

Protocoles 52

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

JUILLET 2008

Édito

Le 14 juillet 2008, le laboratoire Roche annonçait qu'il cessait ses recherches sur les médicaments contre le sida. Quelques semaines auparavant, des représentantEs de ce laboratoire suisse affirmaient le contraire auprès des malades du sida représentéEs par le TRT-5 : est-ce que les mots « mensonge », « malhonnêteté » ou « hypocrisie » vont encore nous valoir un procès ?

La mollesse du développement commercial du saquinavir (Invirase®), la difficulté du développement du T-20 (enfuvirtide, Fuzéon®), l'arrêt du soutien à Triméris en 2002, la suspension du nelfinavir (Viracept®) contaminé l'an dernier, une farouche résistance à l'évaluation du Biojector comme moyen plus confortable d'injection du T-20, tous ces éléments indiquent que le laboratoire Roche mérite bien la réputation que l'ensemble de la communauté des personnes vivant avec le VIH lui fait : le meilleur gâcheur de talent de l'industrie pharmaceutique anti-VIH.

Roche n'a jamais innové dans ce domaine mais plutôt acheté des produits à de jeunes firmes pour s'empresse de gâcher leur commercialisation. Les firmes innovantes sont ailleurs aujourd'hui.

A côté de cela, il est aisé de comprendre que l'image de marque désastreuse d'un an d'arrêt d'un antirétroviral en perte de vitesse pour contamination à la fabrication incite Roche à changer son fusil d'épaule et miser sur d'autres domaines thérapeutiques plus lucratifs, et dont les malades savent se montrer moins activistes. De plus, l'industrie pharmaceutique justifie la protection des brevets sur ses traitements par le risque qu'elle prend sur la recherche et le développement de nouvelles molécules. Vu que le laboratoire arrête la recherche contre le sida, Roche doit abandonner dès maintenant ses brevets sur ses antirétroviraux et permettre à chaque pays d'importer ou de produire des génériques.

Le prix actuel de la dernière molécule de Roche, le T-20, est totalement exorbitant, ce qui le rend inaccessible aux malades des pays pauvres, et grève le budget des systèmes de santé des pays qui assurent le remboursement de ce médicament.

Or, Roche avait justifié ce prix auprès des associations de malades, en 2003, au nom du coût de la recherche future, cette même recherche que le laboratoire interrompt aujourd'hui parce qu'elle durerait trop longtemps et ne serait pas assez rentable.

Une question supplémentaire nous inquiète : que deviendront les médicaments antirétroviraux actuellement commercialisés ? Nous exigeons donc des garanties du laboratoire quant au maintien de la production de ces molécules. De plus, certaines molécules de Roche sont arrivées sur le marché il y a peu de temps. Le retrait du laboratoire dans la recherche VIH, leur évite ainsi de monter les études post-AMM qui sont pourtant essentiel dans le suivi à long terme du devenir de ces molécules. Espérons que le service de pharmaco-vigilance du laboratoire fera correctement son travail.

Le laboratoire entend-il rembourser les malades et les systèmes de soins qui ont payé au prix fort des médicaments au nom d'une recherche que Roche ne mènera pas ? Cette même question peut aussi être adressée au ministère de la Santé, aux députéEs et sénateurICEEs : plutôt que de faire payer aux malades le coût de la santé par des mesures comme celles des franchises, pourquoi nos dirigeantEs n'imposent-ils/elles pas une politique de prix qui oblige l'industrie pharmaceutique à une certaine éthique qu'elle ne respecte pas actuellement ?

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

Directrice de publication :
Marjolaine Degremont

Co-Directrice : Rachel Easternman-Ulmann

Rédactrice en chef :
Claire Vannier
publications@actupparis.org

Ont participé au numéro :

Claudine Calo, Clémence Garrot, Catherine Kapusta-Palmer, Jérôme Martin, Maryvonne Molina, Gordon Tucker, Claire Vannier.

Icono :
William Hamon, Rémi Vannier.

Imprimerie :
Expressions 2, 10^{bis} rue bisson, Paris X^{ème}.

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
Nouvelles molécules	5
Agenda	10
Transmission du VIH	11
Réforme de la Sécu	23
Hépatite A	26
Actualité des traitements	28
Tableau	30
Médias	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

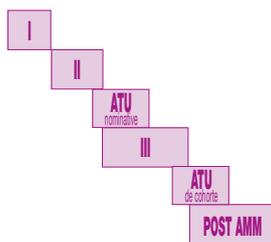
Un essai clinique est une expérience contrôlée au cours de laquelle les volontaires se soumettent à un traitement pour voir s'il produit un effet (efficacité) et s'il est sans danger (tolérance), c'est la phase I. Ensuite viennent les essais permettant d'étudier l'efficacité thérapeutique et les doses 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).



Essais ANRS

BKVIR, ANRS 129

BKVIR est une étude pilote non comparative, évaluant l'efficacité d'une trithérapie antirétrovirale en une prise journalière associant Truvada® et Sustiva® chez les personnes vivant avec le VIH et présentant une tuberculose (infection par *Mycobacterium tuberculosis*).

On sait que, dans les pays du Sud, le risque de développer une tuberculose est très augmenté chez les personnes vivant avec le VIH par rapport à la population courante. C'est même la première des pathologies graves responsables d'un nombre important de décès en Afrique. Un essai tel que celui-ci, dont l'ANRS* est promoteur, peut concerner en tout premier lieu les personnes originaires d'Afrique résidant en France. Si les résultats de cette étude sont probants, cette prise en charge pourra être étendue à d'autres populations (DOM, TOM, etc.).

L'étude s'adresse à des personnes n'ayant jamais pris de traitement antirétroviral, mais devant être traitées, selon les recommandations du Rapport d'experts. Il n'y a donc pas de critères d'exclusion en termes de CD4 et de charge virale plasmatique. Ces personnes, présentant une tuberculose confirmée par un examen soit microbiologique, soit histologique, doivent être sous traitement antituberculeux depuis moins de 3 mois.

En plus du traitement contre la tuberculose prescrit lors du diagnostic, les participants prendront contre le VIH, un comprimé par jour de Truvada® et une gélule de Sustiva® de 600 mg. Si le traitement antituberculeux contient de la rifampicine, une gélule de 200 mg de Sustiva® sera ajoutée pour des raisons d'interaction médicamenteuse.

Cette étude doit recruter 100 personnes, pour un suivi de 48 semaines (soit 11 mois), sur 53 centres ; 65 personnes sont d'ores et déjà incluses

Pour rentrer dans cet essai, contactez le Pr. Olivier Lortholary, Hôpital Necker-Enfants malades, 75 015 Paris, Tel : 01 42 19 26 63 et pour plus d'informations : la permanence d'Act Up les lundi, mardi, mercredi, jeudi, vendredi de 10h à 13h au 01 49 29 44 82.

APOLLO, ANRS 130

L'essai Apollo, ANRS 130, étudie l'efficacité de l'intensification initiale par l'enfuvirtide (T20/Fuzéon®) d'une trithérapie de première ligne chez des personnes vivant avec le VIH-1 et présentant une immunodépression sévère. Il s'agit d'un essai comparatif, de phase III, multicentrique, randomisé, sans insu sur le traitement, comparant deux traitements antirétroviraux de première intention.

Pour rappel, les personnes pouvant participer à cet essai doivent être naïves de traitement antirétroviral, avoir un compte de CD4 inférieur à 100/mm³ ou inférieur à 200/mm³ mais accompagné d'un événement classant l'infection au stade sida C. Comme pour BKVIR, cet essai concerne une population particulière, en premier lieu des personnes migrantes, dont la prise en charge est tardive, dans un contexte d'immunodépression certain. En mettant en place ce type d'étude, l'ANRS répond à l'attente des associations qui depuis longtemps demandent une recherche plus en phase avec les problèmes rencontrés par les personnes séropositives dans leur quotidien. On imagine facilement que la plupart de ces personnes peuvent se trouver désorientées au moment de prendre la décision de participer à un essai qui les engage pour une longue période, avec des traitements nouveaux, comprenant de plus des injections sous-cutanées quotidiennes. Il faut donc anticiper au maximum les interrogations et l'anxiété de



Agence nationale de recherche sur le VIH et les hépatites virales



Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse, inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse, inhibiteurs de la protéase.

ces personnes, en rendant les notices d'information le plus simple possible, quitte à les commenter oralement en présence de personnes proches. Il faut insister sur la nécessité de donner aux personnes qui n'ont ni couverture sociale, ni un autre moyen d'être prises en charge médicalement, la possibilité de participer à ce type d'étude, lorsqu'un clinicien constate qu'elles répondent aux critères d'inclusion requis.

L'essai se déroule dans 45 hôpitaux en France et recrute 220 personnes réparties en 2 groupes. Aujourd'hui seules 156 personnes ont été incluses.

- Groupe I Intensification : 1 comprimé par jour de Truvada® + soit 1 comprimé par jour de Sustiva®, soit 3 gélules deux fois par jour de Kalétra®. Ce traitement sera intensifié jusqu'à la 24^{ème} semaine par 2 injections sous-cutanées de Fuzéon® par jour.

- Groupe II Contrôle : 1 comprimé par jour de Truvada® + soit 1 comprimé par jour de Sustiva®, soit 3 gélules deux fois par jour de Kalétra®.

Le suivi pour chaque participant est de 48 semaines (11 mois).

Pour rentrer dans cet essai, contactez Dr. V. Joly, Hôpital Bichat-Claude Bernard, 75877 Paris Cedex 18, Tel : 01 40 25 78 07 et pour plus d'informations : la permanence d'Act Up les lundi, mardi, mercredi, jeudi, vendredi de 10 H à 13 H au 01 49 29 44 82.

Arrêt de l'essai Potent

L'essai BI 1182.71, mis en place par Boehringer vient d'être abandonné pour cause de recrutement insuffisant. C'était un essai prospectif de phase IV randomisé, ouvert et multicentrique comparant la sécurité d'emploi et l'efficacité du tipranavir boosté au ritonavir (Aptivus®) au darunavir (Prezista®) boosté au ritonavir chez des personnes expérimentées aux trois classes de traitements antirétroviraux (INTI, INNTI et IP*) avec une résistance à au moins un IP.

Les comparaisons directes dans un même essai sont rares, surtout pour les nouvelles molécules. Ainsi, si l'on considère les résultats des derniers essais évaluant les stratégies à mettre en œuvre en cas d'échec, et notamment ceux observés avec les nouveaux inhibiteurs de protéase darunavir et tipranavir, on pourrait croire que l'un est meilleur que l'autre. En fait, méthodologiquement, seule une comparaison au sein d'un même essai permettra de répondre à cette question. C'est exactement l'objectif de l'essai POTENT qui vient d'être annulé. La raison invoquée par le laboratoire est le nombre insuffisant de participants, 40 en juin, alors que l'essai démarré en septembre 2007 en espérait 800 pour la fin octobre 2008. L'essai était mené dans 79 sites répartis sur 12 pays. Nous nous étonnons de cette difficulté dans le recrutement, car certes les échecs virologiques sont peut être moins fréquents aujourd'hui, mais nombre de personnes sont pourtant dans des situations critiques. Selon le laboratoire, les personnes déjà engagées dans l'essai après discussion avec l'investigateur devront être pris en charge selon « les modalités thérapeutiques adéquates », que l'on sait limitées, vu les critères qui les ont fait entrer dans l'essai.

Pour plus d'informations vous pouvez joindre le laboratoire au 03 26 50 39 48

**Nouveaux
traitements pour
quels patients ?**



Espoirs en résistance majeure

La 68^{ème} RéPI du 15 mars 2008, accessible en intégralité sur www.actupparis.org/article3292.html.

Certains résultats ont déjà été évoqués dans Protocoles n° 50 de mars 2008.

La palette des antirétroviraux actuellement disponibles est assez large. De nouvelles molécules sont en phase III, donc proche de leur commercialisation. Mais pour qui ? Dans quelle combinaison ? Quelles stratégies à mettre en oeuvre ? Retour sur une Réunion publique d'information bien instructive*, organisée par Act Up-Paris.

Les bases

L'échec d'un traitement anti-VIH peut se traduire de plusieurs manières suivant le critère retenu : échec virologique si la charge virale augmente, échec immunologique si les CD4 diminuent, échec clinique si des infections opportunistes apparaissent.

Toute personne séropositive n'ayant jamais eu de traitement antiviral.

A ce jour, la panoplie des traitements anti VIH est composée de 7 familles comprenant chacune entre une et dix molécules : analogues non nucléosidiques inhibiteurs de la transcriptase inverse (INNTI ou non nucléosides), analogues nucléosidiques inhibiteurs de la transcriptase inverse (INTI ou nucléosides), analogues nucléotidiques inhibiteurs de la transcriptase inverse (INTI ou nucléotides), inhibiteurs d'entrée, inhibiteurs de fusion, inhibiteurs d'intégrase, inhibiteurs de la protéase (IP).

Les informations présentées sont issues des interventions du Pr Yazdanpanah et du Pr Meyohas, les deux premiers invités de notre 68^{ème} RéPI du 15 mars. Le Pr Yazdanpanah a consacré son intervention aux résultats des derniers essais portant sur les personnes en échec*, le Pr Meyohas a axé sa présentation sur les personnes naïves* de traitements. Actuellement les nouvelles molécules sont en priorité indiquées aux personnes en échec thérapeutique ce qui explique que nous avons pris essentiellement les éléments présentés par le Pr Yazdanpanah. Nous reviendrons sur la seconde intervention dans un prochain numéro.

Les molécules sur le marché sont :

- Analogues non nucléosidiques inhibiteurs de la transcriptase inverse : Rescriptor® (delavirdine), Sustiva® (efavirenz), Viramune® (nevirapine).
- Analogues nucléosidiques inhibiteurs de la transcriptase inverse : Emtriva® (emtricitabine ou FTC), Epivir® (lamivudine ou 3TC), Rétrovir® (zidovudine ou AZT), Videx® (didanosine ou DDI), Zérit® (stavudine ou D4T), Ziagen® (abacavir).
- Analogues nucléotidiques inhibiteurs de la transcriptase inverse : Viread® (tenofovir).
- Inhibiteurs d'entrée : Celsentri® (maraviroc).
- Inhibiteurs de fusion : Fuzéon® (enfuvirtide ou T-20).
- Inhibiteurs d'intégrase : Isentress® (raltégravir ou MK 0518).
- Inhibiteurs de la protéase : Agénérase® (amprénavir), Aptivus® (tipranavir), Crixivan® (indinavir), Invirase® (saquinavir), Kaletra® (lopinavir/ritonavir), Norvir® (ritonavir), Prezista® (darunavir), Reyataz® (atazanavir), Telzir® (fosamprénavir), Viracept® (nelfinavir).

Les molécules attendues sont les suivantes :

- Analogues non nucléosidiques inhibiteurs de la transcriptase inverse : éfavirine ou TMC 125, rilpivirine ou TMC 278.
- Analogues nucléosidiques inhibiteurs de la transcriptase inverse : apricitabine.
- Inhibiteurs d'entrée : vicriviroc.
- Inhibiteurs d'intégrase : elvitegravir ou GS 9137.

Les INNTI de seconde génération

L'éfavirine (TMC 125) est un inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse. Les essais Duet 1 et 2 correspondent à une étude très importante car deux nouvelles molécules ont été utilisées pour la première fois avec un traitement optimisé. Les essais comparent deux groupes : éfavirine avec un traitement de base optimisé contenant du darunavir (Prezista®) boosté au ritonavir *versus* placebo en remplacement de l'éfavirine avec toujours un traitement optimisé contenant le darunavir boosté.

Dans le bras sous éfavirine, l'efficacité est de 60 % de réponses virologiques à la semaine 48 (charge virale inférieure à 50 copies/mL) contre environ 40 % pour le bras placebo. Si en plus de l'éfavirine et du darunavir, il y a 2 molécules actives dans le traitement de base, on arrive à 78 % d'efficacité.

Certaines personnes ne peuvent pas prendre cette molécule, notamment ceux qui présentent des résistances à la névirapine (Viramune®) ou à l'éfavirenz (Sustiva®), car cela entraînera des résistances plus importantes. Pour les personnes en échec, avant de prendre de l'éfavirine, il est important de s'assurer qu'il n'y aura pas d'effets secondaires croisés (nausées, diarrhée, rash).

La rilpivirine (TMC 278) est une molécule prometteuse en première intention, car elle présente moins d'effets secondaires neuropsychiques et un meilleur profil lipidique. Il n'y a pas encore d'étude chez les naïfs et le profil de mutation* est inconnu.

Les INTI

La nouvelle molécule de cette famille se nomme l'apricitabine (ATC), c'est un analogue de la cytidine (comme la zalcitabine et la lamivudine), elle a été notamment étudiée dans l'étude AVX-201. C'est une molécule qui peut être prescrite aux malades résistants aux nucléosidiques. Les essais sont en phase précoce de développement mais un essai de phase II va démarrer. Il s'agit d'un essai randomisé en double aveugle avec 52 malades en échec virologique d'un traitement contenant de la lamivudine (Epivir®) ou de l'emtricitabine (Emtriva®), et ayant une charge virale supérieure à 2 000 copies/mL et une mutation de résistance M184V.

Les IP

Le darunavir (Prezista®) a été l'objet des essais Power. Près de 40 % des participants aux essais et prétraités étaient déjà au stade sida avec une charge virale d'environ 4,5 logs* (entre 10 000 et 100 000 copies par millilitre) et près de 150 CD4, des personnes assez avancées dans la maladie et avec 8 mutations de résistance aux antiprotéases. Les participants étaient répartis en deux groupes. Dans le 1^{er} bras : ils recevaient du darunavir associé au ritonavir ainsi qu'un traitement de base optimisé, dans le second : seul un traitement optimisé était proposé. A 48 semaines, 46 % des personnes du 1^{er} groupe ont obtenu une charge virale inférieure à 50 copies, contre 10 % dans le bras contrôle.

Le darunavir a aussi été testé dans l'étude Toro, associé à l'enfuvirtide (Fuzéon®), ce qui permettait de proposer deux molécules actives en plus du traitement optimisé. L'efficacité du traitement passe alors de 46 % à 58 %. Avoir toujours deux traitements efficaces est vraiment un principe fondamental. Enfin, pour les malades n'ayant aucune molécule active dans le traitement optimisé, le darunavir ne donne que 20 % d'efficacité contre 53,6 % avec le darunavir et une molécule active.

L'autorisation de mise sur le marché (AMM) pour le darunavir est réservée aux adultes lourdement prétraités. Cependant, des recherches sont menées pour connaître les effets chez les personnes n'ayant jamais pris de traitement. L'essai Artemis chez les personnes naïves de traitement a montré une non infériorité du

Changement partiel du matériel génétique. Toute modification dans une séquence d'ADN est une mutation. Dans le cas du VIH, la variabilité génétique est importante, car la copie d'un génome ARN n'est jamais fidèle. Certaines mutations n'ont aucun effet sur le virus, tandis que d'autres peuvent être létales. Certaines vont modifier sa sensibilité aux antirétroviraux : ce sont les mutations de résistance.

Log : Vient du grec logos : rapport et ariosos : nombre, couramment abrégé en log. Ce mot désigne la puissance à laquelle il faut élever une constante pour obtenir un nombre donné.

Exemples : log 1 = 0, log 10 = 1, log 100 = 2, log 1 000 = 3, log 10 000 = 4.

Ou encore 500 copies/mL = 2,7 log, 1 000 copies/mL = 3,0 log, 5 000 copies/mL = 3,7 log, 10 000 copies/mL = 4,0 log, 100 000 copies/mL = 5,0 log.

darunavir par rapport au lopinavir/ritonavir (Kalétra®), et un meilleur profil de tolérance (diarrhée, hyperlipidémies). En termes de charge virale inférieure à 50 copies/mL, le darunavir/ritonavir est supérieur au lopinavir/ritonavir quand la charge virale initiale est supérieure à 100 000 copies/mL. Néanmoins, beaucoup de points d'interrogations subsistent quant à sa place dans le traitement des personnes naïves de traitement.

CCR5 et CXCR4 : appelés co-récepteurs pour le VIH, ce sont des molécules présentes à la surface de certaines cellules de l'immunité, dont les CD4, qui participent à la fusion de la membrane de la cellule avec l'enveloppe du virus, permettant à celui-ci d'infecter le lymphocyte.

Leur rôle naturel est celui de récepteurs à diverses chémokines.

Les Inhibiteurs de CCR5*

Actuellement, dans cette nouvelle classe de médicaments, seul le maraviroc (Celsentri®) a obtenu son AMM. Le vicriviroc a connu des difficultés pour trouver la posologie idéale, mais les résultats de l'essai Victor-E1 sont encourageants. Son développement a du retard par rapport au précédent. Quant à l'aplaviroc, le produit s'est avéré toxique pour le foie et le développement a été arrêté.

Concernant le maraviroc, les essais Motivate comparaient deux groupes, le 1^{er} associant du maraviroc avec un traitement optimisé, le second ce même traitement sans maraviroc. Les participants avaient moins de 200 CD4 et une charge virale supérieure à 4,8 log (presque 100 000 copies par millilitre). Les résistances aux antirétroviraux disponibles étaient telles que, pour la moitié des personnes participant, au maximum seule une molécule était active. Les résultats indiquent que si seul le maraviroc était actif dans la combinaison antirétrovirale proposée, alors l'efficacité sur la charge virale atteint 18 à 28 % ; associé à deux autres molécules actives, l'efficacité est de 52 % ; associé avec 3 molécules actives, l'efficacité atteint 58 à 61 %.

L'utilisation du maraviroc chez les personnes non traitées a été évaluée dans l'essai Mérit et sa non-infériorité a été montrée. Cependant, il est clair, et surtout chez les personnes naïves de traitement, qu'il vaut mieux utiliser des molécules dont on connaît parfaitement les propriétés et les effets secondaires. Il y a un autre élément à prendre en compte, c'est le tropisme* du virus. Comme leur nom l'indique, les anti-CCR5 ciblent les virus à tropisme R5. Le fait de prescrire du maraviroc à une personne vivant avec un virus à tropisme X4 ne lui sera pas utile et risque même de griller les autres molécules alors que l'échec persiste.

Les Inhibiteurs d'intégrase

Sur le même modèle que les essais présentés précédemment, le raltégravir (Isentress®) a été testé dans les essais Benchmark qui comparaient un groupe avec raltégravir plus traitement optimisé face à un groupe avec traitement optimisé seul. Là aussi, les essais concernaient des malades évolués dans la maladie, ayant moins de 200 CD4, une médiane de charge virale à 4,6 log (entre 10 000 et 100 000 copies par millilitre). Environ 90 % des participants étaient au stade sida et 30 % n'avaient pas ou qu'une molécule active dans leur traitement en dehors du raltégravir.

On a vu une baisse de la charge virale avec le raltégravir extrêmement rapidement à savoir 2 log (soit cent fois moins) en moins de deux semaines. Cette diminution rapide de la charge virale va peut-être permettre moins d'échecs et de résistance pour les malades. Mais pour ceux chez qui on ne constate pas de baisse rapide de la charge virale après deux mois, la barrière génétique* faible de la molécule est en cause et doit inciter à interrompre le traitement afin d'éviter à la personne traitée de fabriquer des résistances à toutes les molécules de cette classe de médicaments. Ce traitement ne doit pas être utilisée pour l'instant chez une personne naïve de traitement car nous manquons de recul (méconnaissance des effets secondaires), l'AMM étant donnée pour le moment pour les personnes prétraitées. Actuellement se déroule un essai pour les personnes naïves et les premiers résultats indiquent que le raltégravir est plus rapide que le lopinavir/ritonavir (Kalétra®) pour faire descendre la charge virale en dessous de 50 copies/mL.

Il existe un autre anti-intégrase, l'elvitégravir, qui est actuellement en phase de développement. L'étude menée avec cet autre inhibiteur suit le même principe que pour le raltégravir. Les résultats montrent aussi une baisse importante de la charge virale. En revanche, si cette molécule est utilisée seule, elle est inefficace dans la durée et le malade devient alors résistant. Des essais montrent qu'une personne résistante au raltégravir sera également résistante à l'elvitégravir. Si on grille cette classe rapidement, on n'a pas de seconde chance. Une étude de phase III vient de démarrer*.

Sensibilité d'un traitement aux variations génétiques de sa cible. Ainsi, le VIH est capable de devenir totalement résistant aux INNTI avec seulement deux mutations ; la barrière génétique de ces médicaments est faible, contrairement à certains IP actifs même en présence de 6 à 8 mutations, sous réserve de concentrations plasmatiques suffisantes.

Nous en parlerons dans le prochain Protocoles

Un essai innovant

La limite des essais et résultats présentés ci-dessus est liée au nombre de molécules testées, et particulièrement au nombre de molécules actives contre le virus. Depuis quelques années, de nouvelles classes sont utilisées dans l'arsenal thérapeutique à disposition, et permettent d'atteindre plus aisément l'objectif d'une charge virale indétectable. Mais, pour les personnes mises sous traitement dès 1996, ce résultat n'est ni facile, ni simple à obtenir. En cas de résistances, le nombre de médicaments actifs se réduit, alors qu'on sait que la puissance thérapeutique est vraiment essentielle. Lorsque les laboratoires montent leurs essais, c'est pour tester leurs propres molécules, et mettre en avant la puissance de leur produit comparé à un équivalent concurrent. Certes, cela fait partie du jeu commercial, mais d'un point de vue de la santé des personnes en échappement, il serait plus intéressant d'associer plusieurs molécules actives, issues de différents laboratoires, afin de renforcer la puissance de la multithérapie proposée. En ce sens, Trio (ANRS 139), répond à cette problématique. Cet essai pilote évaluant un traitement antirétroviral associant l'anti-intégrase raltégravir (Isentress®), le darunavir (Prezista®) et l'étravirine pour les personnes en échec virologique et multirésistants*.

Voir Protocoles n° 47 de mai 2007 : www.actupparis.org/article2998.html et la mise à jour dans Protocoles n° 51 de mai 2008 : www.actupparis.org/article3370.html

A retenir

L'objectif commun de tout traitement antirétroviral est d'obtenir une charge virale inférieure à 50 copies/mL. Si la suppression est incomplète, il existe un risque majoré de voir chuter les CD4, rebondir la charge virale et accumuler des mutations de résistances, le tout associé à une diminution des options thérapeutiques ultérieures.

Pour les personnes naïves de traitement, la stratégie thérapeutique est d'obtenir une réponse virologique précoce pour permettre une protection des molécules à barrière génétique faible (inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse, anti-intégrase).

Les modalités de traitement sont dynamiques dans le temps ; la mise en route du traitement était une question claire en 2006, mais elle est beaucoup moins évidente aujourd'hui.

Rendez-vous

Dans chaque numéro de Protocoles nous indiquons les rendez-vous de l'association ou du monde associatif ayant trait au domaine thérapeutique et médicale.

70^{ème} RéPI consacrée aux étrangers

La commission « Etrangers » d'Act Up-Paris organise tous les lundis après-midi une permanence d'aide et de conseils en matière de droit au séjour des étrangers vivant avec le VIH. Ces personnes rencontrent des obstacles très importants dans leurs démarches de régularisation, qui s'ajoutent à des difficultés d'accès aux soins et parfois thérapeutiques. Le VIH chez les personnes étrangères revêt, en plus d'un sentiment d'urgence et de désintérêt politique, un problème de prévention où les composantes sociales, culturelles et thérapeutiques doivent être intégrées pour une prise en charge efficace et optimale. Une mise en commun est nécessaire pour dégager les enjeux de la lutte contre le sida pour les étrangères résidant en France, afin de souligner les modifications à apporter, voire pour extraire des revendications à porter ultérieurement. Trois intervenants seront là pour répondre à toutes vos questions.

70^{ème} Réunion publique d'information, le mercredi 24 septembre, de 19h à 22h, au Centre Wallonie-Bruxelles, 46 rue Quincampoix, Paris IV.

Puberté et VIH

Le 29 octobre, une RéPI sur la problématique puberté et VIH, abordera les difficultés et enjeux lors du passage du service pédiatrique au service adulte (aspect psychologique, suivi plus "light", conseils à donner) ; la stratégie thérapeutique à mettre en œuvre à l'adolescence (interruption, lipodystrophie, observance) ; la découverte de la sexualité et de la contraception. Trois spécialistes travaillent avec nous pour rendre ce moment abordable et intéressant pour toutes et tous.

71^{ème} Réunion publique d'information, le mercredi 29 octobre, de 19h à 22h, au Centre Wallonie-Bruxelles, 46 rue Quincampoix, Paris IV.

Une journée à l'Assemblée nationale

Aujourd'hui, plus de la moitié des personnes vivant avec le VIH dans le monde sont des femmes. Dans ce contexte de féminisation de l'épidémie VIH/sida, et du fait de la persistance de l'invisibilité des femmes séropositives, il est toujours essentiel pour aborder leurs spécificités, d'informer et de mobiliser les acteurs politiques, de rassembler les associations et de donner la parole aux femmes vivant avec le VIH.

Presque un an après le Colloque « Femmes et VIH, où en sommes nous 10 ans après ? » organisé par 17 associations* de lutte contre le sida et pour le droit des femmes, l'inter-associatif avec Marie-Georges Buffet et le groupe sida de l'Assemblée nationale invitent les femmes vivant avec le VIH, les associations et les journalistes à une rencontre à l'Assemblée nationale le 15 octobre prochain à partir de 16h.

Au cours de la journée du 1^{er} décembre 2007, les participantes au Colloque ont émis des propositions et des revendications qu'elles veulent voir aboutir. A la sortie des Actes du Colloque, le collectif inter-associatif, organisateur de cet événement, a décidé de porter ces revendications auprès des décideurs politiques afin de faire avancer avec eux ces revendications. Dès notre première rencontre, Marie-Georges Buffet, en tant que responsable du groupe sida de l'Assemblée nationale, a proposé un travail commun, afin d'organiser une rencontre entre les députés, les femmes séropositives, les acteurs de la lutte contre le sida et des spécialistes travaillant sur les spécificités des femmes.

Dans un désir de faire avancer ces revendications, d'aborder les questions de discriminations et d'invisibilité, les invités présents le 15 octobre pourront échanger sur les trois thématiques suivantes :

- La place des femmes aujourd'hui dans la recherche : la réalité des données scientifiques sur les traitements au féminin ; les essais qui traitent de leurs effets secondaires ; les spécificités des femmes comme enjeux de la recherche
- Les droits sociaux : le droit d'asile sanitaire pour les femmes étrangères vivant en France ; la situation de précarité des femmes ; le droit aux soins ; le droit à la maternité ; la prise en charge (ALD, CMU, les franchises)
- La prévention : la prévention chez les jeunes et les plus de 50 ans ; l'éducation à la sexualité ; le manque d'outils de prévention.

Act Up-Paris African Positive Associations, Aides, Ancic, Arcat, Association Marie Madeleine, la Cadac, Couples contre le sida, le Crips-Cridd, Femmes Médiatrices de Pantin, Frisse, Ikamberé, Lfmr, Médecins du monde, le Mouvement français pour le planning familial, Sida Info Service, Sol En Si, Uraca.



Transmission du VIH

**L'aventure
intérieure**

transmission contamination prévention

La 69^{ème} Réunion publique d'information « la transmission du VIH, pourquoi (pas) moi ? » s'est tenue au Centre Wallonie Bruxelles le 25 juin dernier. Cette réunion portait autant sur des sujets médicaux que dans le domaine de la prévention. Elle a permis de débattre non seulement de ces questions mais aussi plus largement de l'actualité liée à l'épidémie de sida.

Ces derniers mois, le milieu de la recherche a provoqué quelques mini séismes et polémiques dans le domaine de la prévention suite à diverses communications : d'une part, les déclarations suisses faites fin novembre sur la transmission du VIH au sein des couples sérodifférents, et officialisées par la Commission Fédérale Suisse de Santé Publique fin janvier 2008 (lire encadré page 22) ; ensuite, les avancées en recherche biomédicale, notamment sur la circoncision* ; enfin, plus largement, la promotion actuelle des nouveaux moyens de réduction des risques de transmission sexuelle qui multiplient les messages de prévention en ne limitant pas ceux-ci au seul port du préservatif. En général, la plupart de ces annonces restent dans le monde scientifique, médical et associatif mais parfois elles arrivent à en sortir, et c'est tant mieux, mais elles ne sont pas toujours retranscrites de la meilleure façon, laissant alors la place à de fausses croyances.

Pour répondre aux questions qui se sont posées à la suite de certaines déclarations, trois spécialistes sont venus lors de notre 69^{ème} RéPI et nous ont permis de mieux comprendre les mécanismes et les enjeux de la transmission du VIH. Du côté de la salle, des responsables associatifs, des militants d'Act Up travaillant dans la commission prévention ou traitements & recherche, des membres d'autres associations, des personnes représentant les séropositifs dans différentes instances étaient présents dans la salle pour répondre aux questions, et donner le point de vue des malades, qui dans ces débats est souvent oublié. Certains propos des uns et des autres n'ont pas manqué de provoquer le débat. Une RéPi captivante.

Lire les articles de Protocoles n°47
[www.actupparis.org/
article3006.html](http://www.actupparis.org/article3006.html)
et Action n°108
[www.actupparis.org/
article3027.html](http://www.actupparis.org/
article3027.html)

Morgane Bomsel

La Docteur Morgane Bomsel, immunologue et biologiste à l'Institut Cochin, nous a parlé des portes d'entrée du virus et de l'immunité des muqueuses, points essentiels pour la compréhension des mécanismes de transmission du VIH.

Elle nous a expliqué comment le virus entre dans le corps par transmission sexuelle, à travers le tractus* génital mâle ou femelle, une thématique à laquelle peu de chercheurs en biologie s'intéressent alors que le VIH est transmis à plus de 85 % au cours de rapports sexuels.

Entre muqueuses et épithéliums,

Le premier environnement que rencontre le virus est le tractus génital ou le tractus gastro-intestinal. Pour comprendre les mécanismes de transmission, il est primordial de s'intéresser à la physiologie de ces sites recouverts par un tissu muqueux, lui-même formé d'un épithélium*. Ces muqueuses sont organisées de manière différente selon leur localisation. Le rectum et l'endocol* de l'utérus sont formés d'une seule couche de cellules épithéliales, maintenue jointive par un système de protéines qui rend cette monocouche imperméable. On trouve dans l'anus, le vagin ou l'exocol de l'utérus des épithéliums qui sont formés de plusieurs couches de cellules épithéliales, empilées les unes sur les autres. Ces épithéliums pluristratifiés (avec plusieurs couches de cellules épithéliales) sont plus épais. En plus des cellules épithéliales, on trouve des cellules dendritiques dites de Langerhans qui initient la réponse du système immunitaire et ont pour fonction de protéger ces surfaces. Les cellules de Langerhans sont très mobiles et sont capables de traverser les multicouches de cellules épithéliales pour arriver en surface et capter les éléments pathogènes qui pourraient arriver de l'extérieur dans ces zones. Ce sont des cellules très importantes puisqu'en général, ce sont les premières à être en contact avec le virus.

Voyage intérieur

Aujourd'hui, à propos de la transmission du virus dans les muqueuses génitales et au niveau de l'anus-rectum, on sait que :

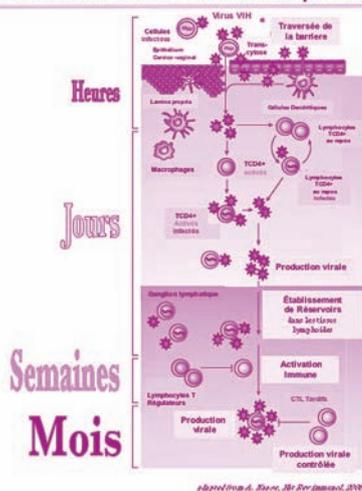
- pour traverser les épithéliums constitués d'une seule monocouche, le virus est capable d'entrer dans les cellules épithéliales comme dans un ascenseur. Par une succession de vésicules le virus passe d'un compartiment à l'autre, jusqu'à se retrouver de l'autre côté de la muqueuse. A ce moment-là, comme pour un ascenseur quand la porte s'ouvre, le virus est largué de l'autre côté et rencontre des cellules dendritiques qui le capturent et migrent vers un ganglion, ce qui provoque la dissémination de l'infection.
- pour les épithéliums pluristratifiés, la situation est un peu différente. Le virus ne pénètre pas dans les cellules épithéliales qui, à priori, ne sont pas infectées. Il attire probablement les cellules de Langerhans qui vont initier la réponse immune, et c'est à

Ensemble de conduits ou de viscères creux appartenant à un ensemble anatomique.

Revêtement constituant toutes les surfaces externes de l'organisme, il est constitué de cellules de taille et de forme très variables, sans substance intracellulaire ni vaisseaux.

Endocol : partie interne de l'orifice situé au centre de l'utérus qui mène vers l'intérieur de celui-ci.

Pénétration du VIH dans les muqueuses



Adapté de *Viruses*, 2010, 2(1), 1-10

l'intérieur de ces cellules, qui peuvent traverser les multicouches épithéliales, que le virus passe de l'autre côté. Ces cellules ne sont pas forcément infectées, mais étant activées, elles vont également migrer vers les ganglions proximaux, où elles vont rencontrer les cellules T CD4+, les infecter et ainsi disséminer l'infection.

Le mécanisme de passage à travers l'épithélium monostratifié s'appelle transcytose, et prend de 30 à 60 minutes. La migration des cellules dendritiques hors de l'épithélium pluristratifié se déroule probablement en une à deux heures. Si on veut agir, il faut donc le faire très vite. En cas de brèche de l'épithélium du rectum, donc d'un contact direct avec le sang, le virus peut alors infecter directement les CD4.

Des réservoirs ignorés

Les sécrétions génitales peuvent contenir des virus isolés (virus libre) et/ou des cellules infectées capables de relarguer de nouveau virus. Cela vaut pour le sperme, comme pour les sécrétions cervico-vaginales, ou même, si on considère la transmission mère-enfant, le colostrum ou le lait maternel, et également probablement les sécrétions rectales. En ce qui concerne la transmission sexuelle, on trouve dans l'éjaculat d'un homme séropositif, environ 500 000 cellules potentiellement infectées par le virus.

Ce qui est nouveau dans les connaissances et très important, c'est le rôle des cellules infectées dans la transmission. Jusqu'à présent, la grande majorité des études ont été menées avec des virus libres ou des particules virales, en éliminant les cellules infectées pourtant capables de former ces particules virales. Certains groupes de recherche commencent cependant à s'y intéresser. L'autre connaissance relativement récente, mais pas encore bien étudiée, concerne ce qui se passe dans les muqueuses et sous-muqueuses. Sans qu'on connaisse tous les mécanismes en cause, le virus pourrait aller directement infecter les CD4 présents dans la sous-muqueuse vaginale des épithéliums pluristratifiés. Il est donc important d'étudier les autres muqueuses dont les chercheurs savent peu de choses.

Le cycle viral

Pour mieux comprendre l'importance des cellules infectées dans la transmission du virus, rappelons quelques éléments du cycle viral* du VIH. Le virus est une particule enveloppée d'une membrane, qui ne peut se reproduire seul. Il va donc se lier à des récepteurs spécifiques au niveau des lymphocytes T CD4+. Après la fusion entre la membrane du virus et celle de la cellule qui va répliquer le virus (la cellule hôte ou cellule T), le mécanisme de réplication peut commencer ; il va permettre aux protéines virales d'être synthétisées puis assemblées à la membrane de la cellule infectée. L'extension de la membrane, dans laquelle sont implantées les protéines et la glycoprotéine d'enveloppe du virus, bourgeonne alors, devenant une nouvelle particule virale entourée d'une membrane qui contient les protéines virales mais qui embarque, en même temps, quelques protéines de la cellule hôte. Ce virion* va pouvoir infecter une cellule saine, et c'est par ce mécanisme de réplication que l'infection se propage.

Si le virus libre peut se propager, les cellules infectées sont elles-mêmes capables d'avoir des interactions avec des cellules saines non-infectées. La rencontre s'appelle la synapse virologique : sur la zone de contact entre les deux cellules apparaissent des particules virales libres qui sortent de la cellule infectée et très vite fusionnent avec le lymphocyte T sain. De telles synapses se forment également avec des macrophages. Dans les laboratoires de recherche, on sait depuis plus de dix ans que les cellules infectées transmettent bien mieux l'infection mais, pour des raisons techniques, ces cellules ont été un peu négligées en ce qui concerne la physiopathologie. Ces types de synapses, comme entre une cellule dendritique infectée par le VIH et les lymphocytes, ont été mises en évidence dans les tubes à essai, mais récemment, ce même type de conjugaisons, capables de transmettre des virus, a été visualisé dans des tissus.

Dans le cadre des cellules épithéliales des muqueuses, on sait que les cellules infectées, quand elles rencontrent la surface des muqueuses, sont non seulement capables d'interagir, mais aussi de présenter un bourgeonnement du virus dirigé vers la surface épithéliale : les virus produits à l'interface peuvent alors entrer massivement dans la cellule épithéliale. Ce genre de contact est connu en biologie, mais ce qui est



Particule virale complète au moment de son émission par la rupture de la membrane de la cellule infectée.

important ici, c'est que non seulement le virus est transmis de manière privilégiée, plus rapide et protégée, mais également que les cellules, en se touchant, sont capables de se transmettre des signaux. Ce qui veut dire que si on veut bloquer l'entrée du virus dans les muqueuses ou dans les cellules épithéliales, il faut non seulement tuer le virus ou le bloquer, mais aussi tenir compte que la cellule infectée n'est pas neutre. Cela complique les choses. Le groupe français de Roger Legrand commence à faire des essais pour comprendre ce qui se passe et avoir un modèle pour tester des antirétroviraux ou des microbicides en effectuant une infection rectale chez le macaque.

Des hommes...

Le prépuce est un tissu cutanéomuqueux qui recouvre le gland. Il est formé d'un épithélium pluristratifié, avec des cellules de Langerhans qui initient la réponse immune. Le mécanisme est-il le même pour le prépuce que pour les autres épithéliums pluristratifiés ? Plusieurs études ont montré un lien entre l'absence de contamination de l'homme et la circoncision. Le prépuce a deux faces : interne et externe. La partie externe est recouverte d'une épaisse couche de kératine, sorte de barrière filandreuse, beaucoup plus épaisse que la face interne. Des expériences d'infection virale en laboratoire (in vitro) ont permis de voir qu'après une heure, des synapses virologiques se forment et que des particules virales sont produites. Le modèle que l'on peut en tirer est tout à fait préliminaire et ne concerne que les premières heures de la transmission, in vitro. Les cellules infectées forment une synapse avec la surface du prépuce interne ; les virus attirent très rapidement des cellules de Langerhans qui sont capables de migrer vers l'intérieur du tissu, où elles rencontrent les CD4 présents dans les muqueuses. Le complexe, après une heure, serait capable de migrer hors de la muqueuse pour disséminer l'infection vers les ganglions. Par contre, dans le prépuce externe, la situation pourrait être un peu différente. La couche épaisse de kératine à la surface du prépuce externe serait une barrière efficace pour la pénétration du virus attirant des cellules de Langerhans, qui seraient alors capables d'internaliser le virus et peut-être de le dégrader. Ce qu'il faut retenir, c'est que pour bloquer l'infection, il faut aller très vite. Une ou deux heures après, il y a déjà suffisamment de virus pénétrés dans la surface des tissus pour que ça soit plus difficile à bloquer. Reste à savoir pourquoi et comment le virus infecte les hommes circoncis, sans qu'on en soit sûr, l'urètre pourrait être un site d'entrée.

Toutes ces expériences ont été faites avec juste du virus et des tissus du prépuce, mais les chercheurs ont beaucoup de mal à intégrer que, dans la vraie vie, le virus n'est pas juste du virus ou des cellules infectées mis dans un milieu de culture. L'infection se fait en présence de fluides génitaux, que ce soit du liquide séminal, des sécrétions rectales ou cervico-vaginales. Peu de choses sont connues sur le rôle de ces fluides sur les muqueuses et a fortiori sur la transmission du virus.

... aux femmes

D'après les derniers résultats d'études, lorsque le liquide séminal arrive dans le vagin, il induit la production de molécules par les cellules épithéliales de la muqueuse vaginale, qui permettent d'attirer les cellules de Langerhans afin de capter le danger, d'attraper l'intrus pour le détruire, ou d'initier une réponse immune. Dans le même temps, on constate une infiltration transitoire de toutes sortes de leucocytes, comme des neutrophiles, des macrophages ou des cellules dendritiques. En ce qui concerne le rôle du liquide séminal dans l'infection, très peu de données existent et elles sont contradictoires. Dans son laboratoire, Morgane Bomsel a mélangé du liquide séminal d'hommes séronégatifs à des sécrétions vaginales de femmes séropositives. Les résultats encore préliminaires montrent que la présence de fluides génitaux diminue d'environ par deux l'efficacité du passage du virus.

En outre, certaines spécificités des femmes peuvent diminuer les risques de transmission. Des mécanismes de défense de l'immunité innée se mettent en place très rapidement quel que soit le pathogène. Il s'agit de toute une série de molécules de différentes catégories, comme les chimiokines*, les défensines*, les interférons*, et des inhibiteurs de protéase. De plus, les sécrétions vaginales ont un pH acide et la flore vaginale peut sécréter de l'eau oxygénée, ce qui n'est pas forcément très bon pour les cellules infectées, ni pour le virus libre. Sous l'influence des hormones,

Chimiokine ou chémokines : molécules proches des cytokines dont le rôle est d'attirer les cellules chargées de la défense de l'organisme sur les sites de la réponse immune et de la réaction inflammatoire. Il existe plusieurs familles de chémokines.

Les défensines constituent une famille de peptides antimicrobiens naturels largement impliqués dans l'immunité non spécifique, ou innée. Chez l'homme, ces petits peptides possèdent un large spectre d'activité antimicrobienne. Non seulement les défensines jouent un rôle prépondérant dans les pathologies infectieuses, mais également modulent la réponse inflammatoire.

Les interférons sont des glycoprotéines qui jouent un rôle important dans les mécanismes de défense non spécifiques de l'organisme. Il existe plusieurs variétés d'interférons (a, b, g), ils font partie des cytokines.

l'épaisseur de la muqueuse vaginale peut varier, une épaisseur importante rendant le passage du virus plus difficile. Mais, il y a aussi des facteurs qui augmentent le risque de transmission, comme la fragilisation de l'épithélium vaginal, mais ceci est valable pour n'importe quel épithélium de surface. Cet étiolement peut être provoqué par la dérégulation hormonale, par l'effet d'autres infections sexuellement transmissibles (IST) ou survenir après des rapports entraînant la rupture de l'épithélium. La sécheresse vaginale ou les inflammations sont autant de mécanismes qui provoquent la migration des cellules du système immunitaire, premières cibles à être infectées par le VIH, vers la surface de la muqueuse.

L'exemple des microbicides

Les premières pistes de recherche se sont concentrées sur le virus libre. La cible semble évidente, c'est la surface du virus. Les produits essayés chez les femmes sont essentiellement des molécules non spécifiques qui se lient à la surface du virus, soit pour des raisons chimiques, soit pour des raisons de structure, soit pour le détruire en s'intégrant dans la membrane virale. Mais le problème de toutes ces molécules, c'est qu'elles agressent la muqueuse elle-même.

Une deuxième piste concerne des agents qui peuvent être des anticorps spécifiques ou toutes sortes d'agents spécifiques ayant comme objectif le blocage du mécanisme d'entrée*. Ces options n'ont pas encore été essayées chez les femmes. Le travail actuel sur les microbicides consiste à utiliser des antirétroviraux dirigés spécifiquement vers le virus à la surface, mais aussi lorsqu'il a pénétré la muqueuse, sans attaquer cette dernière.

La fellation

Une étude a été faite pour montrer que le virus pouvait aussi passer par la muqueuse de l'œsophage. En effet, les muqueuses gastro-intestinales, que ce soit au niveau du rectum ou plus haut dans l'œsophage, sont à peu près les mêmes en terme de structure. Il n'y a donc pas de raisons de penser que ça se passe différemment ; la seule différence ce sont les brèches courantes. La structure de la muqueuse buccale ressemble plus à celle du vagin, pluristratifiée mais plus épaisse, et cette entrée contient plus de facteurs naturels de l'immunité innée capables de bloquer la transmission. De ce fait, on trouve dans la salive une production locale de toutes sortes d'inhibiteurs de protéases (de l'organisme, pas du VIH), de défensines, de chimiokines capables de bloquer la pénétration virale. La pénétration est donc plus difficile, mais elle reste possible, notamment par des brèches, comme les aphtes qui permettent un accès direct au sang.

La présence de virus dans la salive est attestée, mais on sait que le virus est en moins bon état. Si la salive est effectivement moins infectieuse à cause du grand nombre d'enzymes qu'elle contient, on y trouve du virus, particulièrement chez les gens qui saignent, mais aussi des lymphocytes CD4 infectés. Un certain nombre d'études commencent à montrer que l'infection par les fellations n'est pas un mythe mais bien une réalité. Tout cela est à prendre en considération avec l'éjaculat, et à mettre en rapport avec les quantités de sperme et de salive et son pouvoir neutralisant. Parmi les cellules dans les sécrétions qui pourraient contenir du virus – et donc le transmettre au niveau du rectum, du vagin ou du pénis – se trouvent des cellules de Langerhans, des cellules dendritiques, des macrophages et des lymphocytes infectés, qui sont autant de réservoirs mis en contact avec une muqueuse non infectée, prêtes à s'y attacher et à relarguer du virus en quantité.

La question des mesures virologiques a permis de faire le lien entre l'intervention de Morgane Bomsel et celle de Christine Rouzioux. Dans les mesures virologiques, on compte le virus par son ARN* et les cellules infectées par l'ADN* viral. Mais ce qu'on ne mesure jamais, car c'est très difficile, c'est combien d'ARN viral va donner cet ADN cellulaire localement et par heure. Il est très difficile d'appréhender l'efficacité de ce contact entre une cellule infectée qui se met à produire du virus vers la surface d'une autre cellule non infectée.

A différentes étapes, comme des molécules qui bloquent l'interaction des glycoprotéines d'enveloppe avec les récepteurs du virus comme le CD4.

L'ARN est une longue molécule formée par un grand nombre de nucléotides, en une seule chaîne en hélice. L'ARN est une empreinte (copie) partielle de l'ADN qui permet l'expression des gènes et exerce diverses fonctions dans la cellule : ARN messenger, ARN de transfert, ARN ribosomal, etc. L'information génétique de certaines familles de virus est contenu dans une chaîne d'ARN (vih, VHA, VHD, VHE, vhc) : ce sont des rétrovirus. La recherche qualitative et quantitative de ces virus est possible par les techniques de biologie moléculaire.

ADN : cette molécule géante est formée de deux chaînes de nucléotides enroulées en double hélice et dont le sucre est le désoxyribose. 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.

Christine Rouzioux

La professeur Christine Rouzioux, virologue à l'hôpital Necker à Paris, a abordé la façon dont se comporte le virus dans notre corps, en détaillant notamment les compartiments d'assemblage et de stockage du virus.

Elle est revenue sur la question de la présence du virus chez les personnes traitées et l'effet préventif des traitements antirétroviraux sur ces mécanismes de transmission, afin de faire un état des lieux en lien avec la phrase de l'annonce suisse : « *La trithérapie peut être aussi un outil de prévention* »*.

Si les spermatozoïdes ne sont pas infectés par le VIH, ils peuvent cependant véhiculer des particules virales par adhérence. Des cellules lymphocytaires infectées sont également présentes dans le sperme de façon extrêmement variable d'une personne à une autre. Il peut y en avoir beaucoup en cas d'inflammation ou d'infections sexuellement transmissibles puisqu'elles activent alors le système immunitaire.

Du virus dans le sperme

Lorsqu'une personne est mise sous traitement antirétroviral, celui-ci bloque la progression du virus et limite la charge virale dans le sang et le liquide séminal. Puis, progressivement, le traitement agit sur les cellules réservoir. Le virus pénètre dans les CD4 ou à l'intérieur d'un macrophage, où il peut se répliquer, mais il est aussi capable de rentrer dans d'autres cellules où il ne peut pas se répliquer. Ce sont les cellules réservoir qui, probablement à cause d'un état d'activation intègrent le virus et restent dormantes. Globalement, quand il y a beaucoup de virus dans le sang, il y en a beaucoup dans le liquide séminal, mais tout n'est pas *aussi bien corrélé et systématique, et l'étude menée* par Christine Rouzioux sur le sperme d'une vingtaine d'hommes séropositifs montre une différence assez nette d'une personne à une autre.

La transmission sexuelle est liée à la présence de virus dans les compartiments génitaux. Comme d'habitude, il y a beaucoup plus de publications concernant les hommes (ici la différence serait due à la difficulté d'effectuer des prélèvements, les liquides génitaux étant en volumes plus variables et plus difficiles à prélever chez les femmes), mais la littérature reste relativement pauvre. Une étude menée à l'université du Connecticut et publiée en janvier 2008 a permis de faire un bilan exhaustif de la situation en analysant les résultats de 19 études. Il y apparaît que chaque personne a un état immunitaire particulier, ce qui fait que les compartiments et l'ensemble de l'organisme réagissent différemment. Les résultats sont variables non pas selon les études, mais selon les médicaments prescrits. L'intérêt est donc d'analyser les éléments qui vont participer à ces différences et quels sont les facteurs associés à la présence de virus dans le sperme.

Le stade clinique est évidemment un élément important à prendre en compte : durant la primo-infection et au stade sida, il y a beaucoup plus de virus qui

Lire encadré page 22.

C'est peu, mais elle les a remerciés puisqu'au cours du temps, ils ont donné des échantillons de sperme permettant ainsi d'étudier le virus non seulement dans le liquide séminal, mais aussi d'étudier les corrélations entre l'ARN VIH plasmatique dans le sang, et l'ADN des cellules présentes dans le sperme.

circulent. Pendant la phase chronique, l'infection est moindre, puisque le taux moyen de virus est relativement stable, notamment dans le sang périphérique.

Les facteurs de la transmission

Les IST qui induisent des inflammations sont un facteur important de transmission mais aussi de présence de virus. Chez 90 % des personnes sans traitements, on retrouve du virus dans le sperme. Cet élément est associé au fait qu'avoir de multiples rapports peut provoquer une inflammation locale, qu'un certain nombre d'IST sont asymptomatiques et invisibles chez les femmes et que les muqueuses irritées et fragilisées augmentent alors le risque d'infection. Cette association de facteurs facilite la transmission de l'homme à la femme mais aussi de la femme à l'homme ; car il peut y avoir une production de virus au niveau du col.

Dans les recommandations suisses qui ont créé la polémique, la période de traitement retenue est de 6 mois. Mais cette durée n'est sans doute pas suffisante pour permettre le nettoyage complet des compartiments génitaux, bien que cela dépende aussi des molécules qui vont être associées et de la précocité de la mise sous traitement. Les résultats obtenus dans l'étude de Christine Rouzioux chez 18 hommes montrent qu'après dix-huit mois, certains des participants avaient encore une quantité non négligeable de virus dans le sperme – même s'il faut prendre ces résultats avec du recul, puisque depuis de nouvelles molécules antirétrovirales existent.

Pas forcément de corrélation sang/sperme

Depuis quelques années, dans le contexte de l'assistance médicale à la procréation (AMP) pour les couples sérodifférents* dont l'homme est séropositif, la présence du virus dans le sperme est explorée de façon à préparer des suspensions spermatozoïques exemptes de virus et être sûr qu'il n'y a pas de particules virales qui collent aux spermatozoïdes. Une étude menée à l'Hôpital Cochin, sur 860 mesures d'ARN VIH dans le liquide séminal de 446 hommes, a montré que 363 d'entre eux prenant régulièrement leurs traitements avaient une charge virale toujours indétectable. Pour une dizaine d'hommes la présence de virus dans le liquide séminal a été constatée : 4 avaient arrêté le traitement et ne l'avaient pas dit et 6 autres étaient sous antirétroviraux mais la puissance du traitement a dû être renforcée. Quand on se reporte à l'ensemble des résultats des hommes sous traitement, on voit que pour 14 d'entre eux si la charge virale plasmatique est indétectable, on retrouve pourtant du virus dans le sperme. Ce qui représente environ 4 % d'hommes, dont la mise sous traitement est supérieure à six mois.

Une autre étude intéressante a été rapportée lors d'une réunion récente de l'OMS* à Genève, s'intéressant à des femmes qu'ils appellent « non excrétrices » et d'autres « excrétrices ». Pour 52 % d'entre elles, il y avait de l'excrétion du virus, soit de façon intermittente, soit de façon persistante. Elles avaient toutes une charge virale indétectable dans le sang périphérique, sous traitements, et on n'a pas retrouvé de virus dans l'endocol et dans l'exocol, ni dans le vagin. Ces éléments en font donc « non excrétrices ». Par contre, chez un certain nombre de femmes, le suivi montrait que, bien que la charge virale plasmatique soit indétectable, on retrouvait des virus produits de façon intermittente. Cela a pu être montré puisque c'est un suivi longitudinal. Le cas détaillé d'une femme, montre trois relevés positifs dans le compartiment vaginal alors que la charge virale est plutôt contrôlée. Pour une autre femme, il y a une sécrétion persistante dans les différents compartiments. On trouve très peu d'études longitudinales sur les différents compartiments chez les femmes à cause de toutes les difficultés que cela comporte.

Pour l'avenir

Une des questions importantes actuellement, et pour l'avenir, concerne les enjeux des nouveaux traitements, et notamment leur efficacité pour éliminer non seulement, la réplication virale, mais aussi les cellules infectées. L'exemple du lopinavir montre une très mauvaise diffusion dans le liquide séminal. L'exemple de l'indinavir montre, par contre un bon passage dans les compartiments.

Quand les partenaires ont des statuts sérologiques différents.

Organisation mondiale de la santé

François Bourdillon

Le Docteur François Bourdillon, président de la Société Française de Santé Publique à la Pitié Salpêtrière mais aussi clinicien à l'hôpital Henri Mondor à Créteil, a abordé à partir de réflexions personnelles*, que nous publions ici, les questions politiques liées à la construction et à la diffusion des messages de prévention.

Il y a aujourd'hui environ 100 000 personnes infectées par le virus du sida ; 6 300 nouveaux cas ont été diagnostiqués en 2006, dont 23 % d'infections récentes (moins de six mois). La déclaration obligatoire* nous permet de constater qu'il y a des disparités régionales : beaucoup plus de personnes se font contaminer dans les départements français d'Amérique et en Ile de France. Les chiffres qui vont être présentés dans le Rapport Yéni de cette année montrent que les homosexuels sont touchés par le VIH, 73 fois plus que la population hétérosexuelle, les usagers de drogues 17 fois plus, dans un contexte où pourtant il y a très peu de contaminations parmi les personnes consommant des drogues. Chez les femmes qui accouchent, 2‰ sont infectées par le VIH. Cela montre que selon la manière dont on présente ces chiffres, l'interprétation peut être extrêmement différente, mais une chose est sûre, ces données montrent très clairement que le virus circule en France.

Dans la prévention on distingue trois modes d'action :

- la prévention primaire : éviter la transmission du virus ;
- la prévention secondaire : essentiellement le dépistage ;
- la prévention tertiaire : éviter les complications grâce aux soins.

Même si on ne parle que de la prévention primaire, les trois types de prévention sont complètement indissociables et aujourd'hui pour avoir un discours cohérent sur la prévention, il ne faut plus séparer prévention et soins. Cette « intégration » doit devenir évidente de même que l'intégration de la prévention dans la lutte contre la discrimination.

Prévention primaire

Depuis le début de l'épidémie, toute la prévention primaire a été basée sur la responsabilité de chacun et chacune. En d'autres termes, c'est à l'individu de se protéger et de faire en sorte de ne pas être contaminé*. Plusieurs stratégies ont été développées en terme de politique de santé publique. La première consiste en des campagnes d'information et de prévention, dans les grands médias comme la télévision, la radio et l'affichage. En d'autres termes, il s'agit de créer le « bruit de fond » qui rappelle que le virus se transmet, l'importance du préservatif, du dépistage et du soin. Ce qui est aussi très important aujourd'hui, c'est de sortir de l'unique promotion du préservatif comme moyen de prévention et de la dimension émotionnelle et affective de la sexualité. Depuis le début de l'épidémie, l'accès au

Les propos présentés ici n'engagent que son auteur et peuvent parfois présenter un avis différent de celui d'Act Up-Paris.

Cette déclaration concerne certaines maladies listées par décret, par exemple : le VIH. C'est sur cette déclaration qu'est fondé le système de surveillance épidémiologique actuel. Auparavant, seul le sida avéré faisait l'objet d'une déclaration obligatoire. La DO est en vigueur depuis le début 2003.

On connaît les limites de ce raisonnement qui ne prend pas en compte les éléments liés à la discrimination, aux rapports forcés, où à l'ignorance.

préservatif a été une politique publique très forte, avec la baisse de son prix, voire sa gratuité, mais les personnes en charge de cette politique de prévention ne savaient pas aller dans les lieux de dragues, de prostitution ou les bars gays. Pour cela, il fallait des relais de proximité, et c'était le rôle des associations de terrain, notamment des associations communautaires qui ont été financées par les pouvoirs publics pour relayer cette politique.

La place des enquêtes KABP* rappelle le fossé qui existe entre la connaissance et le comportement. Aujourd'hui, tout le monde sait par exemple que le tabac tue, il y a 60 000 morts par an, mais 25 à 30 % de la population continue de fumer : ce n'est pas parce que l'on sait que le comportement suit. Pour le préservatif, c'est la même chose : tout le monde sait qu'il protège du VIH, mais un bon nombre de relations sexuelles se font sans le préservatif. Mettre en place une politique publique de prévention devrait consister à la fois à lutter contre les fausses croyances, jouer sur les attitudes pour qu'elles deviennent positives ou dé-normaliser un certain nombre de situations, et bien entendu, jouer sur les conduites pour arriver à faire en sorte qu'une personne adopte des comportements favorables à sa santé.

En élargissant le propos

L'évolution de la syphilis en France montre que nous sommes en pleine épidémie. Les raisons sont claires, il s'agit principalement d'un relâchement des pratiques protégées par le préservatif. Cet événement nous informe de la situation actuelle en matière de prévention : la position dominante, que l'utilisation du préservatif occupait, est en train de se réduire.

Autre élément à prendre en compte lorsqu'on fait de la prévention, c'est la notion de risque, la rationalité du risque. Quelques exemples. Certaines personnes ont peur de monter dans un avion, pourtant statistiquement c'est le moyen le plus sûr, le nombre de personnes tuées dans un accident d'avion est 266 fois moindre que celui dans les accidents de la route. Cette perception subjective du risque sur les transports en commun est bien réelle.

Autre exemple, les vaccins. Au XVIII^e siècle, la vaccination contre la variole, provoquait le décès d'une personne sur 300, mais en cas d'épidémie, on savait que cela réduisait le risque de mourir de 40 fois. Il fallait donc vacciner. Mais, en dehors d'une épidémie serait-on capable de vacciner en prenant ce risque de 1 décès sur 300 vaccinés ? Cette notion de bénéfice/risque est présente depuis toujours en médecine et elle est assumée.

Enfin, les risques de transfusion, sont toujours présents. Pour le VIH, le risque de se faire contaminé est de 1 sur 4 millions de dons, pour le VHB il est de 1 sur 2 millions et pour le risque bactérien, il est de 1 sur 125 000. Pourtant on continue les transfusions car le bénéfice est évident. C'est sur ce phénomène que sont intervenues les déclarations du Dr Bernard Hirschel. D'après lui, le risque de transmission du VIH sous traitement est de 1 sur 100 000.

La réduction des risques

Il faut savoir intégrer cette notion de risque dans les politiques publiques, notamment la question de la subjectivité qui varie d'un individu à l'autre. Selon François Bourdillon deux choses sont importantes : soit on supprime le risque, soit on le réduit. Ce sont deux stratégies qui peuvent être complémentaires. Dans la politique de réduction des risques pour le VIH, on connaît les résultats et le succès dans la transmission du virus de la mère à l'enfant. Ce risque de 1 % est assumé chaque année en France, par un millier de femmes séropositives, qui tente l'aventure d'une grossesse. La politique de réduction des risques en matière d'usage de drogues a été extrêmement affirmée avec les programmes d'échange de seringues ainsi que les traitements substitutifs, pour lesquels on a montré qu'on pouvait atteindre le sevrage des produits stupéfiants et réduire un risque infectieux. Le troisième modèle de réduction des risques dans le VIH est celui des accidents d'exposition au sang (AES) pour les professionnels de santé et pour lesquels on a mis en place une stratégie de traitement préventif, prophylactique. Ce dispositif a été étendu ensuite pour les accidents avec exposition sexuelle.

François Bourdillon avance dans sa démonstration en expliquant qu'actuellement en France, la politique de réduction des risques n'est pas suffisante car elle est trop globale, puisqu'elle concerne l'ensemble de la population. Si elle commence à être assimilée dans certains cas (AES, grossesses, usages de drogues par voie intra-veineuse) ne serait-il pas possible d'élargir cette stratégie à d'autres communautés, notamment la communauté homosexuelle ? Jusqu'à présent la stratégie était celle de la promotion du préservatif. La question ouverte par le débat qu'a suscité la position de Bernard Hirschel, et que nous a posée François Bourdillon porte sur le discours en terme de politique de santé publique qui s'adresse aux personnes séropositives. Peut-on avoir une position de réduction des risques en parlant d'actes non protégés qui seraient moins transmissibles que d'autres ?

Bernard Hirschel se base, entre autres, sur le fait que dans la communauté homosexuelle de San Francisco, il y a eu une recrudescence de la syphilis mais, sur la même période, il n'y a pas de recrudescence du VIH. Ce sur quoi François Bourdillon précise qu'une réduction des risques ne veut pas dire absence de risque. Autre étude sur laquelle s'appuie le médecin suisse, celle réalisée à Madrid sur 400 couples hétérosexuels et sérodifférents. Les risques de transmission avant et après la trithérapie sont possibles mais le risque est extrêmement différent d'une période à l'autre, selon qu'il n'y a pas de thérapie, une monothérapie, une bithérapie ou une trithérapie. Sous trithérapie, parmi les 60 couples, il n'y a pas eu de transmission, mais on ne sait pas quelle est la puissance statistique de l'étude, il faut donc en souligner les limites. De plus, la réduction du risque serait réelle à condition qu'il n'y ait pas d'infection sexuellement transmissible (IST). Or l'absence de politique active sur la question du dépistage des IST est un volet totalement oublié des politiques publiques de prévention en France. Bernard Hirschel nous dit aussi que plus la charge virale est élevée, plus le risque de transmission est important.

Il faut repenser la prévention

Toutes ces déclarations ont soulevé beaucoup de questions et provoqué un large débat. Elles auront au moins permis que des personnes vivant avec le VIH et leurs soignants, comme François Bourdillon lui-même, prennent conscience de cette problématique. Ainsi, en tant que clinicien, son regard a maintenant changé, notamment chez ses patients asymptomatiques, qui ont une réplique virale à 10 000 ou 20 000 copies, des CD4 à 500, et avec lesquels il ne parlait pas vraiment de sexualité. Depuis qu'il a lu les déclarations de Bernard Hirschel, pour ses patients non-traités qu'il voit tous les six mois, il a renforcé son discours sur la prévention sexuelle en les alertant sur le fait qu'ils étaient contaminants, car il sait que le préservatif à 100 %, ça n'existe pas.

A la lumière de ce que déclarent les suisses, la position de François Bourdillon c'est qu'il n'est pas question de changer de discours de prévention pour la population générale. Le message grand public doit rester « chacun doit se protéger ». En cas de prise de risque, il existe un dispositif de traitement prophylactique post-exposition (TPE*), les circuits d'information et de dépistage doivent permettre de renforcer la politique de santé publique dans ce domaine. Il faut peut être communiquer différemment et expliquer que la question de la réduction des risques s'adresse avant tout aux personnes vivant avec le VIH. Face à des prises de risques fréquentes de la part de personnes séronégatives, il faut expliquer que la situation est inversée, et que celui qui est dans une politique de réduction des risques, ce n'est pas la personne séronégative, c'est la personne séropositive. Vis-à-vis des séropositifs, la prévention ne peut passer que par des messages individuels, de professionnels de santé ou des messages communautaires. Pour des couples stables, c'est l'information sur la prise de risque et la responsabilité des deux individus qui est en jeu. S'il y a une prise de risque pour soi ou pour autrui, la question est éthique. Selon François Bourdillon, il faut absolument rentrer dans cette logique-là.

Lire Action=Vie n° 58 consacré au TPE
et daté de juillet 2007
www.actupparis.org/article3030.html

Perspectives

www.actupparis.org/article3283.html

Un avis du CNS est actuellement en cours d'élaboration sur cette question.

17^{ème} Conférence internationale sur le sida du 3 au 8 août à Mexico.

Lors de l'annonce suisse du 30 janvier 2008, selon laquelle « *une personne suivant un traitement antirétroviral avec une virémie entièrement supprimée ne transmet pas le VIH par voie sexuelle* », nous avons réagi dans un communiqué de presse* en insistant sur le fait que l'avis émis par la commission suisse concerne seulement le cadre très restrictif de couples sérodifférents, hétérosexuels stables où la personne séropositive a une observance parfaite de son traitement, une charge virale en dessous du seuil de détectabilité depuis au moins six mois et une absence d'infections sexuellement transmissibles, ce qui suppose une absence totale de relations extraconjugales. De plus, cette annonce qui porte sur les couples sérodifférents ne concerne donc pas les 40 % de malades sous traitement ayant une charge virale résiduelle malgré une bonne observance du traitement, et les 20 % de séropositifs sans traitements. Elle n'est pas non plus applicable à la situation des homosexuels et aux rapports anaux en l'absence de données sur cette question ou dans cette population.

Depuis le Conseil national du sida (CNS)* et le groupe d'experts en charge de la prochaine parution du rapport pour la prise en charge médicale (Rapport Yéni 2008 bientôt publié) se sont penchés sur la question et il est dorénavant certain que leurs avis n'intégrera pas une application à la lettre des recommandations suisses. La nécessité de poursuivre les recherches dans le domaine devrait aussi être un message fort pour cette question de santé publique. A propos de recherche, celle-ci peut aussi prendre la forme de modélisation et, à la veille de la conférence internationale de Mexico* la revue britannique *The Lancet* vient de publier un communiqué de presse à propos d'un de ses articles. Ce n'est qu'un modèle, mais la conclusion n'est pas favorable à l'application des recommandations suisses. Nous aurons l'occasion d'y revenir dans nos colonnes, notamment en mettant en regard plusieurs articles sur ce sujet. A suivre (Mais pas les recommandations suisses !)

Citation

Déclaration suisse, telle que parue dans le Bulletin des médecins suisses 2008, 89:5, page 165.

Après avoir pris connaissance des faits scientifiques, à la demande de la Commission d'experts clinique et thérapie VIH et sida (CCT) de l'Office fédéral de la santé publique (OFSP) et après avoir longuement délibéré, la Commission fédérale pour les problèmes liés au sida (CFS) arrive à la conclusion suivante. Une personne séropositive ne souffrant d'aucune autre MST et suivant un traitement antirétroviral (TAR) avec une virémie entièrement supprimée (condition désignée par «TAR efficace » ci-après) ne transmet pas le VIH par voie sexuelle, c'est-à-dire qu'elle ne transmet pas le virus par le biais de contacts sexuels.

Cette affirmation reste valable à condition que :

- la personne séropositive applique le traitement antirétroviral à la lettre et soit suivie par un médecin traitant ;
- la charge virale (CV) se situe en dessous du seuil de détection depuis au moins six mois (autrement dit : la virémie doit être supprimée depuis au moins six mois) ;
- la personne séropositive ne soit atteinte d'aucune autre infection sexuellement transmissible (IST).

Pietro Vernazza, Bernard Hirschel, Enos Bernasconi, Markus Flepp
http://www.saez.ch/pdf_f/2008/2008-05/2008-05-089.PDF

**FRANCHISES
MEDICALES**

COUPABLES

D'ETRE

MALADES ?

**ACT UP
PARIS**

**Démantèlement
de la prise en
charge à 100 %**



mobilisation

Caisse Nationale d'Assurance
Maladie des Travailleurs Salariés

Anciennement PIREs pour
protocoles inter-régimes
d'examen spécial

Si nous nous félicitons du vote unanime du conseil d'administration de la CNAMTS* contre le démantèlement du système de l'Affection longue durée (ALD), nous ne sommes pas dupes pour autant de ce revirement. Nous savons que pendant les années à venir nous devons restés sur nos gardes.

Dans l'édito du dernier Protocoles, nous lançons une alerte concernant la mise à jour des protocoles de soins* que les malades en ALD devaient faire avant le 1^{er} juillet 2008. C'est grâce à l'alerte lancée par les associations de malades et les nombreuses discussions avec la CNAMTS et la ministre de la Santé, que nous avons obtenu que ce délai, qui n'était pas tenable, soit repoussé au 31 décembre 2009.

Application des réformes à deux vitesses

Cette décision, rendue quelques jours après notre rencontre avec le Cabinet de Roselyne Bachelot-Narquin et la Direction générale de la CNAMTS, n'a pas été évidente à obtenir. Elle est venue clore plusieurs semaines de craintes concernant la continuité de la prise en charge à 100 % des soins des personnes vivant avec le VIH. Il semble que personne, dans l'institution, ne se soucie de la correcte mise en oeuvre de la réforme de l'assurance maladie de 2004. En décembre 2005, déjà, nous avons alerté le ministère de la Santé et la CNAMTS sur l'impossibilité de remplacer instantanément 7 millions de protocoles Pires par les nouveaux protocoles de soins. Dans la précipitation, le ministère avait instauré une période transitoire qui devait prendre fin le 1^{er} juillet prochain. Pourtant, la mise en place du système du médecin traitant et du nouveau protocole de soins pour les personnes en ALD est restée en panne : à ce jour, seulement un tiers des personnes concernées sont entrées dans le nouveau système. En plus de deux ans, les pouvoirs publics n'ont pas effectué les démarches nécessaires (information aux assurés et aux professionnels de santé) pour mettre en oeuvre ce nouveau système, pourtant présenté comme la pierre angulaire de la coordination et de la qualité des soins.

En revanche, il n'a fallu que deux semaines au ministère de la Santé et à la CNAMTS pour appliquer la loi du 17 décembre 2007 instaurant les franchises médicales dès le 1^{er} janvier 2008. Manifestement, ils se montrent plus compétents pour prétendre assurer la santé du système que pour assurer la prise en charge médicale des personnes touchées par une maladie grave, à laquelle elles ont droit, pour le moment encore.

Si le délai supplémentaire a été obtenu, c'est vraiment grâce à la vigilance des associations de malades. Nous en avons assez de devoir jouer les pompiers d'une mise en oeuvre gravement défailante de réformes de l'Assurance maladie qui se font sans amélioration du système de prise en charge, mais au détriment des intérêts des malades.

Mais nous devons rester attentifs, car deux semaines après cet épisode, le gouvernement sortait de son chapeau de nouvelles attaques contre les malades. La proposition se résumait au démantèlement du système des ALD, projet avant tout politique, issu d'un gouvernement qui a déclaré la guerre aux malades.

Une destruction préméditée

Depuis 4 ans, des mesures prises par cette majorité ont déjà, de fait, remis en cause le statut de l'ALD : le forfait à 1 € sur chaque consultation ou chaque examen ; les franchises sur chaque boîte de médicaments ou sur les transports sanitaires ; le forfait hospitalier ; les déremboursements systématiques, etc. Toutes ces mesures ont frappé bien plus fort les personnes gravement malades. Aucun membre du gouvernement ne peut espérer être crédible en nous faisant croire œuvrer pour les plus malades tant que de telles mesures seront encore effectives. La polémique qui a suivi l'annonce de Frédéric Van Rookeghem, directeur de la CNAMTS s'insère dans un agenda politique précis et ordonné : rapport Briet et Fragonard sur les ALD en octobre 2007, instauration des franchises en janvier dernier, instauration d'un « bouclier sanitaire » en débat en juin et juillet.

Le « plan de redressement » proposé par Frédéric Van Rookeghem est l'arbre qui cache la forêt, un ballon d'essai pour créer une polémique sur une mesure intolérable et rendre acceptables les propositions qui vont ensuite être appliquées. Et le prétendu discours d'apaisement de la ministre de la Santé n'est en fin de compte qu'un assentiment des propositions du directeur de l'Assurance Maladie. En effet, Roselyne Bachelot-Narquin envisage simplement que les réductions soient progressivement prises en charge par des assurances privées. Le tout étant approuvé par Eric Woerth, le ministre du Budget.

La preuve en est, par exemple, la dernière déclaration de Xavier Bertrand sur le sujet. Selon lui, il ne faut « *certainement pas s'arrêter* » dans la lutte contre le déficit de la Sécurité sociale, « *il faut donc maintenant un nouveau plan (...) avec des nouvelles mesures* ». Le ministre de « la Solidarité » fait partie d'un gouvernement qui a accordé au moins 14 milliards d'euros de cadeau fiscal aux plus riches, en un an. Et il ose encore parler d'une réforme de la Sécurité sociale destinée à faire des économies.

Quand communication rime avec désinformation

Dans ce plan de communication, la manipulation la plus honteuse veut faire croire que ne seraient concernés que les traitements « de confort ». Essayant ainsi de faire passer la pilule auprès du « grand public » (qui comme le suggère frontalement la ministre de la Santé n'a pas à se sentir concerné puisque les personnes prises en charge en ALD constituent une infime partie des assurés) en transformant les plus malades qui se révoltent en parasites. Alors que les traitements dits de confort dont il est souvent question sont des éléments indispensables de la prise en charge thérapeutique, qui permettent de rendre possible la prise de traitements lourds : anti-douleur, anti-diarrhéique, anti-dépresseurs ou anxiolitiques, etc.

Les informations concernant la prolongation des droits des malades en ALD ont été envoyées par le ministère à la CNAMTS 10 jours après l'annonce, soit moins de 2 semaines avant la date limite. Cette information a été transmise aux CPAM*, et devait être complétée par un courrier plus explicatif sur les raisons et les conséquences de cette prolongation. La situation des assurés concernés doit rester inchangée.

Act Up-Paris, aux côtés des autres associations, restera mobilisée cet été et à la rentrée contre les mesures de démantèlement de la Sécurité Sociale. Nous exigeons le retrait du forfait à 1 € et des franchises médicales, réformes qui ont déjà démontré leur injustice dans leur application et dont la répartition des recettes n'est pas claire.

Caisse Primaire d'Assurance Maladie

Pour toute information complémentaire, la Sécurité sociale s'est dotée d'un numéro unique le 3646 (au prix d'un appel local), afin de répondre aux questions des assurés, qui dans ce domaine risquent d'être perdus. N'hésitez pas à nous contacter si vous êtes confrontés à des difficultés liées à votre ALD. Permanence d'Act Up : lundi, mardi, mercredi, jeudi, vendredi de 10h à 13h au 01 49 29 44 82.

Attention recrudescence de VHA

Hépatite A

Le virus n'est pas excrété dans les urines.

Fin juin, l'Institut national de Veille Sanitaire (InVS) lançait une alerte sur la recrudescence d'hépatites A chez des hommes ayant eu des rapports homosexuels. Des moyens de prévention existent. C'est donc l'occasion de faire le point des connaissances.

Le virus de l'hépatite A (VHA) se transmet par voie orale. Résistant dans le milieu extérieur, on le retrouve dans : les fruits de mer, l'eau de baignade, l'eau d'irrigation, les eaux usées, mais aussi dans les excréments. La promiscuité et les mauvaises conditions d'hygiène augmentent donc le risque de contamination. Son cycle de réplication fait qu'on peut le retrouver longtemps dans les selles : ingestion d'aliments contaminés ; absorption par l'estomac et l'intestin grêle ; réplication dans le foie ; sécrétion dans la bile, réabsorption ; excrétion dans les selles*. Ce qui explique l'excrétion prolongée du virus.

Les facteurs de risque

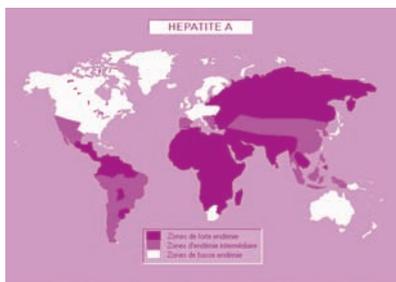
L'hépatite A n'est pas une infection sexuellement transmissible, mais elle peut se transmettre à l'occasion de rapports sexuels, ou plus précisément par voie oro-fécale. Il existe aussi une faible transmission par voie intraveineuse (usage de drogues avec partage de matériel ou piqûre accidentelle par une aiguille contaminée). Pour que le virus passe d'une personne à l'autre, il faut qu'il y ait un contact entre les selles contaminées et la bouche, et plus largement entre l'anus de l'un et la bouche de l'autre.

Le risque d'infection par le VHA concerne : les professionnels de la santé, les toxicomanes, les vendeurs de produits alimentaires, les égoutiers, les voyageurs vers les pays de forte endémie*, les pensionnaires et personnels des établissements psychiatriques, des centres pénitentiaires, des crèches, des centres de soins et toutes personnes, hommes ou femmes, homosexuels ou hétérosexuels, pratiquant l'anilingus.

Chez la plupart des personnes, l'hépatite A ne provoque pas forcément de symptômes, et peut même guérir après quelques semaines. Mais pour une minorité (0,01 % selon les estimations), l'infection peut avoir une évolution plus grave, et provoquer une hépatite dite fulminante (destruction du foie) à issue fatale, que seule une greffe du foie en urgence peut éviter. Le risque et la fréquence d'une hépatite A fulminante sont augmentés chez les personnes souffrant d'une autre hépatite virale (VHB ou VHC), ou séropositives au VIH.

Les moyens de prévention

Il existe des moyens de prévention simples, comme se laver les mains après avoir été aux toilettes, avant de manger ou de cuisiner. Lors de rapports sexuels, l'utilisation des moyens de prévention (préservatifs, digues dentaires) doivent être



* Carte extraite du logiciel Tropiwin© SmithKline Beecham avec l'autorisation du Dr Y. LE NORMAND

distincts pour la fellation et la pénétration, et «faire écran» entre la bouche et l'anus ou la marge anale. Le fait de se laver les mains et les parties ano-génitales en contact avec la bouche est aussi recommandé.

Que penser de la vaccination ?

Enfin il existe un vaccin qui protège 90 % des personnes contre la contamination au VHA. Il est préparé à partir de virus inactivés et consiste en deux injections réalisées entre 6 et 12 mois d'écart. La protection contre la maladie est effective 20 jours après la première injection.

Chez la plupart des personnes vivant avec le VIH, le vaccin contre l'hépatite A s'avère sûr et efficace. C'est ce qui ressort d'une étude américaine récente. Si la réponse immunitaire des personnes séropositives est plus faible que celle des personnes non-infectées, la sécurité et l'immunogénicité de deux doses du vaccin inactivé sont bonnes. L'essai a porté sur 133 personnes séropositives au VIH et séronégatives au VHA, réparties en deux groupes : vaccin versus placebo. Les résultats en termes de fréquence et de niveau des effets indésirables sont comparables entre les deux groupes. En terme d'efficacité, les résultats montrent une séroconversion* d'environ 50 % un peu plus d'un mois après la seconde dose. Ce taux atteint 75 % chez les personnes ayant plus de 500 CD4/mL.

Certaines études suggèrent que les vaccins, comme celui contre la grippe, peuvent transitoirement accélérer la réplication du VIH, mais le vaccin contre l'hépatite A est indiqué aux personnes amenées à être confrontées au VHA. Les deux doses prévues sont alors recommandées et nécessaires, même si elles ne garantissent pas une protection à 100 %, une seule dose n'étant pas assurément suffisante pour prévenir l'hépatite A.

A ce jour, la vaccination contre l'hépatite A est recommandée : aux personnes atteintes d'une autre hépatite (B ou C) ou d'une autre maladie chronique atteignant le foie ; aux personnes atteintes par le VIH ; aux usagers de drogues par voie intra-veineuse ; aux homosexuels masculins ; aux personnes non immunisées amenées à voyager dans des pays d'endémie d'hépatite A ; aux personnes vivant dans des conditions précaires ; aux personnes travaillant dans des collectivités accueillant des jeunes enfants ou exposées professionnellement ; aux personnes ayant dans leur entourage une personne ayant une hépatite A aiguë.

Si on veut parler d'économies de la santé...

Le vaccin coûte près de 50 € et n'est pas remboursé par la Sécurité sociale malgré les revendications répétées des associations membres du Collectif Hépatites Virales (CHV)*. Les autorités de santé doivent prendre leurs responsabilités face à cette recrudescence d'hépatites A. Une campagne d'information plus large est nécessaire, notamment dirigée vers les homosexuels, dont les premiers cas indiquent qu'ils sont en première ligne de la recrudescence de cas d'hépatite A à Paris. Enfin, le vaccin doit être remboursé avant qu'une épidémie plus importante n'éclate. A quand une campagne de vaccination gratuite contre les hépatites A et B dans tous les saunas gays ?

A retenir

Une recrudescence de cas d'hépatite A dans la communauté gay doit inciter à une plus grande prudence en termes de pratiques sexuelles protégées. Le virus de l'hépatite A est le plus souvent anodin mais peut s'avérer dangereux dans 0,01 %. Des moyens de prévention existe, notamment un vaccin. Deux doses sont nécessaires pour obtenir une immunité efficace (90 %). Ce vaccin est recommandé aux personnes vivant avec le VIH, si elles présentent des risques d'être exposées au VHA.

Ici production d'une réponse immunitaire (anticorps) suite à la vaccination.

Le CHV regroupe 11 associations : Actif Santé, Actions-Traitements, Act Up-Paris, Aides, Arcat, Asud, Association Française des Hémophiles, Nova Dona, Sida Info Service/Hépatites Info Service, SOS Hépatites et Transhépate.

Actualité des traitements

Cette rubrique traite de l'actualité des traitements (AMN, ATU, passage en ville, interactions). Elle a pour but de vous tenir informé de l'évolution des mises à disposition des traitements VIH, de vous avertir des dernières alertes, de faciliter une étape généralement fastidieuse : le retrait de vos traitements.

Reyataz® en première intention

Jusqu'à présent le Reyataz® (atazanavir), inhibiteur de la protéase, était prescrit à des personnes ayant déjà pris plusieurs antirétroviraux. Fin juin, l'agence du médicament européenne, l'EMA, a accordé une extension de l'AMM pour une prescription en première intention de traitement. Le Reyataz® est utilisé à 300 mg, boosté par du Norvir® dosé à 100 mg, en une prise par jour.

Attention ruptures

Depuis quelques semaines nous avons à nouveau des échos concernant des ruptures d'approvisionnement de boîtes d'antirétroviraux dans plusieurs pharmacies. Ce problème d'approvisionnement concerne les pharmacies de villes, mais aussi des pharmacies hospitalières, que ce soit en Île-de-France ou en province. Confronté à ce même problème il y a deux ans et l'année dernière, après quelques coups de fil, nous avons pu régler les problèmes. Cette année encore, les appels aux pharmacies, aux grossistes, aux laboratoires vont sans doute aboutir à l'amélioration de la situation, mais encore faut-il le savoir. Car les acteurs de la vente des médicaments se renvoient la balle, et il n'est pas simple de comprendre les mécanismes en jeu.

Lorsqu'une pharmacie gère ses stocks correctement, à l'approche de la dernière boîte, elle contacte le grossiste qui la fournit afin de commander les médicaments nécessaires. Le grossiste dépend des quantités livrées par le laboratoire, ce dernier se défaussant en cas de rupture derrière un : « *ils n'ont qu'à aller à l'hôpital* ». Depuis l'an dernier, et après les appels d'Act Up-Paris, Abbott et GlaxoSmithKline acceptent aujourd'hui de livrer, en urgence, des boîtes de traitements aux pharmacies qui en ont besoin. Début juillet, des ruptures de Kaletra®, Combivir® et Truvada® nous ont été signalées. Pour les deux premières molécules, les laboratoires, comme convenu, ont fourni les pharmacies rapidement. Gilead nous a dit être au courant et travailler pour améliorer la flexibilité des quantités vendues aux grossistes. Si vous rencontrez ce genre de problème, n'hésitez pas à nous contacter au 01 49 29 44 82.

Gardasil® : bilan à 20 mois

En attendant que le vaccin Gardasil® obtienne une AMM pour les personnes vivant avec le VIH*, l'Afssaps vient de communiquer sur le bilan de surveillance des risques liés à ce produit. Mis sur le marché en novembre 2006, le Gardasil® est préconisé dans la prévention du cancer du col de l'utérus dû à certaines infections à papillomavirus humains (VPH) pour les jeunes filles de 14 à 23 ans, c'est-à-dire avant les premiers rapports sexuels ou au plus tard durant l'année qui suit. Ce produit a bénéficié d'une large campagne de publicité ces derniers mois, ce qui a bien fonctionné puisque 800 000 jeunes filles ont ainsi été vaccinées. Le schéma de vaccination comprend trois doses à 2 et 4 mois d'intervalle, mais seul un quart des jeunes femmes ont reçu les trois doses, un autre quart en ont reçu deux, et la moitié restant n'en a reçu qu'une. Sur les 700 déclarations d'effets indésirables, 86 % étaient bénins et transitoires et les effets graves ayant nécessité une hospitalisation ont tous été d'évolution favorable.

L'AMM de Viread® élargie au VHB

L'Agence européenne du médicament (EMA) vient d'accorder une AMM à Viread® (ténofovir disoproxil fumarate) pour le traitement de l'hépatite B chronique, en une seule prise par jour. Dans le cadre de l'infection à VIH, le Viread® est un inhibiteur nucléotidique de la transcriptase inverse. Son action sur le VHB inhibe une enzyme nécessaire à sa réplication, l'ADN-polymérase. Les critères médicaux incitant à une mise sous Viread® sont : être atteint d'hépatite B chronique présentant une maladie hépatique compensée et des symptômes de réplication virale active, une élévation persistante des concentrations sériques d'alanine aminotransférase (ALT) et des signes histologiques d'inflammation et/ou de fibrose active. Les autres traitements actuellement prescrits dans le cadre d'une hépatite B chronique active sont les interférons, Roféron®-A (interféron alpha 2a) et Viraféron® (alpha 2b), Zeffix® (lamivudine) et Hepsera® (adefovir dipivoxil), un autre antiviral en prise quotidienne unique.

Test HLA, hypersensibilité et abacavir

En janvier 2000 l'Afssaps (agence française de sécurité sanitaire des produits de santé) alertait les prescripteurs des graves problèmes face aux réactions allergiques d'hypersensibilité à l'abacavir. Depuis, des études ont été montées, notamment l'essai Prédic-1 et Pépi* de GSK afin de comprendre quels étaient les facteurs en cause. Les résultats indiquent que la prévalence du gène HLA-B*5701 est de 5,32 % chez les 2 350 participants, avec des variations importantes selon les origines ethniques (de 6,9 % pour les personnes de type caucasien à 0,41 % pour celles de type africain). Pour savoir si les personnes sont porteuses de cet allèle, un test existe, recommandé dans le RCP* du produit, mais pas encore remboursé partout, bien que la plupart des hôpitaux l'effectuent gratuitement. Nous espérons qu'à la rentrée, la haute autorité en santé (HAS) puisse examiner ce dossier, afin qu'il soit inscrit à la nomenclature de la sécurité sociale au cours du mois de septembre. Néanmoins, si vous connaissez des gens, ou si vous-même avez dû payer ce test, merci de nous le faire savoir, soit par mail (traitements@actupparis.org) soit par téléphone lors de notre permanence téléphonique au 01 49 29 44 82.

Voir Protocoles n°45 et le dossier consacré aux VPH
www.actupparis.org/article2832.html

Voir Protocoles n°47,
www.artupparis.org/article3002.html

RCP pour Résumé des caractéristiques d'un produit. Ce document doit obligatoirement accompagner tout médicament quelle que soit sa présentation galénique. Il en précise les caractéristiques, la posologie selon l'âge et la pathologie.

Traitements	Classe	Effets indésirables les plus fréquents	Associations contre-indiquées	Recommandations et commentaires
AGENERASE® (APV/amprénavir) 4 capsules, 2 fois/jour 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, pimoziide, triazolam, diazépam, flurazépam, midazolam, rifampicine, millepertuis.	- Surveiller les fonctions hépatiques et rénales ainsi que glycémie et lipides sanguins. - A prendre au cours du repas. - Association avec ritonavir préférable pour augmenter l'efficacité.
APTIVUS® (TPV/tipranavir) 2 gélules, 2 fois/jour 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 indésirables. - Associé à 2 capsules de ritonavir, à chaque prise.
ATRIPLA® (SUSTIVA®+EMTRIVA®+ VIREAD®) 1 comprimé, 1 fois/jour 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. - À prendre au cours du repas. - En cas de troubles psychiques, en parler à son médecin. - Agit aussi contre le VHB, en tenir compte en cas de co-infection. - Contre indiqué durant la grossesse.
CELSENTRI® (maraviroc) 1 comprimé, 2 fois/jour (sauf exception) 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. - Suivi attentif pour risque d'infection herpétique.
COMBIVIR® (RETROVIR®+EPIVIR®) 1 comprimé, 2 fois/jour GSK - AMM du 18/03/98	INHIBITEUR NUCLÉOSIDIQUE DE LA TRANSCRIPTASE INVERSE	• Acidose lactique : devant être traitée d'urgence ; symptômes: essoufflement, fatigue importante et inexplicée, douleurs musculaires, crampes, nausées, vomissements • Lipoatrophie • Nausées importantes qui disparaissent progressivement.	Stavudine, ribavirine, zalcitabine, emtricitabine.	- Suivi hématologique régulier. - La lamivudine agit aussi contre le VHB, en tenir compte en cas de co-infection, aussi bien à l'initiation qu'à l'arrêt du traitement.
CRIVAN® (IDV/indinavir) 2 gélules, 3 fois/jour 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, éthinyloestradiol.	- À prendre à jeun avec de l'eau, sauf si pris avec du ritonavir, et à 1h de distance du Videx®. - Boire au moins 1,5 litre d'eau par jour pour éviter des calculs rénaux. - Effets secondaires très importants. A éviter à l'initiation d'un traitement.
EMTRIVA® (FTC/emtricitabine) 1 gélule/jour 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® (3TC/lamivudine) 1 comprimé/jour 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 (TMC 125) 2 comprimés, 2 fois/jour Tibotec - ATU de cohorte	INHIBITEUR NON NUCLÉOSIDIQUE DE LA TRANSCRIPTASE INVERSE	• Maux de tête • Nausées • Diarrhées • rash.		- À prendre au cours du repas. - La molécule étant toujours en phase d'étude, nous ne manquerons pas d'apporter des compléments d'informations.
FUZEON® (T20/enfuvirtide) Injection sous-cutanée, 2 fois/jour 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. - Changer régulièrement de site d'injection et masser immédiatement après l'injection.
ISENTRESS® (MK 0518/raltegravir) 1 comprimé, 2 fois/jour 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® (SQV/saquinavir) 2 gélules, 2 fois/jour 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. - Associé au ritonavir en faible dose, indispensable pour garantir une efficacité suffisante. - La posologie d'Invirase® dépend du dosage plasmatique effectué après 2 semaines de traitement.
KALETRA® (LPV.r/lopinavir + ritonavir) 2 comprimés, 2 fois/jour Abbott - AMM du 20/03/01	INHIBITEUR DE LA PROTÉASE	• Diarrhées • Nausées • Vomissements • Éruptions 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. - Contient du ritonavir, comme booster. - À prendre à 1h de distance du Videx®.
KIVEXA® (ZIAGEN® + EPIVIR®) 1 comprimé/jour GSK - AMM du 17/09/04	INHIBITEUR NUCLÉOSIDIQUE DE LA TRANSCRIPTASE INVERSE	• Fatigue • Troubles digestifs • Risque d'allergie grave surtout les 1 ^{ers} 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. - Non recommandé en cas de grossesse et d'insuffisance hépatique. - En cas d'hypersensibilité même sans éruption cutanée : contacter les urgences avec la notice de la boîte. - En cas d'arrêt du traitement, pour hypersensibilité, ne jamais reprendre l'abacavir ; risque mortel.

Traitements	Classe	Effets indésirables les plus fréquents	Associations contre-indiquées	Recommandations et commentaires
NORVIR® (ritonavir) 6 capsules, 2 fois/jour 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, terféladine, pimozide, rifampicine, efavirenz, midazolam, rifabutine, triazolam.	- À prendre au cours du repas. - Le ritonavir est recommandé à faible dose en association à une autre antiprotéase, comme booster. - À conserver au frais.
PREZISTA® (TMC 114/darunavir) 2 comprimés, 2 fois/jour Tibotec/Janssen-Cilag - AMM 21/02/07	INHIBITEUR DE LA PROTÉASE	• Maux de tête • Nausées • Diarrhées.	Terféladine, dérivés de l'ergot de seigle, millepertuis, rifampicine et certains anti-arythmiques (bépridil, quinidine).	- Doit être associé à de faibles doses de ritonavir. - À prendre au cours du repas.
RESCRIPTOR® (delavirdine) 2 comprimés, 3 fois/jour Agouron - ATU nominative	INHIBITEUR NON NUCLEOSIDIQUE DE LA TRANSCRIPTASE INVERSE	• Risque d'allergie : éruption cutanée sévère (rash) • Troubles digestifs en début de traitement.	Rifampicine, rifabutine, astémizol, cisapride, dihydro-érgotamine, ergotamine, terféladine, carbamazépine, phénytoïne, phénobarbital.	- Surveiller l'apparition d'éruption cutanée sévère (rash). - Surveillance régulière des fonctions hépatiques et rénales par bilans sanguins).
RETROVIR® (AZT/zidovudine) 1 comprimé, 2 fois/jour GSK - AMM du 13/03/87	INHIBITEUR NUCLEOSIDIQUE 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 mitochondriales si la mère a reçu AZT+3TC.	Stavudine, ribavirine.	- Suivi sanguin pour surveiller l'apparition éventuelle d'anémie ou de neutropénie.
REYATAZ® (ATZ/atazanavir) 2 gélules, 1 fois/jour 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. - Prévenir son médecin en cas de jaunisse. - Associé à une gélule de ritonavir.
SUSTIVA® (EFV/éfavirenz) 1 comprimé/jour BMS - AMM du 28/05/99	INHIBITEUR NON NUCLEOSIDIQUE 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, terféladine, triazolam, éthynil-oestradiol, ritonavir, névirapine.	- À prendre au coucher. - En cas de troubles psychiques, en parler à son médecin. - Surveillance de la fonction hépatique. - Contre indiqué durant la grossesse.
TELZIR® (APV/fosamprenavir) 1 comprimé, 2 fois/jour GSK - AMM du 12/07/04	INHIBITEUR DE LA PROTÉASE	• Nausées • Hypertriglycéridémie • Hypercholestérolémie • Hyperglycémie.		- Permet de remplacer les 8 gélules quotidiennes d'amprénavir. - À prendre au cours du repas. - Doit être associé à une gélule de ritonavir, à chaque prise.
TRIZIVIR® (RETROVIR®+EPIVIR®+ZIAGEN®) 1 comprimé, 2 fois/jour GSK - AMM du 28/12/00	INHIBITEUR NUCLEOSIDIQUE 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 Eпивir®) et d'abacavir (voir Ziagen®).	Stavudine, alcool, emtricitabine, ribavirine, zalcitabine, ne pas débiter le traitement en même temps que névirapine (voir Ziagen®).	- Voir Ziagen®. - La lamivudine agit aussi contre le VHB, en tenir compte en cas de co-infection, aussi bien à l'initiation qu'à l'arrêt du traitement.
TRUVADA® (EMTRIVA® + VIREAD®) 1 comprimé/jour Gilead - AMM du 21/02/05	NUCLEOSIDE ET NUCLEOTIDE	• 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, amphotéricine B, vancomycine, iséthionate de pentamidine, ganciclovir.	- À prendre au moment du repas. - Surveillance de la fonction rénale recommandée. - 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® (ddI/didanosine) 1 gélule/jour BMS - AMM du 05/05/92	INHIBITEUR NUCLEOSIDIQUE 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. - Prendre à jeun strict, et à distance des autres médicaments, 2h avant ou après le repas. - Risque de pancréatite, surtout en cas de consommation d'alcool.
VIRACEPT® (NFV/nelfinavir) 3 comprimés, 3 fois/jour 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® (névirapine) 1 comprimé/jour sur 14 jours ; puis 2/jour Boehringer - AMM du 05/02/98	INHIBITEUR NON NUCLEOSIDIQUE DE LA TRANSCRIPTASE INVERSE	• Risque d'allergie: fièvre, éruption cutanée sévère (rash) • Atteintes hépatiques graves.	Saquinavir, ketoconazole, éthynil-oestradiol, rifampicine, efavirenz, ne pas débiter le traitement en même temps que l'abacavir.	- Contre indiqué si insuffisance hépatique sévère, d'où surveillance attentive. - Risques d'allergie à Viramune® pouvant atteindre la peau et le foie. - L'initiation doit être progressive et nécessite une surveillance accrue, surtout en cas de coinfection.
VIREAD® (TDF/tenofovir) 1 comprimé/jour Gilead - AMM du 05/02/02	INHIBITEUR NUCLEOTIDIQUE 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, amphotéricine B, vancomycine, iséthionate de pentamidine, ganciclovir.	- À prendre au moment du repas. - Surveillance de la fonction rénale recommandée. - Le tenofovir agit aussi contre le VHB, en tenir compte en cas de co-infection.
ZERIT® (d4T/stavudine) 1 gélule, 2 fois/jour BMS - AMM du 08/05/96	INHIBITEUR NUCLEOSIDIQUE 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. - Risque de pancréatite, surtout en cas de consommation d'alcool. - Risque majoré de lipodystrophie.
ZIAGEN® (ABC/abacavir) 1 comprimé, 2 fois/jour GSK - AMM du 08/07/99	INHIBITEUR NUCLEOSIDIQUE DE LA TRANSCRIPTASE INVERSE	• Fatigue • Troubles digestifs • Risque d'allergie grave surtout les 1 ^{ers} 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 débiter le traitement en même temps que névirapine.	- Non recommandé chez la femme enceinte, et si insuffisance hépatique. - En cas d'hypersensibilité : contacter le médecin ou les urgences avec l'avertissement fourni dans la boîte. - 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

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, 5 numéros par an 8 €, abonnement de soutien 18 €).

Protocoles

Protocoles présente une information sur les essais menés sur l'infection à VIH, mais aussi le domaine médical et thérapeutique. Il est réalisé par les membres de notre commission Traitements & Recherche. Disponible par abonnement (équivalent à la couverture des frais d'envoi) 5 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 DÉBITEUR

--	--	--	--

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**

N° National d'émetteur
421 849

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.

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.**