

# Protocoles 57

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

## Édito

En 1997 naissait Protocoles. C'était pour Act Up-Paris la pierre angulaire de notre projet information=pouvoir constitué par les RéPI et l'édition du 1<sup>er</sup> guide, la collection, consacré aux essais cliniques et édité l'année précédente. A l'origine Protocoles était *le bulletin d'information d'Act Up-Paris sur les essais cliniques*,. Il avait pour objectif premier d'informer les personnes vivant avec le VIH des protocoles de recherche qui existaient, d'en expliquer les objectifs de façon claire, et de donner notre point de vue critique. Protocoles permet aux malades d'être informés de l'état de la recherche, d'avoir accès à une information que l'on ne trouve pas ailleurs, de pouvoir trouver des moyens de changer de stratégie ou de traitement quand le sien ne fonctionne pas,. C'est aussi pouvoir confronter des informations reçues par son médecin avec une analyse produite par des malades. Mais Protocoles est utile aussi à des médecins qui face à des échecs virologiques ou immunologiques cherchent des pistes à proposer à leurs patients quand celles qu'ils ont tentées s'épuisent. C'est enfin un outil important pour les chercheurs, investigateurs et autres professionnels impliqués qui trouvent dans Protocoles un relais pour diffuser l'information et élargir le recrutement pour des inclusions dans les essais.

Le travail mené avec l'Agence Nationale de Recherche sur le sida et les hépatites nourrit abondamment les pages de Protocoles depuis le début de cette aventure. Nous obtenons par leur biais les informations nécessaires aux objectifs menés (cités plus haut). Nul doute que l'ANRS a compris l'enjeu et l'intérêt d'une publication telle que Protocoles. Il semblerait qu'une autre agence nationale en revanche ne l'ait toujours pas compris. Comment caractériser cela ? Manque de conscience, d'intelligence, d'intérêt ? Enjeux non assimilés ? En 2004, l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé cessait du jour au lendemain de nous informer des essais déposés auprès d'elle par les firmes pharmaceutiques, les Centres hospitaliers universitaires, l'ANRS et tout autre organisme de recherche promoteur d'essais cliniques. Cette étape est obligatoire avant de commencer un essai sur le territoire français. L'AFSSaPS contactée avant le lancement de Protocoles en 1996 nous envoyait régulièrement, dès l'essai enregistré, un courrier nous informant du titre de l'essai, des coordonnées du promoteur de la personne à contacter afin que nous puissions obtenir, ou pas, selon l'interlocuteur, les détails du protocole. Une palme pourrait être décernée ici au laboratoire Roche pour sa mesquinerie dans la rétention maximale d'information ou à GlaxoSmithKline qui s'est toujours contenté de nous envoyer un résumé tellement condensé de leurs essais que le tout tenait sur une simple feuille A4 (parfois recto verso !). Les derniers courriers de l'AFSSaPS datent de juin 2004 ; malgré nos relances multiples, nous n'avons reçu par la suite de l'unité des essais cliniques que 3 annonces d'essai. La raison invoquée : « un manque de personnel ». Sauf que la mise sous enveloppe d'une lettre type, actualisée informatiquement ne semble pas être un travail qui nécessite l'embauche de plusieurs salariés. La raison qui nous sera donnée plus tard est tout autre. Le fautif, le responsable est le répertoire d'essai cliniques, le fameux répertoire instauré par la loi de Santé Publique d'août 2004. Depuis plusieurs années, le répertoire des essais cliniques en ligne rode dans les couloirs de l'AFSSaPS sans jamais trouver le bon bureau, semble-t-il. Avec les administrations, tout est toujours compliqué ma bonne dame ! Ce projet qui tarde et justifie l'arrêt de l'information des associations, devait justement remplacer le dispositif existant, et qui fonctionnait, par un système beaucoup plus performant, mais qui ne fonctionnait toujours pas...

Le ministère de la Santé a signé le décret concernant le répertoire en décembre, il est paru le 22 janvier 2009 au Journal Officiel, pour être mis en application le 22 mai 2009. Relancée récemment, l'AFSSaPS s'étonnait presque de notre colère. Ce sont les délais réglementaires, nous manquons de personnel, blablabla.

En attendant, des essais ont lieu en France (les dossiers sont déposés à l'AFSSaPS), mais nous n'avons d'information que grâce au site américain Clinical Trials qui publie les essais que les promoteurs avisés leur envoient, l'ANRS restant notre principale source d'information française..

Aout 2009

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

**Directrice de publication :**  
Safia Soltani

**Rédactrice en chef :**  
Claire Vannier [publications@actupparis.org](mailto:publications@actupparis.org)

**Ont participé au numéro :**  
Hugues Fischer, Jérôme Martin, Maryvonne Molina, Jean Péron-G, Sibylla Péron, Gordon Tucker, Claire Vannier.

**Icono :**  
François Vannier.

**Imprimerie :**  
Expressions 2, 10<sup>bis</sup> rue bisson, Paris XX<sup>ème</sup>.

**Tirage :** 20.000 exemplaires

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

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

## Sommaire

Essais	3
Workshop	7
Actu des traitements	10
Enquête rupture ARV	11
Témoignage	13
Droits sociaux	14
Hémophilie	15
Réservoir	18
Agenda	26
Grippe	27
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

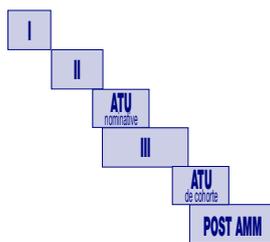
Un essai clinique est une expérience contrôlée au cours de laquelle les volontaires se soumettent à un traitement pour voir s'il produit un effet (efficacité) et s'il est sans danger (tolérance), c'est la phase I. Ensuite viennent les essais permettant d'étudier l'efficacité thérapeutique et les doses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



"Pour participer à cet essai, vous devez avoir reçu et lu la notice d'information patient"

# MARIMMUNO

## ANRS 145 (RECHERCHE PUBLIQUE)

**Etude pilote évaluant l'intérêt d'une intensification par maraviroc (Celsentri®) chez des personnes vivant avec le VIH-1 présentant une restauration immunitaire insuffisante malgré une charge virale contrôlée par un traitement antirétroviral.**

### Qui peut participer à cette étude ?

60 personnes vivant avec le VIH-1, sous traitement antirétroviral efficace (maraviroc exclu) pouvant être maintenu pendant les 48 semaines de l'étude. Le taux de CD4 doit être inférieur à 350/mm<sup>3</sup>, sans augmentation supérieure à 100 CD4 sur les 24 derniers mois et avec la charge virale inférieure à 50 copies depuis au moins 24 mois. En cas de tropisme X4 pur l'inclusion dans l'essai ne pourra se faire.

### Quel est l'objectif de l'étude ?

Il s'agit d'évaluer le bénéfice immunologique d'une intensification par maraviroc (Celsentri®), chez des personnes ayant une reconstitution immunologique incomplète. L'efficacité du maraviroc sera évaluée selon le gain de CD4, la baisse de la charge virale, la fréquence d'apparition de mutations chez les patients en échec virologique et les concentrations plasmatiques. La tolérance sera elle aussi étudiée.

### Comment se déroule l'étude ?

12 semaines avant le début de l'essai un test de tropisme déterminera le profil viral des participants. Le maraviroc sera prescrit durant 24 semaines associé au traitement antirétroviral en cours non modifié. Selon ce traitement la dose du maraviroc sera de :

- 150 mg x 2/jour si associé à un inhibiteur de protéase boosté, sauf tipranavir ou fosamprénavir

- 300 mg x 2/jour si associé à du tipranavir, du fosamprénavir ou de la névirapine
- 600 mg x 2/jour si associé à de l'efavirenz

La durée de participation est de 48 semaines composée de 12 semaines d'observation avant ajout du maraviroc, 24 semaines d'intensification de traitement par maraviroc, 12 semaines d'observation immunologique post-traitement. 8 visites sont prévues. 40 personnes participeront à une sous-étude immunologique.

### Qui contacter pour rentrer dans cette étude ?

**Coordinatrice de recherche clinique :** Dr. Lise Cuzin, CHU Purpan Toulouse, Tél. : 05 61 77 90 43

### Notre avis

Malgré une charge virale indétectable, si un traitement ne permet pas une remontée significative du taux de CD4, il y a nécessité d'agir. Les recommandations 2008 indiquent que l'objectif immunologique est d'atteindre un taux de CD4 supérieur à 500/mm<sup>3</sup>. On sait qu'un nombre insuffisant de CD4 est lié à une plus grande fréquence d'événements cliniques. Après des essais peu convaincants pour renforcer l'immunité par l'I-2, l'objectif de cet essai est d'utiliser un antirétroviral qui pourrait avoir en plus une action immuno-modulateur. Il s'avère que le maraviroc posséderait ces qualités immunologiques comme cela a été constaté dans les essais Motivate. Le maraviroc permettrait une restauration immunitaire\*. Les antagonistes du CCR5 réduisent la réplication virale, mais ils devraient également réduire la destruction des cellules CD4 due à toute réplication résiduelle. Cet essai ouvre une nouvelle voie dans l'utilisation de cette molécule encore récente, qui n'a pas été évaluée dans ce cadre. On peut s'étonner cependant que cet essai soit mené par une Agence publique alors que le laboratoire producteur était tout à fait à même de le faire, des fonds publics pour soutenir une entreprise destinée à faire des bénéfices, cela nous rappelle des faits d'actualité...

Permanence d'Act Up :  
tous les jours de 9h à 13h  
au 01 49 29 44 82

En modifiant l'interaction gp120-CCR5, le maraviroc pourrait avoir un effet inhibiteur sur 3 mécanismes de cytopathogénicité : la formation de syncytia, l'apoptose et la lyse cellulaire induite par cette interaction.

# DREAM

## ANRS 140 (RECHERCHE PUBLIQUE)

**Essai clinique comparant l'efficacité et la tolérance de deux stratégies thérapeutiques de maintenance : monothérapie par lopinavir / ritonavir ou trithérapie en comprimé unique quotidien par efavirenz / emtricitabine / ténofovir chez des personnes vivant avec le VIH ayant une charge virale inférieure à 50 copies/mL**

### Qui peut participer à cette étude ?

420 personnes vivant avec le VIH-1, avec un traitement stable depuis 6 mois, un taux de CD4 supérieur à 200, sans antécédant d'échec virologique ni résistance. La co-infection avec une hépatite B ou C est un critère de non inclusion.

### Quel est l'objectif de l'étude ?

Il s'agit de comparer l'efficacité propre de deux stratégies thérapeutiques de maintenance sur une durée de 2 ans : monothérapie de lopinavir/ritonavir (Kalétra®) versus trithérapie éfavirenz/emtricitabine/ténofovir (Atripla®) chez des personnes dont la charge virale est contrôlée. Pour cela la charge virale, le taux de CD4, la tolérance, les effets secondaires, la qualité de vie et l'observance seront évalués régulièrement

### Comment se déroule l'étude ?

Les 420 participants seront répartis en deux groupes de 210 personnes

- Groupe 1 : lopinavir (800 mg) + ritonavir (200 mg) en 1 prise par jour
- Groupe 2 : éfavirenz (600 mg) + emtricitabine (200 mg) + ténofovir (245 mg) en 1 prise par jour

12 visites sont prévues, chaque personne ayant une participation de 2 ans.

### Qui contacter pour rentrer dans cette étude ?

**Investigateur principal** : Dr Jean Luc Meynard, Hôpital St Antoine Paris XII Tel 01 49 28 28 66

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

### Notre avis

Les tout-en-un ou once-a-day sont de plus en plus vantés pour leur facilité d'utilisation nous dit-on. Mais cette simplicité aide-t-elle vraiment à l'observance et à la qualité de vie ? L'intérêt de cette étude réside sans doute plus dans l'économie de classes antirétrovirales pour le bras lopinavir/ritonavir que dans le fait de passer à une seule prise par jour. Mais cela dépend de chacun. Les résultats de l'essai Monoï sont très encourageants et les craintes énoncées dans la fiche essai de Protocoles n°46 semble s'estomper après la publication des résultats à la dernière conférence de l'IAS cet été. Nous y reviendrons dans le prochain numéro de Protocoles.

"Pour participer à cet essai, vous devez avoir reçu et lu la notice d'information patient"

# REFLATE TB

## ANRS 12 180 (RECHERCHE PUBLIQUE)

**Essai randomisé de phase II multicentrique comparant l'efficacité et la tolérance de deux doses de raltégravir à l'efavirenz, en association avec le ténofovir et la lamivudine chez des personnes vivant avec le VIH-1 et naïves d'antirétroviraux recevant de la rifampicine pour le traitement d'une tuberculose.**

### Qui peut participer à cette étude ?

150 personnes (dont 15 en France) ayant une charge virale VIH-1 supérieure 1 000 copies/mL, n'ayant jamais pris d'antirétroviraux (exception fait pour les traitements de prévention de la transmission materno-fœtale), avec une tuberculose probable ou confirmée et traitée depuis moins de 4 semaines. Une résistance à la rifampicine est un critère de non inclusion

### Quel est l'objectif de l'étude ?

Il s'agit d'évaluer l'efficacité antivirale à 24 semaines de deux posologies de raltégravir et une posologie d'efavirenz chez des personnes naïves de traitement antirétroviral, co-infectées par le VIH-1 et la tuberculose et recevant un traitement par rifampicine. Pour cela l'évolution de la charge virale, du taux de lymphocytes CD4, l'émergence de résistances génotypiques la progression des infections, la tolérance du traitement seront évaluées.

### Comment se déroule l'étude ?

Les 150 participants seront répartis au hasard en 3 groupes de 50 et recevront de l'inclusion jusqu'à la semaine 48, la trithérapie, à prendre au cours d'un repas :

12 visites sont prévues

- Groupe 1: ténofovir/lamivudine\* + éfavirenz (en une prise par jour)
- Groupe 2: ténofovir/lamivudine\* (en une prise unique quotidienne) + raltégravir 400 mg (en 2 prises par jour)
- Groupe 3: ténofovir/lamivudine\* (en une prise unique quotidienne) + raltégravir 800 mg (en 2 prises par jour) pendant 24 semaines minimum.

La rifampicine devra être prise au moins jusqu'à la semaine 20, un mois après la posologie de raltégravir sera diminuée à 400 mg dans le groupe 3.

Des sous études peuvent avoir lieu (pharmacocinétique, immunologique, génétique) elles seront proposées par l'investigateur de l'essai.

### Qui contacter pour rentrer dans cette étude ?

**Coordinatrice de recherche clinique :** Pr Béatriz Grinsztejn, IPEC/FIOCRUZ, Rio de Janeiro, Brésil, et Pr Jean-Michel MOLINA, Hôpital Saint-Louis, Paris

Au Brésil la lamivudine sera prise en 2 comprimés/jour

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

### Notre avis

Les épidémies de sida et de tuberculose se mélangent souvent, cette co-infection rendant la gestion des traitements plus compliquée du fait des interactions de la rifampicine avec certains antirétroviraux. Pourtant cette question du traitement de ces infections est cruciale dans de nombreux pays, notamment le Brésil où l'incidence de tuberculose à Rio est très élevée. Dans beaucoup de cas, la séropositivité au VIH est découverte lors d'un épisode de tuberculose. Il est donc important de connaître les effets d'un traitement antirétroviral rapide si les CD4 sont en dessous de 200, car ce stade immunologique rend urgent la mise sous traitement antirétroviral. Une surveillance attentive sera nécessaire durant cet essai qui semble intéressant pour découvrir de nouvelles stratégies efficaces.

# PIANO

## TIBOTEC + (RECHERCHE PRIVÉE)

**Etude de phase II évaluant la sécurité d'emploi, la tolérance et l'activité antivirale de l'étravirine chez des enfants et adolescents séropositifs et pré-traités.**

### Qui peut participer à cette étude ?

100 participants âgé de 6 à 17 ans, séropositifs pour le VIH-1 prenant un traitement stable composé d'au moins deux antirétroviraux ou une monothérapie stable de lamivudine ou d'emtricitabine mais en échec virologique, c'est-à-dire avec une charge virale supérieure à 500 copies/mL. Une résistance à l'étravirine (Intérence®) empêchera l'entrée dans l'étude.

### Quel est l'objectif de l'étude ?

L'objectif principal est d'évaluer la sécurité et la tolérance de l'étravirine lorsqu'il est associé à d'autres antirétroviraux. La pharmacocinétique et l'activité antivirale de l'étravirine seront aussi évaluées.

### Comment se déroule l'étude ?

La durée de l'étude est de 58 semaines pour chaque participant et comprend 13 visites. Elle se déroule en 3 temps :

- une période de sélection d'une durée maximale de 6 semaines,
- une période de traitement de 48 semaines,
- une période de suivi post-traitement de 4 semaines pour ceux qui ne continuent pas l'étravirine par un autre programme.

L'autorisation des parents ou représentants légaux des enfants est obligatoire. L'assentiment des enfants est nécessaire, une fois les explications liées au protocole données.

Tous les patients recevront des comprimés d'étravirine en fonction de leur poids (soit 25 mg, soit 100 mg), selon l'échelle de correspondance poids-dose, ils seront pris avec un traitement optimisé choisi par l'investigateur et composé d'au moins deux antirétroviraux actifs (sans compter le ritonavir à faible dose), incluant un inhibiteur de protéase boosté et un inhibiteur nucléotidique de la transcriptase inverse. La prescription d'enfuvirtide en plus est optionnelle.

### Qui contacter pour rentrer dans cette étude ?

**Investigateur principal** : Pr Albert FAYE Hopital Robert Debré, Paris, Tel : 01 40 03 53 61

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

### Notre avis

La recherche pédiatrique est suffisamment peu étendue pour noter l'intérêt de cet essai. La prise de traitements depuis la petite enfance, la méconnaissance des dosages pédiatriques pour les premières molécules disponibles, fait qu'un certain nombre de traitements ne sont plus efficaces chez certains adolescents. La question de l'accès à de nouvelles molécules se pose d'autant plus qu'un échec virologique est diagnostiqué. L'efficacité de l'étravirine chez les adultes prétraités est encourageante, même si sa transposition pour enfants n'est pas aussi simple. On n'a peu de recul sur l'utilisation de cet analogue non nucléosidique, inhibiteur de transcriptase inverse de nouvelle génération, il faudra donc se montrer vigilant sur les effets produits sur les enfants et adolescents. Signer l'autorisation pour faire entrer un enfant dans un essai n'est pas une décision facile à prendre. N'hésitez pas à discuter longuement avec le spécialiste qui vous proposera cette participation.



# Workshop de la Motte

# Avenir moléculaire

**Pour la 4<sup>ème</sup> édition du workshop : nouvelles classes d'antirétroviraux\*, les participants n'ont pas été déçus. Un programme de qualité, des explications concises, l'avenir de la recherche présenté clairement. Retour sur une riche journée.**

## Nouveaux boosters

Un booster est un terme emprunté à l'anglais qui signifie : augmenter. Certaines molécules augmentent l'efficacité d'autres molécules en retardant leur élimination par voie hépatique et en augmentant ainsi leur concentration sanguine. Le ritonavir est ainsi utilisé pour booster d'autres inhibiteurs de protéase. Cela peut permettre de diminuer le nombre de prises quotidiennes et d'augmenter l'efficacité d'une molécule. L'étude de quelques cas semble indiquer que le fluconazole pourrait lui aussi être envisagé comme un booster supplémentaire possible. Le fluconazole a une demi-vie de plus de 30 heures, avantage indéniable dans le cadre d'une prescription pour stimuler l'action d'autres antirétroviraux. De son côté, le nelfinavir pourrait aussi servir de booster en améliorant l'absorption intestinale. Même si le nelfinavir n'est plus inclus parmi les premiers antirétroviraux de première ligne, son profil de tolérance est bon. Les interactions entre le lopinavir et l'amprénavir, provoquent un effet booster entre eux, il est donc déconseillé de les prescrire ensemble.

Deux molécules nouvelles sont en développement actuellement : le GS 9350. L'étude GS2160101 montre qu'il pourrait être « idéal » pour calquer le cahier de charge du ritonavir. Il n'a pas d'effet antirétroviral et pas d'effet inducteur enzymatique. Autre piste : le métafolame, booster en préparation, pris en 150 mg avec de l'elvitégravir il est équivalent à la dose de Norvir de 100 mg.

Le SPI452 est aussi envisagé mais il semble moins bien, avec une inhibition + ou - importante. Il provoque assez peu de nausées et de diarrhées. Il n'a pas été comparé au ritonavir, mais semble pouvoir booster le maraviroc.

Le développement de ces boosters est inattendu, l'utilisation du ritonavir en booster dépend d'un concours exceptionnel. L'important pour la recherche à venir dans ce domaine est de conserver une prescription en prise unique quotidienne, l'effet combiné avec des antirétroviraux et un effet inhibiteur.

## Inhibiteurs de maturation

Cette classe thérapeutique d'antirétroviraux est en cours de développement. Elle cible la fin du cycle de reproduction du VIH, en agissant au moment où le virion\* s'apprête à être finalisé. Le processus de maturation est indispensable, sans lui le nouveau virus ne peut pas fonctionner. C'est la phase la plus tardive qui survient après le bourgeonnement. La maturation permet d'obtenir une capsidie d'aspect condensé, de géométrie conique qui doit protéger le matériel génétique du virus.

Plusieurs produits sont à l'étude, dont un à un stade un peu plus avancé, anciennement connu sous l'appellation beverimat, il porte le code MPC-4326. Cette molécule agit en empêchant la maturation correcte du virion, ce qui fait que la capsidie ne peut pas être fonctionnelle. Le mécanisme d'action n'est pas encore complètement élucidé.

Le MPC 4326 a une longue demi-vie, mais il existe des interactions entre les résistances aux inhibiteurs de protéase et celles au bévérimat. Pour les recherches à venir, un des objectifs à ne pas perdre de vue sera de faire attention aux polymorphismes.

## Nouveaux INNTI

Les analogues non nucléosidiques inhibiteurs de transcriptase inverse ou INNTI font partie de la classe thérapeutique d'antirétroviraux qui agit au niveau de la transcriptase inverse du VIH, mais différemment des analogues nucléosidiques. Ils bloquent la transcriptase en se fixant sur le site actif de cette enzyme et l'empêchent de fonctionner. Les molécules disponibles en 2009 sont la névirapine, l'efavirenz et plus récemment l'étravirine. La delavirdine est prise par quelques personnes en France, mais n'a jamais dépassé le stade de l'ATU.

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

Parmi les molécules qui devraient arriver sur le marché prochainement se trouve la rilpivirine, actuellement en phase II, qui pourrait grâce à une bonne réponse virologique, être proche des résultats obtenus par l'efavirenz. Il a le même profil de résistance que l'étravirine. Il n'est pas efficace sur le VIH-2. A part cette molécule, on trouve peu de données sur les autres produits qui concourent dans cette catégorie.

- L'IDX 899, de GSK, est actif sur les souches résistantes à la nevirapine et à l'efavirenz. Il est comparable à la rilpivirine.

- Le RDEA 806, de bio sciences, est efficace sur souche sauvage et souches résistantes. Son activité sur des souches résistantes est comparable à l'étravirine et la rilpivirine.

- Le UK 453, 061 de Pfizer s'appellera elsivirine, il est en phase I. Il a une demie vie plus courte, mais son activité sur un court temps semble avoir une bonne efficacité.

- Deux autres molécules, Pirimid 1 et Aropy 1, ne seront sans doute pas développées car les laboratoires n'ont pas obtenu assez de résultats.

## Inhibiteurs d'intégrase

Récemment arrivé dans la panoplie des antirétroviraux, le raltégravir est actuellement le seul inhibiteur d'intégrase disponible. Il agit sur une cible différente des autres médicaments, une enzyme spécifique du VIH, appelée l'intégrase, qui est nécessaire à sa réplication. Son rôle est d'intégrer l'ADN provenant du virus dans l'ADN des chromosomes de la cellule infectée.

L'intégration se déroule en trois temps : la maturation de l'intégrase ; le transfert de brin, étape d'intégration proprement dite ; la réparation de l'ADN.

Autre molécule proche d'être commercialisée : l'elvitégravir qui est actuellement en phase II et III. Le raltégravir et l'elvitégravir sont tous les deux des inhibiteurs de transfert de brins. Le raltégravir semble poser des problèmes de mutations et de résistances.

## Inhibiteurs de CCR5

La pénétration du VIH à l'intérieur de la cellule nécessite au préalable une étape qui est la reconnaissance par l'enveloppe virale (gp120) de molécules de surface de la cellule ciblée appelées récepteurs et co-récepteurs. Leur fonction habituelle est de reconnaître des substances solubles connues sous le nom de chémokines (substances chimio-attractantes). Le récepteur ayant la plus haute affinité pour le VIH est la molécule CD4. Un co-récepteur est également nécessaire à la pénétration du virus, ce peut être soit la molécule CXCR4, reconnue seulement par les VIH-1 qui se répliquent dans les lignées de cellules T, soit une autre molécule nommée CCR5, exprimée surtout par les lymphocytes T mémoires et les macrophages.

La découverte de ces récepteurs a permis la mise au point de substances capables de bloquer l'entrée du virus dans la cellule hôte en empêchant la reconnaissance d'un ou des co-récepteurs par le VIH. Les inhibiteurs des co-récepteurs CCR5 n'ont pas d'activité sur les virus utilisant CXCR4, il faut donc utiliser un test de tropisme avant la prescription. Les virus CXCR4 purs sont très rares, les virus CCR5-CXCR4 utilise plus efficacement CCR5 que CXCR4. Il y a une corrélation entre la présence de CXCR4 et une perte de CD4 plus importante. Les CCR5 semblent avoir un rôle dans l'immunité anti-infectieuse. Il y a un sur-gain en CD4 sous antagonistes de CCR5, ce qui veut dire qu'en plus de leur action virologique, ils auraient une fonction immunologique, comme molécule de co-activation.

Les cellules présentatrices en antigènes donnent le premier signal d'activation mais pour que les lymphocytes T agissent, il faut une co-activation. Quand il y a cette interaction à la synapse, il y a un recrutement de la molécule de CCR5 qui, sollicitée, devient la co-activation nécessaire. La densité membranaire en CCR5 détermine le niveau d'activation lymphocytaire. Or, le niveau d'activation est corrélé avec le niveau d'expression de la molécule CCR5. Les individus qui ont des CCR5 activent moins leur lymphocytes, le CCR5 en co-activation peut donc jouer un rôle dans l'immunité\*.

La seule molécule disponible actuellement est le maraviroc. Le vicriviroc de Schering Plough continue son développement, il est actuellement en phase II pour les personnes naïves de traitement et en phase III pour les celles qui en ont déjà pris. GSK lance une phase I pour le GSK 706769, et Pfizer, une phase II pour son PF 232 798.

Lire la fiche essai Marimmuno p3

# 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.**

## **Prezista® multiplie les dosages**

Prezista® vient d'être mis à disposition en dosage de 400mg et 600mg. Initialement connu sous la dénomination TMC 114, le darunavir est un antirétroviral, inhibiteur de la protéase du VIH. Il est donc disponible également en en dosage pédiatrique : 75 mg, 150 mg, et 300 mg

## **Intelence® en ville**

Intelence® a reçu l'accord pour être distribué dans les pharmacies de ville. Antirétroviral, analogue non nucléosidique, inhibiteur de la transcriptase inverse de nouvelle génération, l'étravirine est commercialisé au dosage de 100 mg.

## **Pentacarinat® bientôt en rupture**

La pentamidine 300 mg produite par Sanofi Aventis risque de rencontrer des problème de rupture de stock suite à des difficultés majeures de production. Ce traitement est indiqué notamment dans la prévention des infections à *Pneumocystis carinii* chez les personnes vivant avec le VIH et à risque de pneumocystose. Pour pallier à la rupture, le laboratoire remplacera ce traitement par une spécialité similaire le Pentam 300® importée des Etats Unis jusqu'à la reprise de la production dans la seconde moitié de 2010.

## **Intelence® et rash**

Un nouvel effet indésirable de Intelence risque de faire modifier le Résumé des Caractéristiques du Produit. Il existe un risque de graves éruptions cutanées, risque rare mais potentiellement mortel. Des réactions d'hypersensibilité systémique ont également été signalés et sont caractérisés par des éruptions cutanées et parfois des problèmes d'organes, insuffisance hépatique comprise.

Intelence® est un inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse approuvé des personnes devenus résistantes aux autres antirétroviraux. Les éruptions cutanées apparaissent dans les six premières semaines de traitement. Dans ce cas il faut contacter son prescripteur au plus vite.

# Rupture d'antirétroviraux en pharmacie

**Le groupe interassociatif TRT-5\* a réalisé ce questionnaire afin de pouvoir prendre connaissance des problèmes survenus dans l'approvisionnement en traitements antirétroviraux.**

Vous avez eu connaissance ou vous avez été directement concernéE par une rupture d'approvisionnement dans une pharmacie de ville / hospitalière. Vous avez été confrontéE à une des situations suivantes : vous n'avez pas pu obtenir dans un délai habituel votre traitement, vous avez dû aller dans une autre pharmacie etc. : témoignez-en en remplissant ce questionnaire et faites le nous parvenir\*.

Grâce au recoupement de vos différents témoignages et des données recueillies, nous serons à même de rechercher et comprendre l'origine et la cause des ruptures d'approvisionnement auxquelles vous avez été confrontéE. À l'aide de vos témoignages nous pourrions contacter les services et institutions concernés et agir pour que vous ne soyez plus confrontéE à des difficultés pour vous procurer votre traitement.

## Des informations sur l'incident

(La rupture de fourniture du médicament)

Les informations nominatives sur la pharmacie où a eu lieu la rupture sont à renseigner au maximum. Elles nous permettront d'enquêter plus auprès des pharmacies concernées.

Date de l'incident :        /        /        (jour / mois / année)

Ville :

Médicament(s) concerné(s) par la rupture :

Autre(s) médicament(s) de l'ordonnance :

Vous prenez ce(s) médicament(s) depuis :        jours

Nom de la pharmacie où a eu lieu l'incident :

Adresse :

Téléphone :

Nom de la personne qui vous a serviE (si possible) :

Raisons invoquées pour expliquer cet incident :

## Quelle solution ?

	Solution proposée par le pharmacien	Ce qui a été finalement fait
Le pharmacien contacte une autre pharmacie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Le pharmacien contacte le laboratoire	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
La personne contacte une autre pharmacie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
La personne se fait dépanner par un proche	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
La personne se fait dépanner par une association	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
La personne est renvoyée vers l'hôpital	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Autre solution (merci de mettre un commentaire plus bas)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Collectif interassociatif sur les  
traitements et la recherche  
thérapeutique VIH

Act Up-Paris B.P 287  
75525 Paris Cedex 11

Enquête

## Quelles répercussions sur votre traitement ?

L'indisponibilité de votre médicament en pharmacie a-t-elle occasionné une interruption de votre traitement ?

- Non
- Oui si oui, quelle a été la durée de cette interruption ?      Jours

## Quelques informations sur vous

(Personne qui renseigne le formulaire)

Les informations nominatives sont **facultatives**. Elles nous permettront de vous contacter en cas de besoin pour avoir des informations complémentaires.

Vous êtes :

- Vous-même concernéE par la rupture du médicament
- Un(e) proche de la personne concernée par la rupture du médicament
- Une association recevant la personne concernée par la rupture du médicament
- UnE professionnellE recevant la personne concernée par la rupture du médicament

Vos coordonnées : **(informations optionnelles)**

Nom :

Mail :

Téléphone :

## Commentaires

Vous pouvez rajouter ici des informations qui vous semblent importantes et qui peuvent nous aider dans notre enquête

Merci pour votre participation

Pour toute information complémentaire contactez Sibylla 01 49 29 44 82 ou par mail [traitements@actupparis.org](mailto:traitements@actupparis.org)

# Question de confiance

**Un lecteur de Protocoles nous a envoyé son témoignage, suite aux effets secondaires d'un traitement invalidés par son médecin. Le résumé des incidents liés à la prise de l'Isentress® illustre parfaitement les difficultés d'une relation malade - médecin en 2009, et nous rappelle que le recul est encore insuffisant pour les nouveaux antirétroviraux.**

« Agé de 53 ans, je suis séropositif au VIH depuis 1993 et traité principalement en 1998 par une trithérapie sans antiprotéase avec échec thérapeutique et depuis 2002 avec une bithérapie associant Viramune® 200 mg et Reyataz® 300 mg boosté par Norvir® avec succès (charge virale indétectable, CD4 autour de 400).

Afin de diminuer la fatigue et la perte de poids, mon médecin m'a proposé le 11 juin dernier, au cours d'un rendez-vous confus et attendu depuis plus de 6 mois, de procéder à un changement de traitement : Isentress® plus Truvada®.

J'ai démarré cette nouvelle association le 15 juin à 9h par une première prise indépendamment de tout autre médicament. Une sensation très déstabilisante d'ébriété (rappelant celle du Sustiva®) est arrivée très rapidement accompagnée d'une inflammation au niveau des yeux, m'empêchant de me déplacer normalement notamment dans les escaliers. Cela a persisté jusqu'au soir 19h, ce qui m'a complètement dissuadé de continuer l'essai avec la deuxième prise du soir qui devait être associée au Truvada®. Je dois préciser que je ne consomme ni alcool ni drogues. J'ai immédiatement prévenu mon médecin prescripteur et repris mon ancien traitement. Au cours d'une entrevue dans un climat tendu le 24 juin, elle a remis en cause avec mépris l'authenticité de cette réaction trop précoce pour être validée et l'a aussitôt attribuée à mon anxiété excessive. À ce moment précis, j'ai pu ressentir à nouveau le poids oppressant d'un pouvoir mal partagé.

## **Je n'avais aucun préjugé négatif ni appréhension**

J'ai très mal vécu cette remise en cause brutale du droit à la prise en compte des effets secondaires pour lequel j'ai toujours milité. Suivi mais bien stabilisé pour dépression, mon état psychique, qu'elle connaissait depuis longtemps, s'est brusquement détérioré après ces événements.

Mon psychiatre m'a conseillé d'augmenter la prise de Stablon® 12,5 mg à 4 par jour et celle du lithium Teralithe® 400 mg à deux comprimés par jour, à noter que ce dernier a pu jouer un rôle en interaction avec l'Isentress® en raison d'un taux résiduel encore important avec la prise du matin que j'avais différée à midi ce fameux jour.

L'Isentress® 400 mg du laboratoire Merck est une molécule récente qui fait l'objet d'une évaluation attentive avec une approbation conditionnelle, le leitmotiv « généralement bien toléré » véhiculé dans le milieu médical et pharmaceutique rend les contestations à son égard suspectes et difficilement acceptées.

Déjà en octobre 2008, le bulletin d'information Protocoles 53 dans la rubrique « actualités des traitements », incitait à la prudence, alerté par plusieurs cas de malades soignés pour dépression. Je viens seulement d'en prendre connaissance car pour me protéger je procède à une lecture ciblée et modérées de toutes les publications.

Je souhaite donc apporter mon témoignage à travers les différentes associations dont je suis le plus proche et qui sont une aide précieuse pour tous ceux qui n'ont plus l'énergie suffisante après de nombreuses années de mobilisation. »

Si vous aussi, rencontrez des difficultés liées à votre traitement, à votre prise en charge médicale ou sociale, à la gestion de la maladie, n'hésitez pas à nous contacter du lundi au vendredi de 9h à 13h, au 01 49 29 44 82 ou par mail : [traitements@actupparis.org](mailto:traitements@actupparis.org)

# Piste noire pour les assurés

**Le gouvernement vient d'évoquer une possible hausse du forfait hospitalier de 25% (celui-ci passerait de 16 à 20 € par jour). Il ne s'agirait pour l'instant que d'une "piste de travail". Mais cette mesure va de nouveau pénaliser les plus pauvres – celles et ceux qui n'ont pas droit à la CMU (exonérée du forfait hospitalier), mais ne peuvent pour autant accéder à une mutuelle - et les plus malades.**

## Une mesure discriminatoire

Après les consultations et les boîtes de médicament (franchises médicales), ce sont donc les frais d'hospitalisation qui vont augmenter pour les assurés sociaux. Des "dépenses d'hôtellerie" qui, selon la ministre de la Santé, n'auraient pas à être pris en charge par l'Assurance Maladie... Mais voilà, près de 5 millions d'assurés sociaux n'ont pas de mutuelle, et toutes les mutuelles ne remboursent pas le forfait hospitalier. Augmenter le forfait hospitalier va donc pénaliser ces personnes et les écarter encore davantage des soins.

## AAH +2,2%, Forfait Hospitalier + 25%

Seuls 17% des séropositifs ont une activité professionnelle : les autres doivent vivre avec des prestations sociales – en dessous du seuil de pauvreté, mais au-dessus du plafond CMU. Une personne bénéficiant de l'Allocation Adulte Handicapé (AAH) qui n'a pas les moyens de cotiser à une mutuelle doit ainsi s'acquitter du forfait hospitalier. L'AAH vient d'être revalorisée de 2,2% et s'élève à 681,63 € mensuels. Comment le gouvernement peut-il déceimment penser qu'une hausse de 25% du forfait hospitalier pour ces personnes (comme pour beaucoup d'autres d'ailleurs) est envisageable ? Ce type d'effets d'annonce est une insulte pour les personnes pour qui se loger, manger et se soigner constitue déjà une gageure quotidienne.

## La crise pour justifier un impôt de plus sur la maladie

Alors que le nombre de lits d'hôpital est réduit, que les salariés du secteur hospitalier partant à la retraite ne sont pas remplacés, que les licenciements de ces derniers mois sont autant de ressources en moins pour l'Assurance Maladie, le gouvernement poursuit sa politique d'exonérations de cotisations patronales – pourtant principale cause du déficit de l'Assurance maladie. Le "secteur optionnel", permettant à divers spécialistes de pratiquer pour les 3/4 de leurs actes des dépassements d'honoraires, qui devrait voir le jour d'ici mi-octobre promet de surcroît un système de santé encore plus inégalitaire.

La politique de santé de Nicolas Sarkozy et de Roselyne Bachelot est claire : c'est aux malades de payer, et plus on est malade, plus on paye. Nous ne voulons pas que les soins deviennent un luxe (14% des usagers y auraient déjà renoncé selon la FSU). Ce mépris des assurés sociaux consistant à augmenter régulièrement leur reste à charge sans explorer d'autres moyens de renflouer les caisses de la Sécurité Sociale doit cesser.

La situation se durcit, nous ne pouvons laisser faire. Nous avons besoin de vous. Si comme nous vous voulez vous mobiliser sur ces questions, rejoignez nous. Act Up-Paris s'insurge contre ce projet de hausse du forfait hospitalier et exige la suppression des franchises médicales.



**Hémophile  
cherche inhibiteur  
de protéase**

Association Française  
des Hémophiles

# Ça va saigner

**Le 13 juin dernier avait lieu une rencontre organisée par l'AFH\*, consacrée à la thématique « VIH et hémophilie ». L'objectif était de permettre un dialogue plus libre entre malades et médecins dans un autre cadre. Nous relayons cette matinée pour faire connaître les besoins des malades dans ce domaine.**

C'est l'occasion de revenir sur l'association hémophilie-VIH-traitement, et les questions qui ont été soulevées au cours de cette réunion. Le docteur Matthieu Lafaurie était là pour y répondre et présenter un état des lieux sur la question. Afin d'approfondir et de compléter ce sujet souvent délaissé, nous avons rencontré un hémophile contaminé par le VIH à la suite de transfusions qui lui avaient été prescrites, et soumis à plusieurs combinaisons antirétrovirales.

## La maladie du sang bleu

Les écrits des historiens ont mis en exergue le terrible mal de l'hémophilie en se rapportant à la descendance de la reine Victoria. C'est surtout l'histoire d'Alexis Nicolaïevitch héritier hémophile de la dynastie des Romanov et celle de Grigori lesimovitch surnommé Raspoutine qui fit connaître du grand public l'hémophilie, surnommée « la maladie du sang bleu » ou « sang noble ».

L'hémophilie consiste en une prédisposition aux hémorragies, héréditaire et congénitale. Les hémorragies se produisent spontanément ou sous l'action de causes insignifiantes. Elles sont extrêmement abondantes, difficiles à arrêter et mettent souvent la vie en danger. On a reconnu cette maladie comme la maladie la plus héréditaire de toutes les maladies héréditaires.

Il est rare d'observer un cas isolé dans les familles. La plupart du temps, la prédisposition à la maladie se manifeste dans tout un groupe d'individu liés par le sang. Ce sont les femmes qui transmettent la maladie, dans certaines familles, on a suivi la maladie pendant plusieurs générations.

La transmission génétique ne concerne pas systématiquement tous les enfants de la famille. Ce sont les garçons qui sont atteints d'hémophilie. Pour autant, un garçon né d'une femme porteuse de l'affection ne naîtra pas forcément hémophile. En général, dès l'enfance les hémorragies spontanées apparaissent ou sont causées par d'insignifiantes blessures. Ces hémorragies sont d'une gravité hors de proportion avec leur cause.

L'hémorragie interne se distingue par ses effets pervers qui peuvent alors engendrer un risque vital pour un hémophile. En outre, les malades éprouvent des douleurs dans les membres et les articulations, suite aux hémarthroses\* à répétition.

Un certain nombre de facteurs déclenchent le phénomène complexe de la coagulation du sang aboutissant à la formation du caillot. Lors d'une hémorragie, une excitation organique active des facteurs\* contacts jusque-là inopérants. L'inter-réaction de l'ensemble des autres facteurs spécifiques à la coagulation aboutit alors au phénomène normal de la coagulation du sang. Le facteur anti-hémophilique A (facteur VIII) ou anti-hémophilique B (facteur IX), qui font défaut chez un hémophile, empêchent la formation naturelle du caillot qui ne peut alors se produire lors d'une hémorragie.

## Un remède pire que le mal : l'affaire du sang contaminé

L'apparition des facteurs VIII ou IX destinés à changer le confort et la vie du malade s'avéra être pire que le mal suite au scandale de la tragique affaire du sang contaminé. Entre 1982 et 1992 et même au-delà, les hémophiles furent contaminés par les produits distribués sous monopole pour leurs soins, qui infectèrent la plupart d'entre eux par le VIH et le VHC. Nombre de contaminations pouvaient être évitées si une campagne d'information sérieuse et efficace avait été mise en place par les

Hémorragies à l'intérieur des articulations.

Facteur PTA pour Plasma  
Thromboplastine Antécédent XI et  
Facteur hagemane XII

pouvoirs publics. La délivrance des produits chauffés a été tardivement proposée aux hémophiles, alors qu'en l'absence de tests de dépistage, c'était le seul moyen pour inactiver le VIH, et les épargner.

## Quand les traitements s'en mêlent

En 1997, les premières signalisations de survenues inexplicables de saignements chez des hémophiles sous traitement antirétroviral sont publiées. Les inhibiteurs de protéases sont pointés du doigt, et notamment le ritonavir. Et puis plus rien, après avoir été un objet d'intérêt, les problèmes liés à l'association hémophilie et infection à VIH n'ont plus retenu l'attention. Pour preuve, le mot n'apparaît même pas dans les dernières recommandations du groupe d'experts, sous la direction du Pr. Yéni. Cependant, le Résumé des Caractéristiques des Produits (RCP) des inhibiteurs de protéase indique pour « *les patients hémophiles : des cas d'augmentation des saignements, comprenant des hématomes cutanés spontanés et des hémarthroses, ont été rapportés chez des patients hémophiles de type A et B traités par des inhibiteurs de protéase. Chez certains patients, une administration supplémentaire de facteur VIII a été nécessaire. Dans plus de la moitié des cas rapportés, le traitement par des inhibiteurs de protéase a été poursuivi ou réintroduit dans le cas où il avait été interrompu. Un lien de causalité a été évoqué, bien que le mécanisme d'action n'ait pas été élucidé. Par conséquent, les patients hémophiles doivent être informés de la possibilité d'augmentation des saignements.* »

Par ailleurs, l'hémorragie par la déficience de la coagulation entraîne souvent des douleurs articulaires graves. L'AZT semble aggraver cette douleur, sans que le processus en cause soit mis en évidence.

Pour obtenir des informations utiles et précises, la mise en place d'un projet scientifique sur les personnes hémophiles et vivant avec le VIH est une vraie nécessité. D'autant que les hémophiles sont quasi-systématiquement exclus des essais cliniques. Pourtant, on estime qu'environ 50% des hémophiles sont actuellement contaminés par le VIH

## Le médecin, une personne ressource ?

L'hémophile avec qui nous avons travaillé, a constaté une augmentation de la fréquence des hémarthroses qu'il subit, passant d'une hémarthrose tous les mois à 3 à 5 par mois, depuis la prise du Kalétra®. Les saignements résultant de chocs anodins de la vie courante ont également augmenté. Il en résulte une surveillance supplémentaire nécessaire et l'utilisation de produits anti-hémophiliques en conséquence. On peut essayer d'améliorer le confort du malade en changeant de traitement mais cela reste aléatoire et soumis à l'avis et à la surveillance du médecin hématologue.

Certains médecins savent être à l'écoute et aviser le traitement pour restreindre les effets indésirables résultant des inhibiteurs de protéase. C'est ce que nous avons pu constater grâce à l'intervention de Matthieu Lafaurie lors de la rencontre VIH et hémophilie.

Ce n'est pas le cas de tous les médecins, une jeune génération d'hématologues ne veut pas entendre ou ne veut pas croire à la réalité de ces effets indésirables peu connus ou reconnus. Ils n'ont pas conscience ou ne distinguent pas ce qui appartient à l'hémophilie en elle-même et ce qui est accru par l'administration d'un IP. On en revient encore et toujours à la relation médecin-malade et à la difficulté de faire entendre son ressenti en tant que malade. Ainsi cet homme qui livrait ses impressions à son médecin quant à l'augmentation de ses saignements depuis son traitement antirétroviral, cet homme de médecine lui a répondu : « *vous saignez c'est normal, je n'y peux rien, vous êtes hémophile.* »

Pour que ces effets indésirables liés à l'interaction des antirétroviraux avec l'hémophilie soient pris en compte par les médecins (et entendus !) la moindre des choses serait qu'un chapitre y soit consacré et figure dans le prochain rapport d'expert Yéni.

## Appel à témoignage

Faites nous parvenir vos témoignages, votre ressenti si vous reconnaissez les interactions -VIH hémophilie traitements- que nous avons décrites.



**Purge ?**  
**Vous avez dit purge ?**

# Retour de l'IAS

**Françoise Barré-Sinoussi, récente Prix Nobel pour la co-découverte du VIH, a inauguré la 5<sup>ème</sup> conférence de l'IAS en Afrique du Sud\*. Parce que c'est l'un des deux principaux défis auxquels restent confrontés les chercheurs, elle a choisi d'axer son intervention sur les réservoirs du VIH.**

## Quand chercheuse rime avec activiste

Le titre de son intervention était « Sera-t-il possible un jour de contrôler l'établissement et la persistance des réservoirs du VIH ? ». Françoise Barré-Sinoussi a rappelé les deux grands défis que pose le VIH et que les communautés scientifiques et médicales cherchent toujours à relever : développer un vaccin et trouver un moyen de guérir du sida. Elle a insisté néanmoins sur la priorité que constitue l'accès universel aux traitements antirétroviraux – en revêtant d'ailleurs, à la fin de son exposé, le T-shirt du groupe activiste TAC\* invitant le gouvernement sud-africain à respecter ses engagements dans le cadre du plan national en terme de santé, malgré la Crise, car le sida, lui, n'est pas en récession.

Si l'accès universel aux traitements est une priorité, de nouvelles stratégies sont néanmoins nécessaires, a-t-elle repris, notamment pour que le rêve d'une éradication du VIH puisse un jour devenir une réalité. Son discours a ensuite porté sur ce qui constitue l'obstacle à une éventuelle guérison, à savoir l'existence de réservoirs où le VIH reste caché sans être sensible aux antirétroviraux. Les paragraphes qui suivent reprennent brièvement les éléments abordés dans cette conférence : définitions des réservoirs, mécanisme d'établissement, stratégies anti-réservoirs actuelles et futures.

## Réservoirs à VIH

Si les trithérapies antirétrovirales réduisent la virémie, l'arrêt du traitement entraîne un rebond de charge virale, indiquant qu'il existe des réservoirs de virus dans l'organisme prêts à relancer l'infection en l'absence d'un traitement efficace. Ces réservoirs s'établissent rapidement après l'infection, sont stables, même après dix ans de traitement, et variables d'une personne à l'autre. Grâce aux études de différentes cohortes, en particulier celles regroupant des personnes capables de contrôler le virus, un lien a été démontré entre une réduction des réservoirs et les capacités suppressives des lymphocytes T exprimant le marqueur de surface CD8. Des facteurs génétiques propres à chaque personne sont aussi associés à une capacité plus ou moins importante de contrôler ces réservoirs à VIH.

Plusieurs types de réservoirs ont été décrits, les principaux étant constitués par les cellules de type monocytes ou macrophages et les lymphocytes T au repos appelés mémoire\*. Des résultats récents\* précisent la nature de ces lymphocytes et proposent deux mécanismes cruciaux assurant la persistance de ces cellules : multiplication cellulaire et homéostasie. Des réservoirs se trouvent également dans différents sites anatomiques comme les intestins, les organes génitaux, les ganglions lymphatiques, ainsi que dans le système nerveux central – on parle alors même de sanctuaires dans la mesure où certains antirétroviraux ne sont pas capables d'y pénétrer.

## Mécanisme d'établissement des réservoirs

Une cellule infectée par le VIH peut présenter différentes formes virales, intégrées ou non. Lorsque le virus est intégré au patrimoine génétique de la cellule infectée, il est possiblement l'objet du même type de régulations que n'importe lequel de nos gènes. Ainsi, l'expression des gènes du VIH est liée à la chromatine et sous l'influence de protéines appelées : histone déacétylases ou HDAC. La chromatine est composée principalement d'ADN\* et d'autres protéines appelées histones. Lorsque ces HDAC sont en nombre suffisant et actives dans certaines cellules infectées, elles peuvent permettre au VIH de rester sous une forme non exprimée qui échappe aux

Conférence internationale sur la pathogenèse, le traitement et la prévention du VIH organisée par l'International Aids Society (IAS) au Cap en Afrique du Sud du 19 au 22 juillet 2009.

Treatment Action Campaign

Réservoirs

Voir aussi Protocoles 56, [www.actupparis.org/spip.php?article3731](http://www.actupparis.org/spip.php?article3731)

Voir page 23.

La chromatine se transforme en chromosomes après le passage par une étape de division cellulaire (mitose).

Protocoles n°57- page 19  
[www.actupparis.org/article3803.html](http://www.actupparis.org/article3803.html)

L'homéostasie est un processus physiologique permettant de maintenir certaines constantes du milieu intérieur de l'organisme nécessaires à son bon fonctionnement.

Voir Protocoles 56 de mai, [www.actupparis.org/article3731](http://www.actupparis.org/article3731)

Peptides contenant de la cystéine (acide aminé sulfuré) jouant un rôle important dans le transfert de l'hydrogène pour l'équilibre d'oxydo-réduction.

Voir page 23 et 27.

Nous continuerons à relayer régulièrement les avancées de ce dossier dans nos colonnes et probablement lors d'une Réunion Publique d'Information (RéPI) début 2010.

Protocoles n°57 - page **20**  
[www.actupparis.org/article3803.html](http://www.actupparis.org/article3803.html)

traitements. C'est ce qui se produit pour les lymphocytes CD4 mémoire.

L'existence des réservoirs est lié à la latence du virus, à son activation ou non, à la régénération des lymphocytes T, à leur homéostasie\* et à la multiplication des cellules porteuses du virus.

## Stratégies anti-réservoirs actuelles et futures

Plusieurs pistes ont été ou sont envisagées pour tenter de cibler les réservoirs, notamment en utilisant les traitements existants. La première consiste à utiliser dès le départ des antirétroviraux plus puissants et dotés d'une meilleure pénétration dans les sites susceptibles d'abriter des réservoirs (le cerveau par exemple). La seconde consiste à intensifier les traitements antirétroviraux (ajout de nouvelles molécules visant de nouvelles cibles), mais il ne semble pas que cela soit efficace. Selon Françoise Barré-Sinoussi, l'approche consistant à traiter plus tôt et de façon intensive serait la voie à suivre (des essais cliniques sont en cours en France, en Italie et aux Etats-Unis pour évaluer cette stratégie). Cette piste rappelle la prise en charge de certains cancers : une très forte action chimique dès le dépistage en vue d'obtenir une rémission durable. Mais cela peut signifier pour les malades des effets secondaires encore plus importants.

D'autres approches consistent à essayer de débloquent la latence du VIH dans les cellules infectées des réservoirs. C'est le cas de l'approche anti-HDAC, déjà évoquée dans nos colonnes\* avec l'acide valproïque, mais dont l'utilisation s'est avérée décevante. L'action combinée d'inhibiteurs de HDAC avec d'autres molécules pourrait améliorer la donne, comme l'ajout d'un inhibiteur de la synthèse du glutathion\*, ou de prostratine, un composé issu de plantes agissant sur une voie de signalisation intracellulaire particulière\*.

Des mécanismes susceptibles d'affecter l'expression des gènes peuvent être ciblés, en particulier ce que l'on appelle la méthylation des cytosines, un des constituants de l'ADN – en général, si les cytosines de la séquence d'un gène sont peu modifiées par cette altération consistant en l'ajout d'un groupe méthyl, alors le gène est fortement exprimé ; dans le cas contraire, il y a répression de l'expression, d'où l'idée de bloquer cette méthylation pour faire exprimer les gènes du VIH.

D'autres stratégies sont encore envisagées : l'utilisation d'un nouveau type d'inhibiteurs appelés petits ARN interférents. Cette nouvelle classe serait capable de cibler spécifiquement et d'entraîner la destruction d'ARN associés à la latence du VIH. Il s'agit soit d'ARN codant pour des protéines, soit d'un type d'ARN particulier découvert récemment et baptisé micoARN capable en lui-même de réguler l'expression de plusieurs gènes. Parmi les pistes restantes, on retrouve les agents immunomodulateurs comme les interleukines, notamment l'interleukine 7, mais toute autre méthode permettant d'augmenter l'immunité anti-VIH reste d'actualité.

Toutes ces possibilités présentées par Françoise Barré-Sinoussi ne sont pas à considérer au même niveau. Il est difficile de prévoir ce que nous réservent les avancées scientifiques et médicales futures, notamment en terme de durée. Avant de devenir traitement, les pistes citées nécessitent encore plusieurs mois voire années, de recherche, certaines relevant encore de l'expertise de laboratoire alors que d'autres sont déjà évaluées en clinique. Ne nous leurrions pas, la route sera encore longue avant d'arriver à purger nos corps du VIH, d'autant plus que tout n'est pas encore connu ou compris sur les différents types de réservoirs.

## Poursuivre les efforts

D'ailleurs, Françoise Barré-Sinoussi concluait son intervention en insistant sur la nécessité de continuer le travail de recherche fondamentale sur le sujet. La prochaine conférence de l'IAS en 2010 à Vienne en Autriche sera le lieu pour inciter les chercheurs fondamentaux à continuer à se pencher sur cet axe de travail lors d'une session spéciale consacrée aux réservoirs, d'ores et déjà intitulée « Vers la guérison : les réservoirs à VIH et les stratégies pour les contrôler ».

Pour l'heure, l'objectif reste l'attaque des réservoirs un à un avec un arsenal de nouvelles thérapeutiques, tout en maintenant un traitement antirétroviral classique pour éviter que l'activation du VIH dans les cellules de ces réservoirs contamine de nouvelles cellules. Si la purge réussit, nous pourrions peut-être envisager d'abandonner nos traitements antirétroviraux, sources d'effets secondaires multiples. Mais quelle sera la durée de la rémission ? C'est une histoire que nous espérons vivre ensemble.



# Pour en savoir plus

**Des chercheurs italiens ont publié en juin 2009 les résultats d'une étude réalisée en laboratoire, et non pas en clinique, visant à combiner des inhibiteurs d'histone déacétylases (HDAC) avec autre chose pour booster leur effet sur l'expression forcée du VIH.**

Le but de ces travaux est d'accélérer le processus de production du VIH dans la cellule pour entraîner sa destruction. Comme rappelé par les auteurs, la réplication du VIH est associée à la création d'un environnement pro-oxydant propice à l'activation du VIH. Tout n'est pas encore compris sur les mécanismes associés à cette induction de ce que l'on appelle un stress oxydatif par le VIH, ni sur les conséquences associées. Néanmoins, un des acteurs de cet effet est le glutathion, un petit peptide de trois acides aminés présent dans les cellules et existant sous deux formes, dites 'oxydée' et 'réduite' et qui participent aux échanges énergétiques intracellulaires. La forme réduite joue le rôle d'antioxydant. La réplication du VIH diminue le niveau de glutathion sous forme réduite, ce qui crée l'environnement pro-oxydant.

La stratégie évaluée par les auteurs de l'article est d'ajouter un inhibiteur de la synthèse du glutathion, la buthionine sulfoximine (BSO), pour créer un environnement intracellulaire facilitant l'activation du VIH par les inhibiteurs de HDAC. L'administration de BSO sur des cultures cellulaires conduit à une diminution du glutathion réduit et favorise effectivement l'activation du VIH par les inhibiteurs de HDAC. Grâce à cet ajout, on pourrait donc diminuer la quantité des inhibiteurs de HDAC administrés et limiter leurs effets toxiques.

## **Anti-HDAC et BSO, une combinaison prometteuse**

Les auteurs ont évalué différents types d'inhibiteur de HDAC – autres que l'acide valproïque – qui constituent des pistes intéressantes pour de futures évaluations cliniques, notamment le produit MS-275 ou entinostat, actuellement en phase II pour le traitement du cancer. Pour autant, le traitement n'est pas encore pour demain, car plusieurs problèmes restent à régler, en particulier faire en sorte que toutes les cellules répondent, ce qui n'est pas encore le cas en culture, mais aussi optimiser ou pas, la différence de sensibilité entre cellules infectées par le VIH. A ce titre, d'autres produits inhibiteurs de la synthèse du glutathion plus puissants et moins toxiques que la BSO pour les cellules non infectées sont actuellement recherchés par les auteurs de l'étude.



# La grande famille des lymphocytes

Un antigène est un fragment d'un corps étranger qui contamine l'organisme.

**Dans un article paru en ligne en juin dans la revue britannique Nature Medicine, des chercheurs canadiens et américains se sont attachés à préciser, d'une part, la nature des réservoirs à lymphocytes T CD4 infectés de façon latente par le VIH et, d'autre part, les mécanismes leur permettant de subsister. Accrochons-nous, cela se complique !**

Le réservoir principal du VIH est constitué par une petite population de lymphocytes T CD4 mémoire infectés de façon latente. Ces lymphocytes sont appelés mémoire parce qu'ils représentent une sous-population cellulaire spécifique d'un antigène\* en attente d'une nouvelle rencontre avec cet antigène. En effet, après une première rencontre, le lymphocyte va se multiplier pour combattre l'intrus et une partie des cellules va se mettre au repos pour conserver la mémoire contre cet antigène. Si le lymphocyte a été contaminé par le VIH, la production du virus n'est alors pas possible dans cette cellule au repos, alors qu'il y est bien présent sous forme intégrée dans le génome cellulaire.

### Réservoirs et lymphocytes mémoire

Lorsque le nombre de lymphocytes CD4 diminue, la taille du réservoir des lymphocytes T CD4 mémoire augmente. Par contre, l'initiation précoce d'une multithérapie antirétrovirale efficace permet généralement de réduire la taille de ce réservoir. A partir de ces constats, les auteurs suggèrent que la perte des CD4 – qui est liée à leur multiplication cellulaire – pourrait être le régulateur de la taille de ce réservoir. Reste à en identifier les mécanismes. Pour expliquer la persistance d'une charge virale sous traitement, l'hypothèse d'une très faible réplication virale conduisant à l'infection de nouvelles cellules T CD4 mémoire n'est pas étayée par les données : il n'y a pas d'évolution génétique du VIH au sein des réservoirs et il existe une divergence entre les séquences virales associées aux cellules des réservoirs et les séquences virales plasmatiques. Par contre, certains lymphocytes T CD4 mémoire baptisés T<sub>CM</sub>\*, ont une durée d'existence très longue, plusieurs années, et pourraient ainsi expliquer la stabilité de ces réservoirs.

CM pour Mémoire Centrale en anglais.

### Un peu d'immunologie

Avant d'aller plus loin, précisons en quoi consistent les différents sous-types de lymphocytes, en particulier ceux dits mémoire. Ceux qui sont en charge de combattre activement les intrus dans l'organisme, via la reconnaissance d'un antigène spécifique, sont appelés lymphocytes T<sub>EM</sub>\*. Ils sont produits de deux façons : à partir d'un lymphocyte naïf (T<sub>N</sub>), c'est-à-dire qui n'a encore jamais rencontré d'antigène extérieur, lors de la réponse primaire à l'intrus, ou bien, lors des rencontres ultérieures avec cet intrus, à partir des lymphocytes T<sub>CM</sub> évoqués ci-dessus. On dit que les lymphocytes T<sub>EM</sub> sont différenciés, alors que les lymphocytes T<sub>CM</sub> dont ils peuvent dériver sont des précurseurs – ces derniers servent en quelque sorte de cellules souches à partir

Le E est introduit pour indiquer qu'il s'agit de lymphocytes effecteurs.

desquelles, par multiplication cellulaire, l'organisme pourra disposer du nombre suffisant de lymphocytes effecteurs pour éliminer l'intrus. En plus des différences fonctionnelles, ces sous-types peuvent se distinguer en fonction du lieu où ils se trouvent (ganglions, intestin, ...). Ils sont identifiés sur la base de l'expression plus ou moins forte de tout un jeu de marqueurs de surface. Sans rentrer dans les détails, il s'agit de récepteurs aux cytokines et de CD pour clusters of differentiation\*, une nomenclature qui permet de répertorier un bon nombre de protéines de surface cellulaire, dont les fameux CD4 et CD8.

Un stade intermédiaire de différenciation entre les lymphocytes T<sub>CM</sub> et T<sub>EM</sub> a été décrit et baptisé T<sub>TM</sub>, le T voulant dire transitionnel. Enfin, il existe un stade de différenciation terminale pour les lymphocytes que l'on appelle T<sub>TD</sub>.

Le passage des T<sub>CM</sub> aux T<sub>EM</sub>\* s'accomplit de deux façons : lors de la stimulation du récepteur des cellules T, celui qui reconnaît l'antigène, ou, dans une moindre mesure, lors de la réponse à certaines cytokines comme les interleukines 7 et 15. Ces dernières cytokines participent de ce que l'on appelle l'homéostasie, c'est-à-dire, dans le contexte de l'immunité, le fait que le nombre de lymphocytes dans toute leur diversité et leurs répertoires soit maintenu constant, malgré l'apparition en permanence de nouveaux lymphocytes et la multiplication importante de certains lors de leur rencontre avec leur antigène spécifique. Pour y arriver, l'organisme développe des processus complexes faisant intervenir la mort cellulaire programmée des lymphocytes ou bien leur inactivation. C'est à ce niveau qu'interviennent, entre autres, des composants diffusibles localement ou à grande échelle dans tout l'organisme, comme les interleukines.

## Retour aux réservoirs

On ne connaît pas les contributions respectives pour la taille et le maintien des réservoirs des deux types de multiplication cellulaire auxquels peuvent être soumis les lymphocytes, celle induite par la rencontre avec l'antigène pour grossir les rangs des lymphocytes combattant, et celle assurée par l'homéostasie. L'intérêt pour ces mécanismes est renforcé par le constat que lorsque nous avons peu de CD4 sous multithérapie antirétrovirale, nous sommes le siège d'une très forte activation immune, d'une concentration plasmatique d'interleukine 7 accrue et d'un taux augmenté de lymphocytes T CD4 en division cellulaire.

Les travaux des chercheurs démontrent qu'il existe deux sous-types distincts de réservoirs à lymphocytes mémoire : un réservoir composé de lymphocytes T<sub>CM</sub> régulé par la prolifération (multiplication cellulaire) induite par l'antigène et un réservoir de lymphocytes T<sub>TM</sub> régulé par la prolifération liée à l'homéostasie.

## Quelques détails supplémentaires

Lors de l'évaluation des types de lymphocytes constituant les réservoirs chez 31 personnes à charge virale indétectable, de fortes variations d'une personne à l'autre ont été constatées et les proportions moyennes trouvées étaient environ pour moitié des lymphocytes T<sub>CM</sub>, un peu plus d'un tiers de T<sub>TM</sub>, un peu plus de 10% de T<sub>EM</sub>, environ 2% de T<sub>N</sub> et moins de 1% de T<sub>TD</sub>. Les lymphocytes mémoire y sont donc effectivement majoritaires et surtout de type CM et TM. Un rapport de CD4 sur CD8 supérieur à 1, un nadir de CD4 élevé et l'initiation d'un traitement dans le courant de l'année après infection étaient associés à une taille réduite de ces réservoirs. L'évaluation des sous-types en fonction du nombre de CD4 indique qu'un faible nombre de CD4 correspond à un réservoir de lymphocytes de type principalement T<sub>TM</sub> et un haut niveau de CD4 correspond à une préférence pour des cellules infectées de type T<sub>CM</sub>.

La perte des CD4 est corrélée à un haut niveau d'interleukine 7, une cytokine responsable pour la survie et la prolifération homéostatique des lymphocytes T CD4. Cette cytokine favoriserait la survie des lymphocytes infectés dans les réservoirs en induisant leur prolifération homéostatique, ce qui permet d'assurer la persistance d'un réservoir stable génétiquement. De son côté, la prolifération induite par l'antigène détermine l'évolution génétique des sous-types de VIH présents dans le réservoir grâce à la prolifération préférentielle et la survie d'un nombre restreints de lymphocytes T CD4, chaque lymphocyte infecté par une séquence particulière de

Groupe de différenciation en anglais.

Appelé encore différenciation de l'un en l'autre et intégrant le passage par les intermédiaires T<sub>TM</sub>.

VIH sera amplifié préférentiellement seulement s'il rencontre son antigène. Les chercheurs ne sont tous d'accord sur le rôle que joue la réplication virale dans le maintien des réservoirs. Ce nouveau travail suggère un rôle limité de la réplication virale et une responsabilité qui incombe principalement à la prolifération des cellules infectées au sein des réservoirs pour assurer la persistance de ceux-ci, avec un rôle déterminant de l'interleukine 7.

## **Conséquence pour la purge des réservoirs**

Le VIH persiste initialement dans les lymphocytes T<sub>CM</sub> chez les personnes qui présentent une reconstitution immunitaire des CD4 après traitement antirétroviral. Ce réservoir T<sub>CM</sub> décroît très lentement et persiste longtemps quand nous répondons aux traitements avec un taux élevé de CD4 – plusieurs décades. Il est maintenu grâce à la survie des lymphocytes T<sub>CM</sub> et leur très faible prolifération induite par la rencontre avec l'antigène qui leur est spécifique. Par contre, c'est préférentiellement dans des lymphocytes T<sub>TM</sub> que le VIH se niche chez les personnes à charge virale contrôlée qui présentent un faible nombre de CD4 et dont la majorité présente une activation immunitaire persistante. Ce réservoir persiste grâce à la prolifération homéostatique des cellules T<sub>TM</sub> infectées, un mécanisme qui assure sa stabilité à la fois en termes de taille et de variabilité génétique. Un traitement précoce est associé à la réduction de la taille de ce réservoir. En cas de traitement retardé, dans la mesure où ce réservoir à lymphocytes T<sub>TM</sub> persiste grâce à la prolifération continue – de faible niveau certes – assurée par l'interleukine 7, les traitements antirétroviraux seuls n'auraient pas de prise sur ce compartiment pour le purger totalement des cellules infectées.

## **Quel enseignement tirer de tout cela ?**

Les auteurs proposent des stratégies combinant un traitement antirétroviral à une attaque spécifique du réservoir. Deux pistes sont proposées.

La première ressemble aux stratégies actuelles en oncologie, où la rechute après traitement antitumoral pourrait être liée à l'existence de cellules souches persistantes insensibles à la chimiothérapie classique, mais capables de reconstituer une masse tumorale après prolifération. Pour les réservoirs à VIH, il s'agit de trouver un angle d'attaque contre le renouvellement ou les propriétés possibles de cellules souches des lymphocytes mémoire.

La seconde piste consiste à cibler les événements en aval de la prolifération homéostatique, notamment en bloquant la voie de l'interleukine 7. Il y a encore du chemin à parcourir avant d'arriver à purger les réservoirs par ces stratégies.

Dans l'immédiat, notons qu'il y a de quoi être circonspect quant à la stratégie proposée visant à bloquer les effets de l'interleukine 7 dans la mesure où d'autres chercheurs proposent au contraire d'associer cette interleukine aux traitements antirétroviraux. Nul doute, l'histoire n'est pas terminée et, comme le dit Françoise Barré-Sinoussi, l'effort de recherche fondamentale doit être continué ...

# La prostratine, l'arme de demain ?

**La prostratine est une molécule chimique de la classe des esters de phorbol, mais dénuée d'activité promotrice de tumeur. Des plantes (*Homalanthus nutans*) contenant ce composé sont utilisées par les guérisseurs polynésiens des îles Samoa pour traiter l'hépatite. Une hypothèse récente montre que cet extrait végétal serait susceptible d'activer le VIH latent des réservoirs. Amplifiée par l'usage conjoint d'inhibiteurs de HDAC\* la prostratine pourrait être une premier pas vers la purge du VIH.**

Il est à noter que le mécanisme d'action de la prostratine n'est pas complètement élucidé. Cependant, parmi les interactions moléculaires ayant lieu à l'intérieur de la cellule conduisant à l'expression ou la répression de l'expression des gènes, une voie peut être affectée par ce composé. Il s'agit de la voie de signalisation du facteur nucléaire\* NF-kappa B. La prostratine induit la dégradation d'un inhibiteur de ce facteur, ce qui lui permet de se lier à l'ADN et de moduler l'expression de certains gènes, dont le VIH intégré dans le génome d'une cellule infectée de façon latente. La prostratine est enfin capable de réprimer l'expression du récepteur principal du VIH, la protéine CD4, et du corécepteur appelé CXCR4. Tout cela a été démontré en laboratoire sur des cellules soit immortalisées en culture (ce que l'on appelle des lignées cellulaires), soit des cellules provenant directement de l'organisme (ce que l'on appelle des cultures primaires).

Des travaux publiés\* en juin 2009 par des équipes belges et françaises montrent que la combinaison d'un inhibiteur de HDAC (soit l'acide valproïque, soit un composé appelé SAHA\* ou vorinostat, utilisé comme anticancéreux contre certains types de lymphomes T) et de la prostratine est plus efficace que chaque composé utilisé seul, pour activer la production de VIH par des cellules infectées de façon latente. Cette combinaison permettrait d'activer plus de cellules au total dans les populations traitées que d'augmenter la production de VIH par un petit sous-groupe de cellules répondant aux composés seuls. Ceci est important, si on extrapole à l'effet attendu sur la purge des réservoirs où un maximum de cellules infectées doit être éliminé. Côté mécanisme, un HDACi\* augmente effectivement, et prolonge, l'action de la prostratine sur le facteur NF-kappa B et son inhibiteur.

Afin de se rapprocher de la situation clinique, les chercheurs de cette étude ont utilisé non seulement des lignées cellulaires, mais aussi des cellules prélevées chez des personnes à virémie contrôlée par antirétroviraux. Qu'il s'agisse de cellules mononuclées du sang périphérique – dépourvues de lymphocytes CD8 qui pourraient interférer par leur action virucide – ou bien de lymphocytes CD4 au repos, la synergie d'activation par les traitements combinés a été retrouvée dans bon nombre de cas, plus particulièrement avec le HDACi SAHA par rapport à l'acide valproïque. Cependant, les niveaux d'activation du VIH présentaient de fortes variations en fonction des personnes. Enfin, notons aussi que la prostratine n'amplifie pas les effets toxiques des HDACi observés quand on augmente leurs doses. Tout ceci est encourageant pour de futurs essais cliniques.

Pour l'heure, la prostratine ne fait l'objet d'aucun essai clinique. Cependant, l'AIDS Research Alliance de Californie envisage de commencer un protocole si les négociations avec les habitants des îles Samoa aboutissent pour leur garantir que la production de la prostratine sera par voie naturelle (purification à partir des arbres présents sur les îles Samoa, malgré les faibles rendement et quantités obtenues). Une piste artificielle est cependant envisagée depuis peu, une production par synthèse chimique qui devrait permettre d'obtenir des quantités suffisantes de produit de qualité.

Lire Protocoles XX

Nuclear Factor en anglais

Dans le journal libre d'accès  
Public Library of Science  
(PLoS)  
[www.plosone.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pone.0006093](http://www.plosone.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pone.0006093)

SAHA : abréviation anglaise  
signifiant suberoylanilide  
hydroxamic acid

HDACi pour Histone  
DéACétylases Inhibiteur

Réservoirs

# Rendez-vous

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

## Bilan de santé annuel

La prochaine réunion Qualité de Vie de l'association Action Traitements se tiendra le 17 septembre 2009 de 19h à 21h. Elle portera sur le vieillissement des personnes infectées par le VIH. Les personnes vivant avec le VIH vivent et vieillissent avec le virus et ses traitements. Quels sont les conséquences du vieillissement et les nouveaux enjeux d'une prise en charge prolongée ? Et avec quelle qualité de vie ? Pour répondre à ces questions, la Pr Cécile Goujard et le Dr Martin Duracinsky, infectiologues à l'hôpital du Kremlin Bicêtre seront présents.

Rendez-vous dans les locaux de l'association Action Traitements, 190 boulevard de Charonne 75020 Paris, Métro ligne 2 : Alexandre Dumas ou Philippe Auguste.

## Comment faire tomber les masques

Une journée organisée par l'interassociatif Femmes & VIH, le samedi 3 octobre 2009 à l'Espace Oscar Niemeyer - Place du Colonel Fabien, Paris XIX<sup>ème</sup>. Pour aborder les questions de l'invisibilité et des discriminations à l'encontre des femmes concernées par le VIH, la prochaine rencontre sera organisée de la façon suivante : 12h00 : Accueil, collations et boissons chaudes pour les femmes venant de l'Ile-de-France et de la Province, 14h00 : Ouverture de la rencontre en plénière, ouverte à toutes et à tous, avec une projection de séquences filmées du colloque de 2007 « Femmes et VIH, 1997-2007. Où en sommes-nous 10 ans après ? ».

14h30 : Ateliers de travail réservés aux femmes concernées pour débattre de la question : Qu'est-ce qui doit changer pour que l'on puisse en parler : à son partenaire ? à son entourage professionnel ? à son entourage familial ? au milieu médical ? aux médias ?

17h 30 : Séance plénière ouverte à toutes et à tous, afin de présenter le compte-rendu des ateliers et les perspectives : qu'est-ce qu'on peut/doit changer dans la société pour que la visibilité des femmes séropositives soit possible ?

18h30 : repas organisé par l'association Heshshima et présentation de leurs activités

20h : Cette partie «spectacles» présentera le travail de création de femmes séropositives, au travers de modes d'expressions qu'elles utilisent pour rendre visibles leurs vécus avec la maladie : Film de l'atelier vidéo des rencontres Femmes & VIH de la région PACA ; Théâtre : « Mariez-moi, Docteur ! » par l'Association Marie-Madeleine, et le Théâtre de l'Opprimé ; Chansons par Etty ; Slam « espace de prise de parole citoyenne » par Françoise Mancy.

Date limite d'inscriptions : le 18 septembre 2009

Par mail : [inscription@femmesetvih.org](mailto:inscription@femmesetvih.org)

Par courrier : Adresse pour l'Interassociatif Femmes & VIH -C/ Sida Info Service - Hélène Freundlich - 190, Boulevard de Charonne - 75020 Paris.

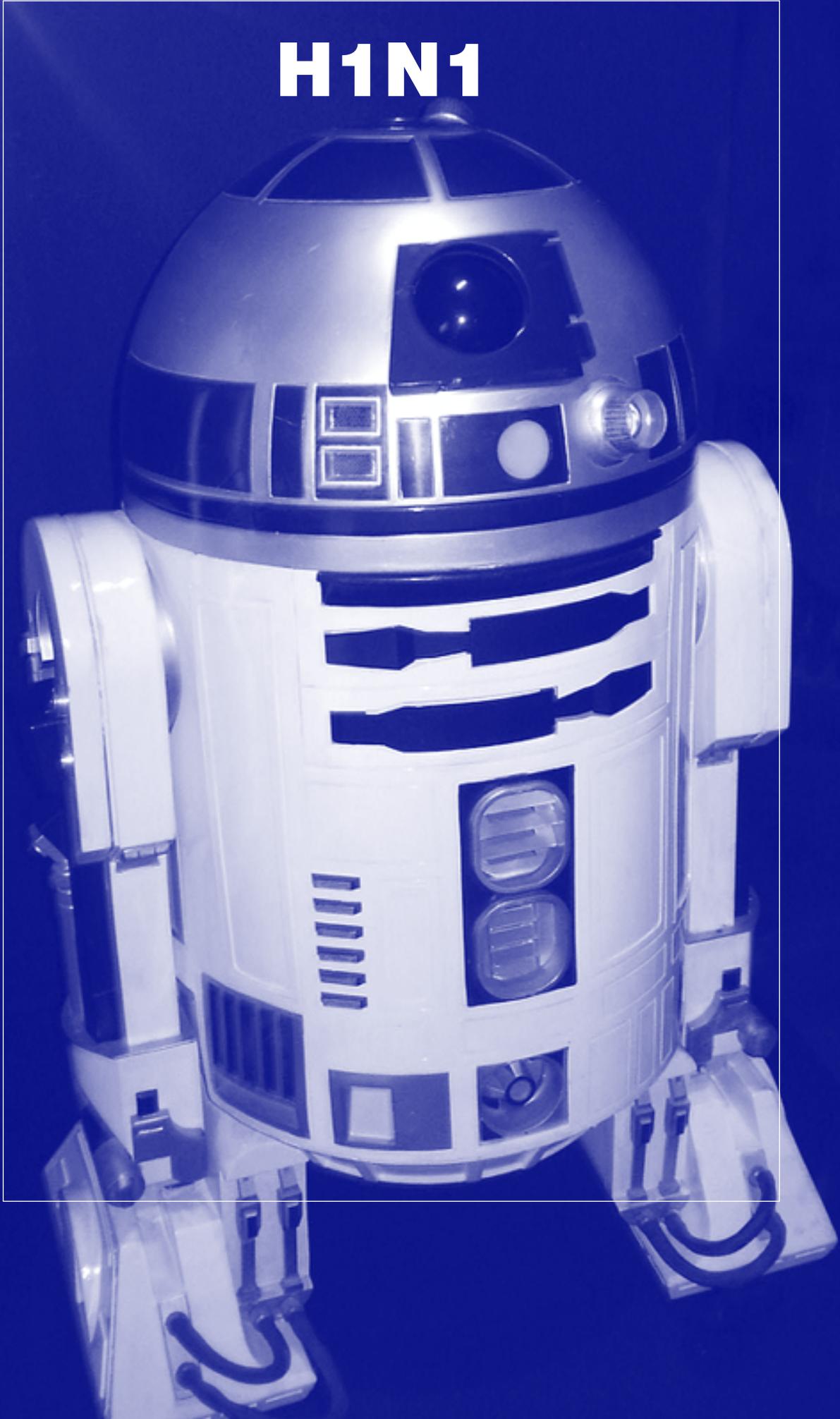
## Calendrier

La commission Traitements & Recherche se réunit tous les 15 jours le mardi à 19h. Vous pouvez nous rejoindre, le travail ne manque pas. Les prochaines réunions se tiendront les 22 septembre, 6 et 20 octobre, 3 et 17 novembre, et 15 décembre. Une permanence téléphonique est assurée tous les matins, de 9h à 13h au 01 49 29 44 82. Vous pouvez aussi nous joindre par mail : [traitements@actupparis.org](mailto:traitements@actupparis.org)

Les prochaines RéPI porteront sur l'AMP, l'éradication, la coordination des soins. Elles se dérouleront au Centre Wallonie-Bruxelles, 46 rue Quincampoix, Paris IV<sup>ème</sup>. Toutes celles passées font l'objet d'un compte-rendu que vous pouvez demander à notre coordinatrice Traitements & Recherche.

Vous pouvez rejoindre l'association chaque jeudi à 19h à l'amphithéâtre des Loges à l'Ecole nationale des Beaux-Arts, 14 rue Bonaparte, dans le VI<sup>ème</sup>.

**H1N1**



# A vos souhaits !

**Les discours politiques et médiatiques consacrés à la grippe A, H1 N1 sont multiples et contradictoires. Face à une information épisodique, tantôt alarmiste, rassurante, banalisante, évasive, il reste à démontrer s'il existe une cohérence derrière cette multiplicité de discours. Encore faut-il pouvoir les décrypter.**

Le traitement médiatique de la grippe A a tendance à nous maintenir dans la confusion. En termes de communication, d'information et de rationalité médicale, le rôle de l'État et des autorités de Santé publique est de répondre aux peurs et incertitudes que la grippe A en tant qu'épidémie peut susciter. Limiter la propagation de l'épidémie c'est aussi coordonner les actions sanitaires et les dispositifs sociaux et mobiliser les acteurs que ceux-ci requièrent.

## Quelles notions historiques

Au XX<sup>e</sup> siècle, on a dénombré cinq épidémies mondiales grippales, trois étant particulièrement graves. En 1918-1919, la pandémie dite de la «grippe espagnole», épidémie dramatique et foudroyante, elle fit de 20 à 50 millions de morts. En cause le virus A H1N1, hautement contagieux et très pathogène. En 1957-58, la «grippe asiatique», moins importante mais très rapide. Le virus A/H2N2 très contagieux provoque la mort de 3 millions de personnes. En 1968-69, la «grippe de Hong-Kong» frappe tardivement l'Europe. Contagieux et moyennement pathogène, le virus A/H3N2 tue 1,5 millions de personnes. En 1948 et 1977, le virus H1N1 a également envahi la planète mais sans accéder au niveau pandémique. En 1977, le virus a touché les personnes de moins de 20 ans, celles qui n'avaient pas la mémoire immunologique de la « grippe asiatique ». En 2009, nous sommes confrontés à deux virus, le virus A H1N1 et le virus A H5N1.

## C'est pas une clé WEP ?

Les virus de la grippe se classent en 3 types A, B et C, qui ont eux-mêmes de nombreux variants. H et N désignent le sous-type de souche du virus, H est utilisé pour Hémagglutinine, N pour Neuraminidase. Ce sont des protéines de surface. Ces chiffres et ces lettres sont une catégorisation, cela n'a pas de rapport avec un niveau de dangerosité. Le nom H1N1 indique que le virus présente à sa surface la combinaison de deux antigènes : l'hémagglutinine de type 1 et la neuraminidase de type 1. A ce jour, 15 H (H1 à H15) et 9 N (N1 à N9) ont été identifiées. Les virus de type B n'infectent que l'homme, les virus de type A peuvent infecter à la fois l'homme et certaines espèces animales (porcs, oiseaux et chevaux, principalement). En général ; le type A cause des infections plus graves chez l'homme, que le type B.

Chez les oiseaux, les sous-types H5 et H7 peuvent être très pathogènes et il arrive qu'un de ces virus soit accidentellement transmis à l'homme, provoquant des infections soit légères, soit très graves. La grippe A/H1N1 est une infection humaine par un virus grippal qui infecte habituellement les porcs, mais, ce n'est pas une grippe porcine. C'est une infection par un virus qui s'est développé chez le porc mais qui maintenant se transmet d'homme à homme.

## Revenons à nos moutons

Des spots sont actuellement diffusés sur les ondes radio et les chaînes télévisées pour nous rappeler les gestes de prévention dits « gestes barrières ». Si cette campagne s'adresse au grand public, il existe cependant des informations que doivent connaître les personnes vivant avec le VIH.

Du fait de l'infection à VIH, la fragilité pulmonaire ne doit pas être ignorée, car on sait que la grippe dure généralement plus longtemps chez les séropositifs. Pour éviter ce stade il existe des moyens de prévention simples, décrits dans la campagne du Ministère de la Santé (se laver les mains régulièrement et pendant plus de 30 secondes,

éviter les contacts proches avec des personnes atteintes par la grippe, se moucher et éternuer dans des mouchoirs jetables, porter un masque). Malgré une situation mondiale en suspend, il est conseillé de se renseigner en cas de déplacement sur la situation locale. Le site de l'OMS\* permet d'en avoir un aperçu.

[www.who.int/csr/disease/swineflu/fr/index.html](http://www.who.int/csr/disease/swineflu/fr/index.html)

## Passez par la case vaccin

Parmi les moyens de prévention largement mis en avant cet été, la question, parfois polémique, du vaccin a occupé le haut du pavé. A l'heure actuelle, le vaccin contre la grippe est encore en fabrication et ne sera probablement disponible qu'en octobre-novembre. L'accès à ce vaccin fait l'objet de multiples déclarations, nous y reviendrons une fois que la mise en place du système établie. Il existe deux autres vaccin qui peuvent être utiles.

Celui de la grippe saisonnière : conçu à partir de virus tué ou inactivé il est sans risque pour les personnes vivant avec le VIH, peu importe le taux CD4, son efficacité étant meilleure avec un taux de CD4 supérieur à 100.

Un autre vaccin existe, il ne cible pas la grippe mais certaines complications qui peuvent en découler. Le vaccin pneumo23® a obtenu son AMM en 1981 pour une indication de prévention des infections à pneumocoques. Ces infections sont souvent associées à la grippe, chez les personnes immunodéprimées. Il est donc intéressant d'en parler avec son médecin, comme le recommande le groupe d'experts 2008 dans son chapitre 6. Ce vaccin consiste en une injection tous les 3 ans.

## Des symptômes aux traitements

Si malgré ces procédés, le virus de la grippe arrive à prendre le pas sur votre défense immunitaire, vous le saurez très vite : fièvre, fatigue, douleurs musculaires et articulaires, parfois mais pas systématiquement se rajoute une toux. Des complications bactériennes et/ ou infectieuses virales, souvent pulmonaires, peuvent aggraver le tableau et nécessitent souvent une hospitalisation.

Des traitements existent, principalement deux : le oseltamivir (Tamiflu®) et le zanimivir (Relenza®). Tous les deux sont des antiviraux, utilisés comme traitement de la grippe, le premier inhibe les enzymes neuraminases (glycoprotéines de surface) du virus, le deuxième inhibe les neuraminidases (enzymes de surface). Plus ils sont pris tôt, plus ils peuvent amoindrir les symptômes. Les interactions sont encore peu documentées, on sait quand même qu'associé à un inhibiteur de protéase booster par Norvir®, le Tamiflu® peut provoquer des effets neurologiques et associé à certains inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse\* chez des personnes présentant des problème rénaux, il peut les aggraver.

Emtriva®, Epivir®, Viréad®

## Incohérences ?

Reste à savoir si on est porteur de la grippe, ou si ces maux de tête et éternuements ne sont que les signes d'une belle rhinopharyngite. Comment faire ? Les témoignages reçus\* cet été indiquent que le système de dépistage prévu est très loin d'être opérationnel, c'est à se demander comment sont comptabilisés les malades et que recouvre les termes « cas confirmés », « cas probables » utilisés par l'INVS ? Qu'entend t-on par cas confirmés ? Les cas confirmés le sont par un prélèvement ? Les diagnostics effectués par un médecin de ville ? Les deux ? Rien ne l'indique. Interrogée, l'INVS ne nous a apporté aucune réponse claire et satisfaisante.

Le médecin traitant peut établir un diagnostic clinique d'un cas de grippe A, même si les symptômes sont variables d'un individu à l'autre. Pour une confirmation, un prélèvement nasal doit alors être envoyé au laboratoire afin de trouver l'ARN du virus. Toute la difficulté réside dans le fait de trouver un laboratoire au courant de cette procédure. Dans cette recherche on nous a souvent objecté que les prélèvements étaient réservés aux personnes présentant des complications. Mais comment affiner un diagnostic de grippe sans ce prélèvement ? Ce système rend difficilement crédible les chiffres donnés par l'INVS.

Avec une politique de dépistage aussi mal adaptée, des estimations douteuses, une information contradictoire, simpliste, on ne peut que s'inquiéter de ce qui arriverait cet hiver si l'épidémie prend une tournure plus virulente. Nous sommes pour le moment les témoins obligés d'un grand dysfonctionnement.

[www.actupparis.org/article3786.html](http://www.actupparis.org/article3786.html)

Traitements	Classe	Effets indésirables les plus fréquents	Associations contre-indiquées	Recommandations et commentaires
<b>AGENERASE®</b> (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.	Terféfadine, astémizole, dérivés de l'ergot de seigle, cisapride, pimozi, triazolam, diazépam, flurazépam, midazolam, rifampicine, millepertuis.	- Surveiller les fonctions hépatiques et rénales ainsi que glycémie et lipides sanguins. - À prendre au cours du repas. - Association avec ritonavir préférable pour augmenter l'efficacité.
<b>APTIVUS®</b> (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.
<b>ATRIPLA®</b> (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.
<b>CELSENTRI®</b> (MVC/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.
<b>COMBIVIR®</b> (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 inexplicable, 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.
<b>CRIVAN®</b> (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, terféfadine, ethinyloestradiol.	- 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. À éviter à l'initiation d'un traitement.
<b>EMTRIVA®</b> (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.
<b>EPIVIR®</b> (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.
<b>FUZEON®</b> (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.
<b>INTELENCE®</b> (TMC 125/éfavirenz) 2 comprimés, 2 fois/jour Tibotec - AMM du 26/06/08	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.
<b>INVIRASE®</b> (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, terféfadine.	- 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.
<b>ISENTRESS®</b> (MK 0518/raltegravir) 1 comprimé, 2 fois/jour MSD - 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.
<b>KALETRA®</b> (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, terféfadine, 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®.
<b>KIVEXA®</b> (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 <sup>ers</sup> 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
<b>NORVIR®</b> (RTV/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, terféndine, pimozone, 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.
<b>PREZISTA®</b> (TMC 114/darunavir) 2 comprimés, 2 fois/jour Tibotec - AMM 21/02/07	INHIBITEUR DE LA PROTÉASE	• Maux de tête • Nausées • Diarrhées.	Terféndine, 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.
<b>RESCRIPTOR®</b> (DLV/delavirdine) 2 comprimés, 3 fois/jour Agouron - ATU nominative	INHIBITEUR NON NUCLÉOSIDIQUE DE LA TRANSCRIPTASE INVERSE	• Risque d'allergie : éruption cutanée sévère (rash) • Troubles digestifs en début de traitement.	Rifampicine, rifabutine, astémizol, cisapride, dihydro-érgotamine, ergotamine, terféndine, carbamazépine, phénytoïne, phénobarbital.	- Surveiller l'apparition d'éruption cutanée sévère (rash). - Surveillance régulière des fonctions hépatiques et rénales par bilans sanguins.
<b>RETROVIR®</b> (AZT/zidovudine) 1 comprimé, 2 fois/jour GSK - AMM du 13/03/87	INHIBITEUR NUCLÉOSIDIQUE DE LA TRANSCRIPTASE INVERSE	• Anémie (baisse des globules rouges) • Leucopénie et neutropénie (baisse des globules blancs dont neutrophiles) • Maux de tête • Fatigue • Chez les nouveaux-nés risque de cytopathies mitochondriales si la mère a reçu AZT+3TC.	Stavudine, ribavirine.	- Suivi sanguin pour surveiller l'apparition éventuelle d'anémie ou de neutropénie.
<b>REYATAZ®</b> (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.
<b>SUSTIVA®</b> (EFV/éfavirenz) 1 comprimé/jour BMS - AMM du 28/05/99	INHIBITEUR NON NUCLÉOSIDIQUE DE LA TRANSCRIPTASE INVERSE	• Sensations d'ébriété, vertiges, cauchemars, hallucinations • Hypercholestérolémie • Troubles du comportement et de l'humeur • Eruption cutanée parfois sévère (rash).	Saquinavir, astémizol, cisapride, midazolam, terféndine, 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.
<b>TELZIR®</b> (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.
<b>TRIZIVIR®</b> (RETROVIR®+EPIVIR®+ZIAGEN®) 1 comprimé, 2 fois/jour GSK - AMM du 28/12/00	INHIBITEUR NUCLÉOSIDIQUE DE LA TRANSCRIPTASE INVERSE	• Allergie grave: hypersensibilité à l'abacavir (voir Ziagen®) pouvant entraîner l'arrêt du traitement • Effets indésirables de zidovudine (voir Rétrovir®), de lamivudine (voir EpiVir®) et d'abacavir (voir Ziagen®).	Stavudine, alcool, emtricitabine, ribavirine, zalcitabine, ne pas 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.
<b>TRUVADA®</b> (EMTRIVA® + VIREAD®) 1 comprimé/jour Gilead - AMM du 21/02/05	NUCLÉOSIDE ET NUCLÉOTIDE	• Troubles digestifs (vomissements, nausées, diarrhées, flatulences) • Fatigue • Diminution du phosphate sanguin • Maux de tête, vertiges • Insuffisance rénale • Risque d'acidose lactique • Possibilité d'éruption cutanée • Coloration de la paume des mains.	didanosine, antibiotiques de la famille des aminosides, foscarnet sodique, 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.
<b>VIDEX®</b> (ddI/didanosine) 1 gélule/jour BMS - AMM du 05/05/92	INHIBITEUR NUCLÉOSIDIQUE DE LA TRANSCRIPTASE INVERSE	• Troubles digestifs • Troubles hépatiques et risques de pancréatite aiguë en association avec Zérit® (arrêt immédiat) • Neuropathies périphériques (fourmillements et diminution de la sensibilité au niveau des pieds et des mains).	Ganciclovir, stavudine, ténofovir, zalcitabine.	- Vigilance sur l'apparition de neuropathies périphériques. - 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.
<b>VIRACEPT®</b> (NFV/nelfinavir) 3 comprimés, 3 fois/jour Roche - AMM du 22/01/98	INHIBITEUR DE LA PROTÉASE	• Diarrhées, parfois importantes • Lipodystrophie • Hyperglycémie • Hypertriglycéridémie • Hypercholestérolémie.	Rifampicine, astémizole, cisapride, dérivés de l'ergot de seigle, terféndine.	- À prendre absolument durant le repas. - En cas de diarrhées persistantes, demander l'avis de votre médecin.
<b>VIRAMUNE®</b> (NVP/nevirapine) 1 comprimé/jour sur 14 jours ; puis 2/jour Boehringer - AMM du 05/02/98	INHIBITEUR NON NUCLÉOSIDIQUE DE LA TRANSCRIPTASE INVERSE	• Risque d'allergie: fièvre, éruption cutanée sévère (rash) • Atteintes hépatiques graves.	Saquinavir, ketoconazole, éthynil-oestradiol, rifampicine, efavirenz, ne pas 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.
<b>VIREAD®</b> (TDF/tenofovir) 1 comprimé/jour Gilead - AMM du 05/02/02	INHIBITEUR NUCLÉOTIDIQUE DE LA TRANSCRIPTASE INVERSE	• Troubles digestifs (vomissements, nausées, diarrhées, flatulences) • Diminution du phosphate sanguin • Insuffisance rénale.	zalcitabine, didanosine, antibiotiques de la famille des aminosides, foscarnet sodique, 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.
<b>ZERIT®</b> (d4T/stavudine) 1 gélule, 2 fois/jour BMS - AMM du 08/05/96	INHIBITEUR NUCLÉOSIDIQUE DE LA TRANSCRIPTASE INVERSE	• Toxicité hépatique et pancréatique • Neuropathies périphériques • Troubles métaboliques: diabète, lipodystrophie, etc.	Didanosine, zidovudine, zalcitabine, doxorubicine.	- Vigilance sur l'apparition de neuropathies périphériques. - Risque de pancréatite, surtout en cas de consommation d'alcool. - Risque majoré de lipodystrophie.
<b>ZIAGEN®</b> (ABC/abacavir) 1 comprimé, 2 fois/jour GSK - AMM du 08/07/99	INHIBITEUR NUCLÉOSIDIQUE DE LA TRANSCRIPTASE INVERSE	• Fatigue • Troubles digestifs • Risque d'allergie grave surtout les 1 <sup>ers</sup> 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.**