail, car les agressions sont si fréquentes, qu'au moins si on peut se protéger du sida, c'est déjà ça…* »
Mais l'intervention la plus marquante dans ce domaine fut sans doute celle d'une jeune femme, lors d'une plénière, expliquant à l'assistance, à ses « soeurs » : « *si vous n'avez pas le sida, c'est tout juste une question de temps* ». Glaçant.

# Dépistage et confirmation de la séropositivité

# Etat des lieux

# Le test de l'été

Test rapide

**Jusqu'à présent les moyens de dépistage du VIH nécessitent une prise de sang en CDAG ou en laboratoire privé et en cas de positivité, une confirmation un mois plus tard. Aujourd'hui les tests rapides élargissent la palette d'outils de dépistage. Comment fonctionne-t-ils ?**

Pour connaître un statut sérologique, les biologistes ont actuellement plusieurs techniques à leur disposition : le test Elisa, la PCR, le bDNA, le Western Blot. Ces outils ne ciblent pas les mêmes éléments.

## Tout est une question de vocabulaire

Les anticorps sont des protéines plasmatiques produites par les lymphocytes B pour tenter de détruire ou neutraliser les antigènes. Les antigènes sont des éléments (bactérie, virus, médicament, particules inertes, etc.) pénétrant dans l'organisme et pouvant déclencher une réponse immunitaire avec production d'anticorps spécifiques. La propriété essentielle d'un anticorps est de se lier spécifiquement avec l'antigène qui a induit sa production, dans le but de le neutraliser. Certains anticorps sont protecteurs. À chaque antigène correspond un anticorps spécifique qui persistera plus ou moins longtemps dans le sang ; il servira de marqueur et pourra être détecté (exemple : les anticorps anti-VHB, anti-CMV, etc.). La présence d'un anticorps anti-VIH présent dans le sang d'une personne signifie que celle-ci est infectée par le VIH. Les tests Elisa et Western Blot recherchent ces anticorps et signent une infection à VIH.
L'apparition dans le sang de l'antigène p24 précède celle des anticorps spécifiques au VIH, lorsqu'il y a contamination récente. Cette recherche permet de réaliser un diagnostic précoce de l'infection. La présence de l'antigène p24 dans le sang est transitoire, elle apparaît 2 à 3 semaines après la contamination et disparaît dans les semaines qui suivent, mais il peut réapparaître ultérieurement. Cet antigène correspond aux protéines dont est constituée l'enveloppe du virus.

## Les outils disponibles

- Le test Elisa (enzyme-Linked Immuno-Sorbent Assay) est une technique utilisée pour détecter des anticorps antibactériens ou antiviraux. Elle sert notamment à détecter les anticorps anti-VIH au moment de la séroconversion et sert également au diagnostic des hépatites.
- Le Western Blot est un test permettant de détecter les anticorps spécifiques du VIH dans le sang, par une technique d'électrophorèse spéciale. Il permet de confirmer ou non une séropositivité, après avoir pratiqué un test Elisa pour un premier dépistage.

- Le bDNA (branched DNA) est une technique de biologie moléculaire, dite de l'ADN branché ou bDNA, utilisée pour déterminer une charge virale, par exemple : la charge virale plasmatique du VIH.
- La PCR (Polymérase Chain Reaction) est une technique de biologie moléculaire de haute sensibilité qui permet de détecter dans le sang et dans les tissus des fragments d'ADN* et d'ARN* de virus, de bactéries ou autres micro-organismes en les recopiant presque à l'infini. C'est cette technique et ses variantes qui servent à la recherche qualitative et quantitative du VIH. La PCR a permis le développement de tests ultra-sensibles pour le VIH, grâce auxquels le diagnostic précoce de ces infections est possible, avant l'apparition des anticorps spécifiques de chacune d'elles. Elle est indispensable dans le domaine de la transfusion sanguine. La PCR en temps réel est une nouvelle technique, plus sensible et moins onéreuse, qui devra permettre un suivi virologique réel.
- La charge virale plasmatique correspond au nombre de particules virales contenues dans un échantillon de sang. Dans le cas du VIH, la charge virale est utilisée comme marqueur afin de suivre la progression de la maladie et mesurer l'efficacité des traitements. Elle s'évalue aujourd'hui à l'aide de deux techniques de biologie moléculaire, PCR ou bDNA, et s'exprime en nombre de copies d'ARN-VIH/mL. On exprime souvent également la charge virale en logarithmes (log en abrégé).

L'ADN (Acide DésoxyriboNucléique) est une molécule géante, formée de deux chaînes de nucléotides enroulées en double hélice. C'est le constituant principal des chromosomes situés dans le noyau de chaque cellule. Le VIH, dont le matériel génétique est constitué d'ARN, peut, à l'aide de sa transcriptase inverse, s'introduire dans l'ADN de la cellule contaminée et en détourner le mécanisme pour sa propre réplication.
L'ARN (Acide RiboNucléique) est une longue molécule formée par un grand nombre de nucléotides, en une seule chaîne en hélice. La recherche qualitative et quantitative de ces virus est possible par les techniques de biologie moléculaire.

## Une découverte en plusieurs étapes

La détection des anticorps anti-VIH repose donc sur la réalisation d'une réaction antigène-anticorps : les anticorps de la personne pouvant être infectée sont mis en contact avec des antigènes viraux produits en laboratoire. L'utilisation du sérum sanguin est la méthode de référence, la salive ou d'autres liquides biologiques ont été proposés.
Les méthodes utilisées sont dites immuno-enzymatiques de type Elisa. Les tests actuellement rencontrés détectent des anticorps anti-VIH-1 et anti-VIH-2 ainsi que la protéine p24 du VIH-1. La recherche de celle-ci est indispensable en cas de suspicion de primo-infection. Les techniques Elisa sont réalisables en 60 à 120 minutes environ.
Trois types de marqueurs sont utilisés :
- l'ARN-VIH par amplification génétique PCR peut être détecté 10 jours après la contamination. Il exprime la charge virale quantitative en copies/mL.
- l'antigène p24, détectable environ 15 jours après la contamination, disparaît au bout de quelques semaines et signe par sa présence une infection récente.
- les anticorps anti-VIH, mis en évidence par la technique sérologique de type Elisa, sont détectables 25 à 30 jours après la contamination.

Ces tests de dépistage comportent le risque de résultats faussement positifs et ce malgré les progrès réalisés dans ce domaine. Ceci impose la réalisation de techniques de confirmation, le test de Western-blot en est la référence. Il s'agit d'une technique de séparation des protéines virales par électrophorèse (possible pour le VIH-1 et le VIH-2).
Lorsque la date de la contamination est inconnue et remonte à plusieurs mois ou années, on fait : une recherche d'anticorps par Elisa, confirmée par un western blot et en cas de positivité, elle s'accompagne de la détermination de la charge virale.
Une réponse définitive sur le statut sérologique peut donc être obtenue en 4 semaines.*

En cas de prise de risque (blessure par matériel médical, viol, rupture de préservatif, partage de seringues, etc.), un traitement prophylactique peut être prescrit. C'est une combinaison de 3 médicaments antirétroviraux à prendre pendant 4 semaines. Ce traitement doit intervenir dans les 48 heures qui suivent l'événement. Il sera encore plus efficace s'il est administré dans les 4 heures qui suivent la prise de risque.

## L'arrivée des tests rapides

En novembre 2007, le Sidaction a organisé une journée consacrée à l'utilisation de ces tests en toutes circonstances. Les autorités de santé publique ont participé à cette réflexion. Sur le plan légal, en 2008, il est toujours nécessaire de pratiquer dans un premier temps un double test, prescrit par un médecin, puis un test de confirmation.

Pourtant, en 2008, il semble possible de ne pratiquer qu'un seul test ELISA pour avoir une sécurité suffisante de dépistage. Des recommandations devraient suivre en ce sens, de la Haute autorité de santé et de la Direction Générale de la Santé (DGS). En France, aujourd'hui, le double test est toujours exigé pour le dépistage du VIH, contrairement à la plupart des autres pays.
Fin 2007, le Conseil National du sida avait déjà recommandé l'utilisation d'un test unique, avec l'accord de la personne, lors de consultations médicales.
Plusieurs laboratoires, dont le français BioMérieux, ont lancé sur le marché des tests rapides de détection du VIH-1 et du VIH-2. Ces tests sont d'utilisation très simple, réalisables dans des circonstances très variables, dans les services d'urgence, en cas d'exposition au sang par un médecin ou par du personnel infirmier, ils ne nécessitent pas de formation technique particulière. Une petite goutte de sang prélevée au bout du doigt, 15 à 20 minutes pour avoir le résultat ! Un contrôle sera pratiqué le lendemain si nécessaire. Ces tests sont soumis à la législation européenne et française. L'Afssaps a donné son autorisation après obtention du « marquage CE », certificat acquis après la vérification de la fiabilité technique du test : spécificité, sensibilité et résultats des études pratiquées.

## Termes choisis

On demande aux tests rapides d'être spécifiques (détection des anticorps anti-VIH-1 et VIH-2 et de l'antigène Gp24 ) et sensibles, même à de faibles taux, pour n'avoir ni faux positifs ni faux négatifs.
**- Spécifique** : littéralement qui est propre à une espèce et à elle seule.
En immunologie, se dit lorsqu'un antigène, en pénétrant dans un organisme, provoque la production d'un anticorps qui lui est spécifique. Par extension, dans le domaine scientifique, une technique est dite spécifique lorsque les résultats qu'elle donne correspondent à la cible choisie et uniquement à elle.
Exemples : anticorps anti Hbs, anticorps anti VIH-1, VIH-2. On parle de spécificité.
**- Sensibilité :** littéralement aptitude à détecter et amplifier les faibles variations d'une grandeur. Ce terme peut s'appliquer à un instrument scientifique de mesure. En virologie, les progrès de la science font que les techniques deviennent de plus en plus sensibles, c'est-à-dire qu'elles permettent de déceler des taux d'anticorps ou des quantités d'ARN, d'ADN de plus en plus faibles.
Pendant un temps, la limite de recherche de la charge virale était de 500, puis de 200 et enfin de 50 copies/mL. Aujourd'hui elle est possible à des taux encore plus bas.
**- Fiabilité :** qualité d'une technique à laquelle on peut se fier (faire confiance) en termes de reproductibilité (même qualité de résultats), quelque soit le nombre d'échantillons, et dans le temps.

## Comment utiliser les tests rapides ?

Actuellement ces tests sont à l'essai auprès de certains hôpitaux de la région parisienne (hôpital Bichat, hôpital Hôtel Dieu, hôpital Kremlin Bicêtre, etc.), ils sont pratiqués dès l'arrivée dans les services d'urgences, après un délai de réflexion bien évidemment. Le résultat est ensuite communiqué par le personnel infirmier, ayant suivi une formation adaptée. Ces personnes ne sont pas nécessairement des médecins lesquels sont parfois très mal à l'aise dans ces circonstances. Il peut aussi être proposé de faire un test rapide de dépistage dans certains cabinets de médecins généralistes.
Des études doivent être menées en France en associant des organismes tels que l'Agence nationale de recherche sur le sida et les hépatites (ANRS), la DGS, les centres de dépistage anonyme et gratuit (CDAG) et aussi les associations de personnes vivant avec le VIH (Aides, Act Up-Paris, etc.) pour aboutir en toute sécurité à un élargissement du dépistage du VIH vers tous les publics et à l'aide de tests rapides. Roselyne Bachelot-Narquin, ministre de la Santé s'est prononcée

pour une expérimentation prochaine des tests rapides de dépistage du VIH, faits par des non-médecins en s'appuyant sur le tissus associatif afin d'aider le malade qui apprend sa séropositivité. Un projet devrait être accepté par l'ANRS et les comités d'éthique et devrait se mettre en place d'ici la fin de l'année 2008.
Beaucoup des personnes découvrent leur séropositivité à un stade tardif de la maladie, augmentant ainsi le risque de mortalité et de transmission. La connaissance du statut sérologique peut entraîner dans tous les milieux un comportement de prévention. Un diagnostic plus précoce est réalisé dans certains groupes très exposés, et chez les femmes enceintes, à qui est proposé un test de dépistage VIH au moment d'une grossesse. Par contre, l'arrivée des tests rapides pourrait aussi permettre de proposer un dépistage systématique au moment d'une consultation médicale, à des personnes âgées, à des migrants, à des jeunes adultes et à des hétérosexuels ayant des partenaires multiples. Pourtant, si ces études semblent nécessaires, elles ne doivent pas conduire à remettre à plus tard, les décisions qui d'imposent.

## A retenir

Les tests rapides donnent un résultat en 20 minutes, aussi fiable que ceux des tests classiques. Ils nécessitent également une confirmation par un test classique en cas de positivité. Ces tests rapides sont un nouvel outil pour atteindre les personnes qui ne se font pas dépister par les moyens existants actuellement. La France est un des derniers pays européens à mettre en place l'utilisation des tests rapides, mais le monde évolue, et l'arrivée de ces tests sur le marché ne doit pas faire l'économie d'un débat important, en termes éthiques et politiques.

# Act Up c'est aussi

**Pour vous informer et lutter efficacement contre le sida, Act Up a mis en place une série de médias accessibles à tous.**

## Les essais cliniques

La première brochure de la collection « information = pouvoir » concerne les essais cliniques pour les personnes atteintes par le VIH. Pour mieux comprendre le principe des essais, comment ils sont menés, ce que vous pouvez en attendre, les questions que vous devez vous poser avant d'y participer.

## sida, un glossaire

La deuxième brochure est un glossaire ayant pour but de mieux comprendre les termes médicaux, d'interpréter son bilan sanguin, de participer plus activement au dialogue avec son médecin. On y trouve aussi un répertoire d'adresses et de nombreuses pages sur les hépatites dans le cadre des co-infections VIH / Hépatites.

## Le guide des droits sociaux

La troisième brochure est un guide des droits sociaux qui permet une information claire et précise de tous les droits auxquels peuvent prétendre les personnes séropositives. Une liste plus complète des institutions, associations et administrations termine ce recueil. Pour obtenir une de ces brochures, écrivez à Act Up-Paris, BP 287, 75525 Paris cedex 11 (contre frais de port, 3 €).

## pages des idées folles

La pif est le journal interne de l'association. Il a pour but d'améliorer la communication interne, de mettre à nu les militantEs, d'engager des réflexions.

## Action

Action fait le point sur nos réflexions politiques, nos actions, leurs résultats. Ce journal est le fruit de l'activité des différentes commissions d'Act Up. (disponible par abonnement, 6 numéros par an 8 €, abonnement de soutien 18 €).

## Action=Vie

Action=vie est la revue d'information sociale, elle complète et met à jour les informations données dans le Guide de Droits Sociaux. Elle est encartée dans Action. (disponible par abonnement, 6 numéros par an 3 €.

## Protocoles

Protocoles présente une information sur les essais menés sur l'infection à VIH, mais aussi le domaine médical et thérapeutique. Il est réalisé per les membres de notre commission Traitements & Recherche. Disponible par abonnement (équivalent à la couverture des frais d'envoi) 6 numéros par an 8 €.

## Les Réunions publiques d'informations

A Paris, les RéPI ont lieu tous les deux mois et abordent autant le domaine thérapeutique que social. Après l'intervention des invités, la salle peut poser des questions. Chaque Répi donne lieu à la publication d'un dossier complet, et d'un compte rendu, adressés à toute personne qui le souhaite (contre frais de port 2,50 €).

## http://www.actupparis.org

Retrouvez toutes ces publications, mais aussi des infos, nos communiqués de presse, des photos et les rendez-vous d'Act Up-Paris. Une lettre électronique d'Act Up-Paris vous est envoyée environ tous les 10 jours. Pour s'abonner, consultez la page http://listes.samizdat.net/wws/info/actupinfos

# Pour nous soutenir

NOM ET COORDONNÉES
DU DEBITEUR

DÉSIGNATION DU COMPTE À DÉBITER

| BANQUE | GUICHET | N° DE COMPTE | CLÉ |
|---|---|---|---|
| | | | |

NOM ET COORDONNÉES
DE L'ÉTABLISSEMENT TENEUR DU COMPTE À DÉBITER

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

Je souhaite soutenir Act Up-Paris dans son combat quotidien 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 courrier un reçu fiscal (courant janvier de l'année suivante) me permettant de déduire 66% du montant de ce don de mes impôts.

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.

N° National d'émetteur
**421 849**

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.**

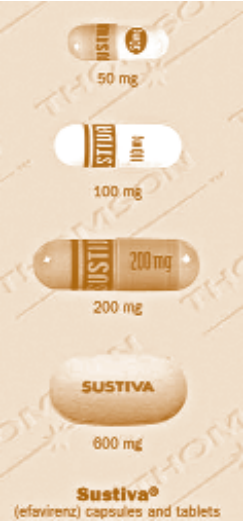
# Les enfants privés de Sustiva®

# Les petits oubliés de la recherche

Sustiva®

**Nous en avions fait une brève dans le dernier Protocoles, nous y revenons aujourd'hui vu l'inertie de Bristol Myer Squibb sur ce sujet. Malgré la mobilisation des associations la firme pharmaceutique a décidé de retirer du marché un antirétroviral pourtant très efficace chez les enfants. Quelle sera la prochaine étape ?**

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




Le 27 février dernier, une pédiatre spécialisée dans le VIH alertait les associations de lutte contre le sida, d'une difficulté à s'approvisionner en Sustiva® 100 mg. Le Sustiva® ou efavirenz est un antirétroviral, analogue non nucléosidique, inhibiteur de la transcriptase inverse* du VIH. C'est le laboratoire BMS qui produit et commercialise la molécule en France sous le nom de Sustiva®. Aux Etats-Unis, dans certains pays du Sud et en Russie il est vendu sous le nom de Stockrin®. Il est disponible sous plusieurs formes*, dont des gélules 100 mg qui sont particulièrement bien adaptées au traitement des enfants séropositifs.

En effet, Sans gélules de 100 mg, le choix pour les enfants se restreint : les gélules de 200 mg sont trop grosses, celles de 600 mg encore plus et elles ne peuvent être prises qu'à partir d'un poids de 40 kg (enfant de plus de 13 ans) car elles sont trop fortement dosées; celles plus petites (50 mg) nécessitent un nombre de prises quotidiennes trop fastidieux : entre 4 et 8 par jour (auxquelles il faut ajouter les autres traitements prescrits), enfin la forme en sirop a un goût qui la rend imbuvable. La rupture en stock de ces gélules 100 mg entraînent donc des contraintes qui ont une incidence directe sur l'observance du traitement, facteur pourtant essentiel à son efficacité. Elle relance aussi le débat sur l'absence de recherche dans le domaine de la prise en charge thérapeutique des enfants séropositifs.

## Une palette qui manque de couleur

Plus largement les options thérapeutiques pour les enfants séropositifs ne sont pas si nombreuses, pour rester inactif face au retrait de ces gélules. D'abord du côté de la recherche, très peu d'études sont menées sur ces questions. La plupart des informations sont issues de l'extrapolation de l'expérience du suivi des adultes à celui des enfants.

Certains antirétroviraux ne sont pas validés pour une prescription pédiatrique : Aptivus®, Atripla® (à partir de 18 ans), Celsentri®, Combivir® (à partir de 12 ans), Fuzéon® (à partir de 6 ans), Invirase® (à partir de 16 ans), Isentress® (à partir de 16 ans), Kalétra® nouvelle formule, Kivexa® (à partir de 12 ans), Prezista®, Reyataz®, Trizivir®, Truvada® (à partir de 18 ans), Viréad® (à partir de 12 ans).

Peu de molécules sont disponibles à faibles dosages : Crixivan® (100 mg), Epivir® (150 mg), Rétrovir® (100 mg), Sustiva® (50 et 100 mg), Zérit® (15, 20, 30, 40 mg).
Beaucoup d'antirétroviraux existent en sirop ou en solution buvable : Agénérase®, Emtriva®, Epivir®, Kalétra®, Norvir®, Rétrovir®, Sustiva®, Telzir®, Videx®, Viracept®, Viramune®, Zérit®, Ziagen® mais généralement leur goût n'en facilite pas l'ingestion. Les comprimés peuvent être coupés et dosés mais pour les gélules ou les capsules souples c'est impossible.
De plus, les laboratoires ne se donnant pas pour priorité d'approfondir les connaissances liées à la prise en charge des enfants séropositifs, ceux-ci se retrouvent souvent privés des innovations thérapeutiques, et continuent de prendre de « vieilles » molécules plus lourdes en termes d'effets indésirables.

## Que vaut la vie de 30 enfants face à 15 milliards de dollars ?

Après enquête, le directeur médical du département Virologie de BMS a été recontacté et a confessé que l'arrêt de la commercialisation était prévu pour la fin du mois d'avril 2008. Cette décision s'inscrit dans un cadre plus large, et prémédité : l'arrêt des chaînes de production est effectif depuis 2006, et la commercialisation a déjà été arrêtée courant 2007 dans d'autres régions du monde (Afrique, une partie de l'Europe de l'Est, USA). La France fait visiblement partie de la dernière étape du processus, avec l'Angleterre et l'Allemagne. L'argument avancé par le laboratoire est le peu de demandes, le Sustiva® sous forme de gélules 100 mg ne concerne qu'une trentaine de boîtes par mois en France, un marché insignifiant pour une firme pharmaceutique. Dans la rubrique « chiffres clés » sur son site internet, BMS se vante d'autres chiffres bien plus impressionnants : « *dans le monde, c'est 19,3 milliards $ de chiffre d'affaire, dont 15,6 milliards $ pour l'activité pharmaceutique* ».
Face à ces chiffres vertigineux, que valent 30 boîtes à 60 €, par mois ?
Pour tenter de gagner un peu de temps, des pourparlers se sont engagés entre le laboratoire et l'Agence française de sécurité sanitaire et des produits de santé (AFSSaPS) : l'Agence a réussi à repousser l'échéance d'arrêt de commercialisation à la fin de l'année 2008. Elle a enjoint le laboratoire à élaborer un plan d'information en direction des familles et des médecins prescripteurs.

## Perspectives

Au moment même où un groupe de pédiatres publiait une lettre ouverte à BMS condamnant leur décision, le TRT-5* écrivait un communiqué de presse « *Le laboratoire BMS arrête la commercialisation du Sustiva 100 mg sans préavis* », où nous présentions plusieurs solutions. Les laboratoires Merck Sharp & Dohme-Chibret disposent d'un accord avec BMS pour commercialiser l'efavirenz hors d'Europe (sous le nom de Stocrin®). Par ailleurs le laboratoire indien Cipla, produit déjà une forme générique de cette formulation. Ce dernier élément représente une réelle possibilité pour que la France émette une licence obligatoire.

## Un peu de législatif

Selon les accords de l'OMC sur les Aspects des droits de propriété intellectuelle (ADPIC), la durée d'un brevet sur un médicament est de 20 ans. Pendant cette période, le laboratoire qui a déposé le brevet en détient le monopole et il peut en fixer le prix librement. Cependant des flexibilités sont inscrites et elles prévoient plusieurs moyens de contourner ce monopole et d'obtenir des copies de médicaments à des prix plus accessibles :
- Les importations parallèles : un pays décide d'importer un produit de marque, non du producteur lui-même, mais d'un autre pays où le médicament est à un prix plus bas.
- Les licences volontaires : autorisation donnée à un pays de produire, importer ou vendre un générique. Cette autorisation fait suite à une négociation avec le détenteur du brevet où ce dernier impose ces conditions, notamment des royalties.

- Les licences obligatoires : un pays se donne d'office le droit d'exploiter le brevet d'un produit en l'important, le vendant et le produisant, sans l'autorisation du détenteur de brevet.

La mifépristone ou Mifégyne® est un stéroïde synthétique. Elle est utilisée chez la femme comme abortif, pour l'avortement chimique du début de la grossesse.

Les Etats-Unis et l'Europe utilisent très régulièrement ces mécanismes dans le domaine des technologies. Dans le domaine plus spécifique de la santé, les pays riches y ont aussi recours, comme ce fut le cas de la France.

- En 2004, scandalisée par le prix fixé pour des tests de dépistage du cancer du sein, la France modifie sa loi sur les brevets pour permettre un usage plus large des licences obligatoires en matière d'outils diagnostiques ;
- La France a envisagé d'émettre une licence obligatoire sur le RU 486* quand le détenteur du brevet, le laboratoire français Roussel Uclaf, a retiré son produit du marché, sous la pression des lobbies pro-vie. Avant que la procédure légale n'aboutisse, le laboratoire était revenu sur sa décision.

Ce dernier exemple montre que la question du prix n'est pas la seule chose qui motive l'émission de licences obligatoires.

Act Up-Paris fait actuellement pression sur le ministère de la Santé pour que des formes génériques du Sustiva® 100 mg, soient importées pour la trentaine d'enfants qui prennent actuellement cette formulation. Mais cela nécessite l'accord du ministère de la Santé, et la ratification du ministère de l'Industrie. Il reviendra alors au gouvernement français de prendre la décision d'émettre une licence obligatoire.

Dit Rapport Yéni qui regroupe les recommandations sur la prise en charge médicale des personnes infectées par le VIH.

## A contre-courant

Les instances nationales et internationales se sont exprimées à plusieurs reprises sur l'enjeu que représente l'amélioration des moyens thérapeutiques à destination des enfants malades.

- Le Rapport d'Experts 2006*, préconise spécifiquement l'orientation de la recherche vers les formes galéniques pédiatriques. Le message est clair : « *inciter l'industrie pharmaceutique à poursuivre la recherche de formulations galéniques adaptées aux besoins des enfants* ».
- Entrée en vigueur en janvier 2007, la réglementation européenne sur les médicaments pédiatriques vise à faciliter le développement clinique de nouveaux médicaments pédiatriques.
- Enfin, les Pediatric Guidelines des Etats-Unis demandent, dans leur version de février 2008, des présentations adaptées aux enfants pour tous les antirétroviraux, en se cachant derrière des arguments qui se veulent éthiques

Malgré tout cela, le laboratoire persiste dans ses décisions, pire il tente de mettre en avant des arguments éthiques pour justifier son action. Ce serait pour éviter de prendre des risques sur la qualité des traitements qu'induit une trop faible production, que le laboratoire préfère conserver le cap choisi. Pourtant, à l'heure de la mondialisation, le regroupement de la production pour plusieurs pays, et notamment pour les pays du Sud, s'oppose raisonnablement à l'argument de la firme.

wants needs gets?

**Most children *want* to eat sweets — small, colorful and delicious sweets.**

However, right now there are over 2.3 million children living with HIV and AIDS. 87% of these children live in sub-Saharan Africa and ***need*** treatment, but more than 90% of them ***get*** nothing.

In the past quarter of a century of the AIDS pandemic, children have often been left untreated because of the perception that their deaths are unavoidable. Many medicines to treat HIV are not produced in dosages and formulations suitable for children. The few that are available are on average four times the cost of medicines for adults. The usual tests to diagnose HIV will not work for children until they are eighteen months of age, but without treatment, half of all children born with HIV in poor countries die before they are two.

This *must* change.

You can make a difference. Call on the pharmaceutical industry to provide equitable access to simple diagnostics and medicines for children living with HIV and to make them affordable, comprehensive and sustainable.

**Send a postcard today: www.e-alliance.ch/accessmeds_pediatric.jsp**

# HIV POSITIVE KIDS DESERVE TREATMENT

Ecumenical Advocacy Alliance

## Appel à témoignages

Nous avons eu des échos de dysfonctionnements humains graves avec un médecin du service des maladies infectieuses de l'hôpital Georges Pompidou à Paris. Si vous êtes concernés, malades ou personnels hospitaliers/professionnels, **contactez-nous.**
Par téléphone : 01 49 29 44 82 (tous les jours entre 10 h et 17 h), par courrier : Act Up-Paris, BP 287 75525 Paris cedex 11, par mail : traitements@actupparis.org.
Nous conserverons votre anonymat, si vous le souhaitez.

## 25 ans de sida

Le 20 mai 1983, il y a tout juste 25 ans, un article de Sciences annonçait la découverte d'un nouveau virus, plus tard appelé VIH, et responsable de l'épidémie de sida.
Nous n'avons aucune raison de fêter cet anniversaire. Après 25 ans d'épidémie, 70 % des malades du sida dans le monde n'ont toujours pas accès aux médicaments. Malgré cela, la recherche publique n'est pas une priorité du gouvernement. En effet, en 2008, les différents ministères ont diminué sans somation leurs crédits à l'Agence nationale de recherche sur le sida et les hépatites virales (ANRS) : moins 50 % pour ceux du ministère des Affaires Etrangères, et moins 6 % pour ceux du ministère de la Recherche. L'avenir même de cette agence, dont la présence et le travail sont si utiles à la lutte contre le sida, est menacé, puisqu'il est question de renvoyer ses activités vers l'INSERM.
Nous avons dénoncé ces suppressions de crédit et cette réorientation qui s'inscrivent dans une politique globale de désintéressement progressif de la recherche publique par le gouvernement français. Si des économies doivent faites, ce n'est pas sur le dos de la recherche, ce calcul n'est pas visionnaire et grève profondément l'avenir scientifique et thérapeutique. On peut presque affirmer qu'aujourd'hui, en l'état de la recherche, on ne découvrirait pas le virus du sida comme on l'a fait il y a 25 ans.

## Silence mon coeur fait une pause

L'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) résulte de l'obstruction des petites artères pulmonaires qui aboutit à l'insuffisance ventriculaire droite et, in fine, au décès. On sait depuis les années 90 que le VIH fait partie des facteurs de risque exposant à l'HTAP.
Si les signes cliniques en amont sont peu nombreux et peu spécifiques, on découvre tardivement le HTAP souvent à cause d'une dyspnée progressive, symptôme inaugural dans près de 85 % des cas. Le pronostic des personnes est étroitement lié au moment de la découverte du HTAP.
Une étude de cohorte prospective multicentrique réalisée en France, dans laquelle ont été inclus 7 468 malades séropositifs s'est intéressée à la prévalence de cette association de pathologie VIH et HTAP. Il en résulte que depuis vingt cette prévalence n'a pas vraiment évolué et reste autour de 0,5 % des personnes vivant avec le VIH. Ce résultat peut étonné, car le chiffre est identique à la situation qui prévalait avant l'arrivée des antirétroviraux, et cet apport thérapeutique aurait pu faire penser à une baisse de ce chiffre.

Dans l'étude française, le diagnostic d'HTAP a été posé sur des critères échographiques et hémodynamiques. La pression dans l'artère pulmonaire au repos devait être supérieure ou égale à 25 mm Hg (ou supérieure ou égale à 30 mm Hg à l'effort), la pression capillaire pulmonaire étant supérieure ou égale à 15 mm Hg. Lmes résultats indiquent une dyspnée chez 739 personnes : 312 de celles-ci ont été exclues selon des critères prédéfinis et 150 autres ont refusé de participer à l'étude.
L'analyse a finalement porté sur 277 participants, dont 30 étaient atteints d'une HTAP connue ; les 247 autres présentant une dyspnée inexpliquée. Au total, le diagnostic d'association de VIH et HTAP a été retenu dans 35 cas. Toute dyspnée inexpliquée survenant chez une personne vivant avec le VIH doit faire suspecter une VIH-HTAP et déboucher sur un bilan échographique et/ou hémodynamique.
En effet, si le diagnostic est tardif, il grève le pronostic. Ainsi, il est posé tardivement chez 71 à 81 % des personnes, aux stades III et IV de la New York Heart Association (NYHA), le taux de survie à 3 ans est de 28 % (versus 84 % si la découverte est faite au moment ou le HTAP en est encore aux stades I et II de cette classification). La mortalité est bien en rapport avec l'HTAP elle-même, indépendamment des complications liées à l'infection par le VIH.

## La prise en charge précoce à l'écoute

La 10ème Journée annuelle de réflexion scientifique du groupe interassociatif TRT-5 sur le thème de « *La prise en charge précoce du VIH : questions épidémiologique, médicales et éthiques* » organisée le 14 mars dernier a réunit près de 300 acteurs de la lutte contre le sida (personnes vivant avec le VIH, associations, soignants, chercheurs, représentants des institutions publiques ou de l'industrie etc.) a fait l'objet d'une capture sonore qui vient d'être mise en ligne. L'objectif était de réfléchir aux enjeux à venir qui pourraient être soulevés par une prise en charge et/ou une initiation de traitement plus précoce que les recommandations françaises actuelles (rapport du groupe d'experts, dit Yeni) la définissent.
Les interventions qui y ont été faites ainsi que les débats qui s'y sont tenus sont disponibles sur le site du TRT-5 [http://www.trt-5.org/article214.html]
La restitution de cette Journée fera également l'objet, comme chaque année, d'une brochure dont la publication devrait intervenir au début de l'été.

## Transmission du VIH : pourquoi pas moi ?

Act Up-Paris vous invite à sa 69ème Réunion publique d'information, le mercredi 25 juin 2008, de 19h à 22h*.
La promotion actuelle de nouveaux moyens de réduction des risques tend à rendre les messages de prévention de plus en plus complexes. Les annonces du monde scientifique et médical sont parfois maladroitement reprises par les médias ou par certaines structures associatives, relayant ainsi auprès du grand public une série de propos confus, aux fausses allures de recommandations. Face à ce contexte où les messages de prévention se multiplient, se complexifient et parfois même diffèrent, il semble plus qu'important de faire aujourd'hui le point sur les modes et mécanismes connus de transmission du VIH. Ainsi, quel que soit notre statut sérologique, notre identité ou notre orientation sexuelle, dans un souci de responsabilité partagée, nous sommes touTEs concernéEs par ces questions de transmission. Ce sont ces mêmes questions qui nous guident à avoir recours au préservatif pour se protéger et protéger ses partenaires du VIH et des autres maladies sexuellement transmissibles. Or, dans certains cas, le préservatif n'est pas utilisé. Souvent délaissé au sein du couple, parfois mis de côté pour la fellation, son utilisation non systématique entraîne une possibilité toujours plus grande de contracter le virus ou de contaminer ses partenaires. La transmission du VIH est inégalitaire et souvent aléatoire, mais elle peut être facilitée par de nombreux co-facteurs. La présence d'une IST favorise ainsi une infection au VIH. Quelles sont alors les portes d'entrée et de sortie du virus ? Dans ces mécanismes d'infection qui interviennent au cœur de notre système immunitaire, qu'est-ce qui peut rendre notre corps plus vulnérable ? Pourquoi, dans certains cas, une personne séropositive transmet ou ne transmet-elle pas le virus ? La réduction de la charge virale supprime-t-elle le risque de transmission du VIH ? Quels sont les compartiments d'assemblage et de stockage du virus ?
Un immunologue et un virologue tenteront de répondre à ces questions et donneront à chacun les bases utiles à la compréhension des modes et mécanismes de transmission du VIH. Un spécialiste interviendra ensuite sur la question plus politique de l'usage fait des annonces issues du monde médical et scientifique, et ouvrira le débat quant à leur impact en terme de message de santé publique et de protection individuelle.

Cette RéPI aura lieu au Centre Wallonie-Bruxelles, 46 rue Quincampoix Paris IVème. Métro : Châtelet Les Halles - Rambuteau.

| Traitements | Classe | Effets indésirables les plus fréquents | Associations contre-indiquées | Recommandations et commentaires |
|---|---|---|---|---|
| **AGENERASE®**<br>(APV/amprénavir)<br>4 capsules, 2 fois/jour<br>GSK - AMM du 20/10/00 | INHIBITEUR DE LA PROTÉASE | • Éruptions cutanées en début de traitement • Troubles digestifs • Troubles neurologiques: paralysie autour de la bouche • Lipodystrophie • Hypertriglycéridémie • Hyperglycémie • Hypercholestérolémie. | Terfénadine, astémizole, dérivés de l'ergot de seigle, cisapride, pimozide, triazolam, diazépam, flurazépam, midazolam, rifampicine, millepertuis. | - Surveiller les fonctions hépatiques et rénales ainsi que glycémie et lipides sanguins.<br>- A prendre au cours du repas.<br>- Association avec ritonavir préférable pour augmenter l'efficacité. |
| **APTIVUS®**<br>(TPV/tipranavir)<br>2 gélules, 2 fois/jour<br>Boehringer - AMM du 25/10/05 | INHIBITEUR DE LA PROTÉASE | • Diarrhées • Éruptions cutanées • Troubles digestifs • Hyperglycémie • Hypertriglycéridémie • Hypercholestérolémie. | | - À prendre au moment du repas. Prendre ce traitement au moment du coucher peut minimiser les effets inésirables.<br>- Associé à 2 capsules de ritonavir, à chaque prise. |
| **ATRIPLA®**<br>(SUSTIVA®+EMTRIVA®+ VIREAD®)<br>1 comprimé, 1 fois/jour<br>BMS / GILEAD - AMM du 13/12/07 | NUCLÉOSIDE, NUCLÉOTIDE ET NON NUCLÉOSIDE | • Acidose lactique • problème au foie • Problèmes psychiatriques •dépression •vertiges • nausées •diarrhées •fatigue • maux de tête •érythème •sinusite •insomnie •rêves inhabituels. | Astemizole, cisapride, midazolam, triazolam, dérivés de l'ergot, voriconazole, methysergide, ergotamine, dihydroergotamin mesylate, millepertuis officinal, efavirenz, emtricitabine, tenofovir, atazanavir, lamivudine. | - Surveiller les fonctions hépatiques et rénales.<br>- À prendre au cours du repas.<br>- En cas de troubles psychiques, en parler à son médecin.<br>- Agit aussi contre le VHB, en tenir compte en cas de co-infection.<br>- Contre indiqué durant la grossesse. |
| **CELSENTRI®**<br>(maraviroc)<br>1 comprimé, 2 fois/jour (sauf exception)<br>Pfizer - AMM du 24/09/07 | INHIBITEUR D'ENTRÉE | • Toux • fièvre • infections pulmonaires • éruptions cutanées • douleurs musculaires et abdominales • étourdissement • constipation • démangeaisons • difficulté à dormir. | | - Suivi hépatique attentif, pour cause de réaction allergique.<br>- Suivi attentif pour risque d'infection herpétique. |
| **COMBIVIR®**<br>(RETROVIR®+EPIVIR®)<br>1 comprimé, 2 fois/jour<br>GSK - AMM du 18/03/98 | INHIBITEUR NUCLÉOSIDIQUE DE LA TRANSCRIPTASE INVERSE | •Acidose lactique : devant être traitée d'urgence ; symptômes: essoufflement, fatigue importante et inexpliquée, douleurs musculaires, crampes, nausées, vomissements • Lipoatrophie • Nausées importantes qui disparaissent progressivement. | Stavudine, ribavirine, zalcitabine, emtricitabine. | - Suivi hématologique régulier.<br>- 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. |
| **CRIXIVAN®**<br>(IDV/indinavir)<br>2 gélules, 3 fois/jour<br>MSD - AMM du 04/10/96 | INHIBITEUR DE LA PROTÉASE | • 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, terfénadine, ethinyloestradiol. | - À prendre à jeun avec de l'eau, sauf si pris avec du ritonavir, et à 1h de distance du Videx®.<br>- Boire au moins 1,5 litre d'eau par jour pour éviter des calculs rénaux.<br>- Effets secondaires très importants. A éviter à l'initiation d'un traitement. |
| **EMTRIVA®**<br>(FTC/emtricitabine)<br>1 gélule/jour<br>Gilead - AMM du 24/10/03 | INHIBITEUR NUCLÉOSIDIQUE DE LA TRANSCRIPTASE INVERSE | • Risque d'acidose lactique • Maux de tête, vertiges • Fatigue • Troubles digestifs • Eruption cutanée • coloration de la paume des mains. | Lamivudine, zalcitabine. | - 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. |
| **EPIVIR®**<br>(3TC/lamivudine)<br>1 comprimé/jour<br>GSK - AMM du 08/08/96 | INHIBITEUR NUCLÉOSIDIQUE DE LA TRANSCRIPTASE INVERSE | • Troubles digestifs • Maux de tête • Fatigue. | Zalcitabine, emtricitabine. | - La lamivudine agissant aussi contre le VHB, en tenir compte en cas de co-infection, aussi bien à l'initiation qu'à l'arrêt du traitement. |
| **ETRAVIRINE**<br>(TMC 125)<br>2 comprimés, 2 fois/jour<br>Tibotec - ATU de cohorte | INHIBITEUR NON NUCLÉOSIDIQUE DE LA TRANSCRIPTASE INVERSE | • Maux de tête • Nausées • Diarrhées • rash. | | - À prendre au cours du repas.<br>- La molécule étant toujours en phase d'étude, nous ne manquerons pas d'apporter des compléments d'informations. |
| **FUZEON®**<br>(T20/enfuvirtide)<br>Injection sous-cutanée, 2 fois/jour<br>Roche - AMM du 27/05/03 | INHIBITEUR DE FUSION | • Au niveau du site d'injection: rougeurs, douleurs, petites boules. | | - Après reconstitution du produit avec de l'eau fournie, peut se conserver 24h maxi, au réfrigérateur.<br>- Changer régulièrement de site d'injection et masser immédiatement après l'injection. |
| **ISENTRESS®**<br>(MK 0518/raltegravir)<br>1 comprimé, 2 fois/jour<br>Merck - AMM du 20/12/07 | INHIBITEUR D'INTÉGRASE | • Maux de tête • Fatigue • Vertiges. | | - La molécule étant toujours en phase d'étude, nous ne manquerons pas d'apporter des compléments d'informations. |
| **INVIRASE®**<br>(SQV/saquinavir)<br>2 gélules, 2 fois/jour<br>Roche - AMM du 04/10/96 | INHIBITEUR DE LA PROTÉASE | • Diarrhées • Lipodystrophie • Hyperglycémie • Hypertriglycéridémie • Hypercholestérolémie. | Carbamazépine, efavirenz, névirapine, phénobarbital, phénitoïne, primidone, rifabutine, rifampicine, astémizole, cisapride, terfénadine. | - À prendre avec d'un repas copieux.<br>- Associé au ritonavir en faible dose, indispensable pour garantir une efficacité suffisante.<br>- La posologie d'Invirase® dépend du dosage plasmatique effectué après 2 semaines de traitement. |
| **KALETRA®**<br>(LPV.r/lopinavir + ritonavir)<br>2 comprimés, 2 fois/jour<br>Abbott - AMM du 20/03/01 | INHIBITEUR DE LA PROTÉASE | • Diarrhées • Nausées • Vomissements • Eruptions cutanées • Fatigue • Lipodystrophie • Hyperglycémie • Hypertriglycéridémie • Hypercholestérolémie. | Astémizole, terfénadine, flécaïnide, midazolam, triazolam, cisapride, primozide, amiodarone, dérivés de l'ergot de seigle, millepertuis, rifampicine, disulfirame, propafénone, métronidazole. | - Contre-indiqué en cas d'insuffisance hépatique sévère.<br>- Contient du ritonavir, comme booster.<br>- À prendre à 1h de distance du Videx®. |
| **KIVEXA®**<br>(ZIAGEN® + EPIVIR®)<br>1 comprimé/jour<br>GSK - AMM du 17/09/04 | INHIBITEUR NUCLÉOSIDIQUE DE LA TRANSCRIPTASE INVERSE | • Fatigue • Troubles digestifs • Risque d'allergie grave surtout les 1ers mois; symptômes : rougeurs cutanées, fatigue, démangeaisons, fièvre, nausées, vomissements, diarrhées, courbatures, malaise général, maux de gorge, toux, sensation d'essoufflement • Risque d'acidose lactique devant être traité d'urgence (voir Combivir®)• Troubles digestifs • Maux de tête. | Zalcitabine, stavudine, emtricitabine, alcool (éthanol), ne pas débuter le traitement en même temps que névirapine. | - La lamivudine agissant contre le VHB, en tenir compte en cas de co-infection.<br>- Non recommandé en cas de grossesse et d'insuffisance hépatique.<br>- En cas d'hypersensibilité même sans éruption cutanée : contacter les urgences avec la notice de la boîte.<br>- En cas d'arrêt du traitement, pour hypersensibilité, ne jamais reprendre l'abacavir ; risque mortel. |

| Traitements | Classe | Effets indésirables les plus fréquents | Associations contre-indiquées | Recommandations et commentaires |
|---|---|---|---|---|
| **NORVIR®**<br>(ritonavir)<br>6 capsules, 2 fois/jour<br>Abbott - AMM du 26/08/96 | INHIBITEUR DE LA PROTÉASE | • Troubles digestifs, diarrhées • Sensations anormales autour de la bouche • Neuropathies périphériques • Hypertriglycéridémie • Hyperglycémie • Hypercholestérolémie. | Astémizole, cisapride, dérivés de l'ergot de seigle, terfénadine, pimozide, rifampicine, efavirenz, midazolam, rifabutine, triazolam. | - À prendre au cours du repas.<br>- Le ritonavir est recommandé à faible dose en association à une autre antiprotéase, comme booster.<br>- À conserver au frais. |
| **PREZISTA®**<br>(TMC 114/darunavir)<br>2 comprimés, 2 fois/jour<br>Tibotec/Janssen-Cilag - AMM 21/02/07 | INHIBITEUR DE LA PROTÉASE | • Maux de tête • Nausées • Diarrhées. | Terfénadine, dérivés de l'ergot de seigle, millepertuis, rifampicine et certains anti-arythimiques (bépridil, quinidine). | - Doit être associé à de faibles doses de ritonavir.<br>- À prendre au cours du repas. |
| **RESCRIPTOR®**<br>(delavirdine)<br>2 comprimés, 3 fois/jour<br>Agouron - ATU nominative | INHIBITEUR NON NUCLÉOSIDIQUE DE LA TRANSCRIPTASE INVERSE | • Risque d'allergie : éruption cutanée sévère (rash) • Troubles digestifs en début de traitement. | Rifampicine, rifabutine, astémizol, cisapride, dihydro-érgotamine, ergotamine, terfénadine, carbamazépine, phénytoïne, phénobarbital. | - Surveiller l'apparition d'éruption cutanée sévère (rash).<br>- Surveillance régulière des fonctions hépatiques et rénales par bilans sanguins). |
| **RETROVIR®**<br>(AZT/zidovudine)<br>1 comprimé, 2 fois/jour<br>GSK - AMM du 13/03/87 | INHIBITEUR NUCLÉOSIDIQUE DE LA TRANSCRIPTASE INVERSE | •Anémie (baisse des globules rouges) • Leucopénie et neutropénie (baisse des globules blancs dont neutrophiles) • Maux de tête • Fatigue • Chez les nouveaux-nés risque de cytopathies mytochondriales si la mère a reçu AZT+3TC. | Stavudine, ribavirine. | - Suivi sanguin pour surveiller l'apparition éventuelle d'anémie ou de neutropénie. |
| **REYATAZ®**<br>(ATZ/atazanavir)<br>2 gélules, 1 fois/jour<br>BMS - AMM du 02/03/04 | INHIBITEUR DE LA PROTÉASE | • Troubles digestifs • En début de traitement, peut entraîner une jaunisse (par l'augmentation de la bilirubine sanguine) • Troubles de la vision. | Nombreuses interactions avec d'autres médicaments éliminés par le foie. | - À prendre au cours du repas.<br>- Prévenir son médecin en cas de jaunisse.<br>- Associé à une gélule de ritonavir. |
| **SUSTIVA®**<br>(EFV/efavirenz)<br>1 comprimé/jour<br>BMS - AMM du 28/05/99 | INHIBITEUR NON NUCLÉOSIDIQUE DE LA TRANSCRIPTASE INVERSE | • Sensations d'ébriété, vertiges, cauchemars, hallucinations • Hypercholestérolémie • Troubles du comportement et de l'humeur • Eruption cutanée parfois sévère (rash). | Saquinavir, astémizol, cisapride, midazolam, terfénadine, triazolam, éthynil-oestradiol, ritonavir, névirapine. | - À prendre au coucher.<br>- En cas de troubles psychiques, en parler à son médecin.<br>- Surveillance de la fonction hépatique.<br>- Contre indiqué durant la grossesse. |
| **TELZIR®**<br>(APV/fosamprénavir)<br>1 comprimé, 2 fois/jour<br>GSK - AMM du 12/07/04 | INHIBITEUR DE LA PROTÉASE | • Nausées • Hypertriglycéridémie • Hypercholestérolémie • Hyperglycémie. | | - Permet de remplacer les 8 gélules quotidiennes d'amprénavir.<br>- À prendre au cours du repas.<br>- Doit être associé à une gélule de ritonavir, à chaque prise. |
| **TRIZIVIR®**<br>(RETROVIR®+EPIVIR®+ZIAGEN®)<br>1 comprimé, 2 fois/jour<br>GSK - AMM du 28/12/00 | INHIBITEUR NUCLÉOSIDIQUE DE LA TRANSCRIPTASE INVERSE | • Allergie grave: hypersensibilité à l'abacavir (voir Ziagen®) pouvant entraîner l'arrêt du traitement • Effets indésirables de zidovudine (voir Rétrovir®), de lamivudine (voir Epivir®) et d'abacavir (voir Ziagen®). | Stavudine, alcool, emtricitabine, ribavirine, zalcitabine, ne pas débuter le traitement en même temps que névirapine (voir Ziagen®). | - Voir Ziagen®.<br>- 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. |
| **TRUVADA®**<br>(EMTRIVA® + VIREAD®)<br>1 comprimé/jour<br>Gilead - AMM du 21/02/05 | NUCLÉOSIDE ET NUCLÉOTIDE | • Troubles digestifs (vomissements, nausées, diarrhées, flatulences) • Fatigue • Diminution du phosphate sanguin • Maux de tête, vertiges • Insuffisance rénale • Risque d'acidose lactique • Possibilité d'éruption cutanée • Coloration de la paume des mains. | didanosine, antibiotiques de la famille des aminosides, foscarnet sodique, amphotericine B, vancomycine, iséthionate de pentamidine, ganciclovir. | - À prendre au moment du repas.<br>- Surveillance de la fonction rénale recommandée.<br>- Le tenofovir et l'emtricitabine agissent aussi contre le VHB, en tenir compte en cas de co-infection, aussi bien à l'initiation qu'à l'arrêt du traitement. |
| **VIDEX®**<br>(ddl/didanosine)<br>1 gélule/jour<br>BMS - AMM du 05/05/92 | INHIBITEUR NUCLÉOSIDIQUE DE LA TRANSCRIPTASE INVERSE | • Troubles digestifs • Troubles hépatiques et risques de pancréatite aiguë en association avec Zérit® (arrêt immédiat) • Neuropathies périphériques (fourmillements et diminution de la sensibilité au niveau des pieds et des mains). | Ganciclovir, stavudine, ténofovir, zalcitabine. | - Vigilance sur l'apparition de neuropathies périphériques.<br>- Prendre à jeun strict, et à distance des autres médicaments, 2h avant ou après le repas.<br>- Risque de pancréatite, surtout en cas de consommation d'alcool. |
| ~~**VIRACEPT®**~~<br>~~(NFV/nelfinavir)~~<br>~~3 comprimés, 3 fois/jour~~<br>~~Roche - AMM retirée le : 21/06/07~~ | | **Attention, ce médicament a connu des problèmes d'impureté chimique sur des lots produits en 2007. Il doit être à nouveau disponible début 2008.** | | |
| **VIRAMUNE®**<br>(nevirapine)<br>1 comprimé/jour sur 14 jours ; puis 2/jour<br>Boehringer - AMM du 05/02/98 | INHIBITEUR NON NUCLÉOSIDIQUE DE LA TRANSCRIPTASE INVERSE | • Risque d'allergie: fièvre, éruption cutanée sévère (rash) • Atteintes hépatiques graves. | Saquinavir, ketoconazole, éthynil-oestradiol, rifampicine, efavirenz, ne pas débuter le traitement en même temps que l'abacavir. | - Contre indiqué si insuffisance hépatique sévère, d'où surveillance attentive.<br>- Risques d'allergie à Viramune® pouvant atteindre la peau et le foie.<br>- L'initiation doit être progressive et nécessite une surveillance accrue, surtout en cas de coinfection. |
| **VIREAD®**<br>(TDF/tenofovir)<br>1 comprimé/jour<br>Gilead - AMM du 05/02/02 | INHIBITEUR NUCLÉOTIDIQUE DE LA TRANSCRIPTASE INVERSE | • Troubles digestifs (vomissements, nausées, diarrhées, flatulences) • Diminution du phosphate sanguin • Insuffisance rénale. | zalcitabine, didanosine, antibiotiques de la famille des aminosides, foscarnet sodique, amphotericine B, vancomycine, iséthionate de pentamidine, ganciclovir. | - À prendre au moment du repas.<br>- Surveillance de la fonction rénale recommandée.<br>- Le tenofovir agit aussi contre le VHB, en tenir compte en cas de co-infection. |
| **ZERIT®**<br>(d4T/stavudine)<br>1 gélule, 2 fois/jour<br>BMS - AMM du 08/05/96 | INHIBITEUR NUCLÉOSIDIQUE DE LA TRANSCRIPTASE INVERSE | • Toxicité hépatique et pancréatique • Neuropathies périphériques • Troubles métaboliques: diabète, lipodystrophie, etc. | Didanosine, zidovudine, zalcitabine), doxorubicine. | - Vigilance sur l'apparition de neuropathies périphériques.<br>- Risque de pancréatite, surtout en cas de consommation d'alcool.<br>- Risque majoré de lipodystrophie. |
| **ZIAGEN®**<br>(ABC/abacavir)<br>1 comprimé, 2 fois/jour<br>GSK - AMM du 08/07/99 | INHIBITEUR NUCLÉOSIDIQUE DE LA TRANSCRIPTASE INVERSE | • Fatigue • Troubles digestifs • Risque d'allergie grave surtout les 1ers mois ; toux, symptômes: rougeurs cutanées, nausées, démangeaisons, fièvre, vomissements, diarrhées, fatigue, courbatures, malaise général, maux de gorge, essoufflement • Risque d'acidose lactique devant être traité d'urgence (lire Combivir®). | Alcool (éthanol), ne pas débuter le traitement en même temps que névirapine. | - Non recommandé chez la femme enceinte, et si insuffisance hépatique.<br>- En cas d'hypersensibilité : contacter le médecin ou les urgences avec l'avertissement fournie dans la boîte.<br>- En cas d'arrêt du traitement, pour hypersensibilité, ne jamais reprendre l'abacavir ; risque mortel. |

* Les 5 lignes sur fond coloré sont des combinaisons de traitements

# L'infection par le VIH comptant parmi les affections de longue durée listées par l'assurance maladie, elle ouvre droit à une prise en charge à 100% dès le diagnostic VIH positif.

La réforme de l'assurance maladie (loi du 13 août 2004) a modifié la procédure de mise en place de cette prise en charge depuis **le premier janvier 2006**.

Le formulaire actuel de demande de **prise en charge à 100 %**, appelé **protocole de soins, a remplacé** l'ancien **Protocole inter-régimes d'examen spécial (PIRES). La continuité** de la prise en charge à 100% **est assurée** dans le nouveau dispositif **pour les patients** pour qui elle a été mise en place avant l'entrée en vigueur de la réforme

Néanmoins, ces patients devront
**faire établir le nouveau protocole de soins par leur médecin traitant**

## avant le Premier juillet 2008.

DERNIERE MINUTE !
Face à leur incapacité à traiter les dossiers en si peu de temps, le Ministère de la santé et la CNAMTS envisagent de repousser la date butoir du 1er juillet.
Restez informés sur : www.trt-5.org

Toutefois, l'Assurance Maladie peut **ouvrir immédiatement les droits** si la demande n'est pas initiée par le médecin traitant.

C'est le cas notamment lorsque le diagnostic d'une affection de longue durée est fait **à l'hôpital**, parfois dans un contexte d'urgence.

Cette procédure **permet** au patient d'être immédiatement pris en charge à 100 % au titre de son affection de longue durée ; il dispose ensuite de **6 mois** pour faire établir le protocole de soins par son médecin traitant, qu'il l'ait déjà choisi ou non.

**A l'issue** de cette période de 6 mois, si le patient n'était toujours pas en mesure d'effectuer ces démarches, **il est possible de renouveler** cette procédure dérogatoire.

Ces lignes sont lisibles sur le site de l'assurance maladie www.ameli.fr , mais pas dans cet ordre. Il faut rassembler ces différentes informations en collectant bon nombre de pages et découvrir enfin le sens qu'elles ont. Ces informations sont-elles accessibles à TOUS les assurés ?

Le message direct sur cette question mis à disposition des assurés, http://www.ameli.fr/assures/droits-et-demarches/par-situation-medicale/en-cas-d-affection-de-longue-duree/a.l.d.-avec-ancien-formulaire-appele-pires_paris.php , n'est pas très explicite, Mais celui à disposition des professionnels, http://www.ameli.fr/professionnels-de-sante/medecins/exercer-au-quotidien/les-affections-de-longue-duree/le-protocole-de-soins/_le-protocole-de-soins-en-pratique/votre-patient-dispose-d-un-ancien-pires_paris.php , ne parle même pas du 1er juillet 2008. Est-ce pour mieux nous faire sentir le nouvel air de responsabilisation des malades qui souffle ? Témoignages reçus à ce sujet du 27 avril au 6 mai 2008 :

**L'Assurance Maladie de Paris en ligne** (0 820 904 175, 0,118 € la mn), à la question : « j'ai un PIRES, faut-il absolument le renouveler avant le 1er juillet ? » répond : « je ne peux pas vous répondre, je n'ai pas l'information, vous n'avez pas de date de fin pour votre ALD ».

**Une CPAM :** « TOUTES les ALD doivent faire l'objet d'une nouvelle demande même si l'ALD PIRES va au-delà de cette date (ex 2011) ».

**Dr X, médecin de ville :** « non, vous n'avez pas compris votre ALD va bien jusqu'à 2030, 6 mois avant nous referons un nouveau dossier d'ALD. Effectivement j'ai bien reçu les nouveaux formulaires, ce sont les mêmes, ils ont juste changé de couleur, et puis le quotidien des médecins ne nous a pas informé que nous devions refaire les ALD de toute notre file active, surtout ne paniquez pas, il y a malentendu ».

**Dr Y :** « Dans mon expérience, personne ne sait que tous les PIRES doivent être renouvelés pour le 1er juillet 2008. C'était le cas il y a 2 ans, c'est toujours le cas aujourd'hui. Je me demande comment la CNAM peut raisonnablement estimer que les choses se passent comme ça. »

**Une association :** Nous avons déjà un cas de rupture avec une facture reçue à la maison pour un de nos usagers suite à une consultation à l'hôpital. Il s'agit d'une échéance avant le 1er juillet 2008. Le médecin traitant et le spécialiste n'avaient pas anticipé. L'usager non plus mais c'est que les nouvelles attestations qui accompagnent la carte vitale ne mentionnent plus la date de fin de l'ALD. La CPAM de notre usager lui a donné un délai moyen de traitement d'un mois mais si tout le monde se réveille pour le 1er juillet, il va forcément s'allonger...

**Une CPAM :** « les droits sont valables jusqu'à la date du renouvellement » Par contre, la personne de la CPAM n'était pas du tout au courant d'un nouveau protocoles de soins.

**Dr Z, hospitalier :** « Je ne savais pas, personne n'est au courant ici. Pour les protocoles de soins, ce que je fais, c'est d'envoyer un formulaire que je remplis au médecin traitant. Comme ça, soit il le complète ou le modifie selon les autres besoins du patient, soit il l'utilise tel quel »

## Rapprochez-vous de votre médecin sans tarder !

CONCEPTION REALISATION : WWW.EXYLONE.FR