

# protocoles

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

## L'angle mort de la co-infection

Nous demandons depuis des mois un accès d'urgence pour les personnes co-infectées aux deux nouvelles molécules anti-VHC, boceprevir et telaprevir, via la recherche publique (essais de l'ANRS) et via une Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) nominative protocolisée de l'Afssaps (Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé).

**Inertie.** Annoncés par l'ANRS dès janvier, ces deux essais n'ont été mis en place qu'en avril. Pourquoi un tel retard ? Pourquoi l'ANRS n'a-t-elle pas communiqué sur les raisons de ce retard ?

**Promesses non tenues, dossiers en attente.** Quand l'Afssaps va-t-elle se décider à mettre en place les ATU ? Quand va-t-elle communiquer auprès des médecins susceptibles de prescrire ces molécules ? Derrière les dossiers d'ATU, il y a des personnes qui ont un besoin thérapeutique URGENT. Pour ne pas dire vital.

**Honte aux labos.** Boehringer, Janssen, Schering, Roche, Gilead, Pfizer, BMS : tous ces labos développent des nouvelles molécules anti-VHC, en phase II ou phase III. Mais l'inclusion des personnes co-infectées dans ces essais est proche du néant. Pourtant, il est plus qu'urgent d'avoir des données pour les personnes co-infectées. Tout comme il est vital pour les personnes en échec thérapeutique d'avoir accès à des nouvelles molécules prometteuses. Nous sommes particulièrement choqués par l'attitude du laboratoire Boehringer, qui développe un traitement sans interféron - tournant tant attendu par les personnes atteintes par l'hépatite C - sans inclure les personnes co-infectées dans l'essai correspondant. Quand va-t-il les prendre en compte ?

**Perte de vies, perte de temps.** Que faudra-t-il pour que les laboratoires et les institutions agissent face à l'urgence des impasses thérapeutiques dans lesquelles se trouvent les personnes co-infectées ? Les inclure dans les essais, c'est la réponse que doit apporter la recherche - tant publique que privée - à la première cause de mortalité des séropositifs : la co-infection VIH/VHC.

**La situation est claire, les enjeux cernés, les poings serrés.**

[www.actupparis.org/article4539.html](http://www.actupparis.org/article4539.html)

mai 2011

### ESSAIS CLINIQUES

**HIV Chest : VIH & tabac  
PENTA 18 : essai pédiatrique  
essais VIH/VHC : blackout**

### DESIGN DES ESSAIS

**le principe d'incertitude  
dans les essais**

### UNE BRIQUE POUR COMPRENDRE

**la pharmacovigilance  
les PREPs**

### INTERVIEW

**Christine Rouzioux :  
Visconti recrute toujours  
Hervé a participé  
à l'essai Monoï**

**DIRECTEUR DE PUBLICATION**  
Pierre Chappard

**SR & MAQUETTE**  
Eric Marty

**ICONO**  
Rachel Easterman-Ulmann

**CONTACTER LA RÉDACTION**  
[publications@actupparis.org](mailto:publications@actupparis.org)

**ONT PARTICIPÉ À CE NUMÉRO**  
Hugues Fischer, Catherine Kapusta-Palmer, Maryvonne Molina, Sibylla Péron, Médéric Pouyé, Gordon Tucker, Claire Vannier

**ABONNEMENT & DIFFUSION**  
[diffusion@actupparis.org](mailto:diffusion@actupparis.org)

**PROTOCOLES**  
est réalisé par la commission Traitements & Recherche (TR) d'Act Up-Paris

La reproduction des articles est autorisée à condition d'en citer la source : Protocoles, le bulletin d'Act Up-Paris

**NOUS REJOINDRE**  
01 49 29 44 82  
[traitements@actupparis.org](mailto:traitements@actupparis.org)  
réunion de la commission TR  
1 mercredi sur 2 à 19h  
au local d'Act Up-Paris

**ISSN 1284-2931**  
Dépôt légal à parution

**AVEC LE SOUTIEN DE**  
Sidaction, le Secrétariat  
d'Etat à la Santé et l'ANRS

**IMPRIMEUR**  
Expressions II  
10bis rue Bisson  
75020 Paris

**TIRAGE 20 000**  
exemplaires

**ACT UP  
PARIS**

# sommaire

03	essais cliniques
06	et toujours : Visconti
10	design des essais : l'incertitude
11	interview : Monoï
13	la pharmacovigilance, épisode 1
15	l'utilisation des ARV en prévention
19	en bref
21	agenda

## essais cliniques, mode d'emploi

### Les lieux

Nous indiquons pour chaque essai clinique les coordonnées de l'investigateur/trice principalE. **La liste des différents centres qui recrutent peut vous être communiquée au 01 49 29 44 82, le lundi, mardi, jeudi et vendredi de 14h à 18h.**

### Au préalable

La loi oblige les investigateurs/trices des essais à vous fournir une note d'information ainsi qu'un formulaire de consentement éclairé que vous devez obligatoirement signer avant de participer à un essai. Vous pouvez l'emporter avec vous et prendre le temps qu'il faut avant de le signer. Il est possible de demander conseil auprès d'unE autre médecin, de votre entourage ou d'une association. Il est important de bien réfléchir avant d'entrer dans un essai. N'hésitez pas à poser toutes vos questions à votre médecin ou à l'investigateur/trice, ne laissez subsister aucun doute, votre décision n'en sera que mieux éclairée. Quelques points notamment doivent être éclaircis. L'essai prévoit-il des actes invasifs (prélèvement, biopsie, ponction lombaire, etc.) ? Ces actes peuvent prendre du temps, provoquer des douleurs ou être éprouvants. Mieux vaut en être avertiE 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 prévenuE au préalable ? Il est important de le savoir afin de pouvoir vous restaurer avant. En cas d'effets indésirables dus à l'essai (actes, examens ou traitements), des traitements sont-ils prévus ? Une panoplie de médicaments anti-effets indésirables existe (douleur, nausées, diarrhées, etc.), vous pouvez l'exiger.

### Adhésion au traitement

Il est important que vous demandiez à votre médecin quels sont les effets indésirables 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.

### Résultats complets

Les résultats de l'essai auquel vous aurez participé devront vous être communiqués par les investigateurs/trices. 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'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) correspond à des essais comparatifs pour évaluer au mieux les effets indésirables, c'est la **phase III**. Chacune de ces phases s'enchaînent les unes aux autres avant que le produit ne soit commercialisé. Mais l'**Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU)** permet aux malades d'avoir un accès précoce au médicament. Une **ATU nominative** est demandée par unE clinicienNE pour unE patientE. L'**ATU de cohorte** est donnée à un groupe de patientEs qui répondent aux critères d'un protocole.

### 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).

# HIV CHEST

## ANRS EP48 (RECHERCHE PUBLIQUE)

**Enquête prospective, non comparative, multicentrique, de faisabilité du diagnostic précoce des cancers broncho-pulmonaires par tomодensitométrie thoracique faible dose sans injection de produit de contraste chez les personnes vivant avec le VIH et tabagisme chronique.**

### Qui peut participer à cette étude ?

450 personnes de plus de 40 ans vivant avec le VIH, ayant un nadir\* de CD4 inférieur à 350/μl, un taux de CD4 supérieur à 100 cellules/μl à l'inclusion et exposées à un tabagisme chronique, actif ou sevré depuis moins de 3 ans.

### Quel est l'objectif de l'étude ?

Il s'agit d'estimer la prévalence des cancers du poumons diagnostiqués par tomодensitométrie thoracique (scanner du thorax) à faible dose et sans injection de produit de contraste dans une population vivant avec le VIH et exposée à un tabagisme chronique. L'essai permettra d'évaluer les types de cancers broncho-pulmonaires découverts, d'en préciser le stade de découverte pour les cancers à petites cellules, de décrire les facteurs de risque associés à la survenue des cancers broncho-pulmonaires, si le nombre de cancers diagnostiqués le permet, et d'évaluer le nombre de fibroscopies, ponctions et actes chirurgicaux réalisés en raison de la découverte d'un nodule\* sur le scanner, ainsi que les éventuelles complications de ces procédures.

### Comment se déroule l'étude ?

Les participantEs à cette étude pourront être suiviEs pendant 26 mois. L'inclusion se fait sur 9 mois et sera suivie pendant deux ans en cas de découverte de nodule d'examens radiologiques. Le diagnostic se fera par des examens composés notamment d'un scanner thoracique faible dose, multibarrette et sans injection de produit de contraste\*.

### Qui contacter pour rentrer dans cette étude ?

**Investigateur coordonnateur :**

Dr Alain Makinson, IRD Montpellier, 04 67 41 62 97

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

\* un nodule est une formation anormale, arrondie, palpable dans ou sous la peau, bénigne ou maligne

\* Le scanner ou tomодensitométrie est l'examen d'imagerie de référence pour la plupart des pathologies thoraciques. Il a bénéficié de progrès technologiques extrêmement rapides ces dernières années avec l'apparition des scanners multibarrette (ou multidétecteur ou multicoupe).

## notre avis

Toutes les études épidémiologiques montrent que les cancers du poumon sont la première cause de mortalité des cancers non classant sida chez les personnes vivant avec le VIH : le risque pour ces personnes est 2,6 fois plus important que dans la population générale. Approfondir les connaissances sur ce sujet est donc primordial.

Si le dépistage et la prise en charge sont souvent trop tardifs, les résultats en termes de survie sont meilleurs en cas de détection précoce.

La participation à cette étude peut aider à mieux appréhender ce véritable problème pour les personnes vivant avec le VIH, et surtout de donner une idée de la prévalence des cancers du poumons dans cette population. Si cela peut apporter un bénéfice en termes de dépistage, les personnes suivies dans le cadre de cette étude pourront, en cas de découverte de nodule, être orientées vers une autre équipe pour une prise en charge précoce.

Permanence d'Act Up-Paris :  
lundi, mardi, jeudi et vendredi  
de 14h à 18h : 01 49 29 44 82  
traitements@actupparis.org

# PENTA 18

## ESSAI PÉDIATRIQUE

### ANRS 150 (RECHERCHE PUBLIQUE)

\* Antirétroviral, inhibiteur de la protéase du VIH. Le symbole "/r" est utilisé pour indiquer que chaque gélule comporte, en plus du lopinavir, une petite quantité de ritonavir, afin d'en améliorer l'efficacité. Il est commercialisé sous le nom de Kaletra®, et sous le nom Aluvia® dans les pays du Sud.

**Essai de phase II/III, prospectif, multicentrique, de pharmacocinétique, de sécurité et d'efficacité de la prise de lopinavir/r\* comprimé en 1 et 2 fois/jour chez des enfants vivant avec le VIH-1 et déjà sous lopinavir / ritonavir.**

#### **Qui peut participer à cette étude ?**

20 enfants de moins de 18 ans en France (160 pour les 14 autres pays participant) vivant avec le VIH, ayant une charge virale inférieure à 50 copies/mL depuis au moins 24 semaines, avec un poids supérieur à 15 kilos et en mesure d'avaler des comprimés. Les enfants doivent également être sous un régime antirétroviral comprenant du lopinavir/r depuis au moins 24 semaines.

#### **Quel est l'objectif de l'étude ?**

L'objectif principal est d'évaluer les effets d'une prise quotidienne de lopinavir/r comprimé (Kaletra®) en comparaison avec une prise deux fois par jour chez des enfants ayant une charge virale contrôlée et déjà sous lopinavir/r. Cet essai vise aussi à valider la posologie des comprimés pédiatriques (100 mg de lopinavir et 25 mg de ritonavir) adaptés au poids corporel, en les comparant avec les données des capsules molles et la solution buvable.

#### **Comment se déroule l'étude ?**

Les enfants participants seront randomisés en deux groupes :

- groupe I : poursuite du régime thérapeutique avec lopinavir/r pris en 2 fois par jour
- groupe II : modification dans le régime thérapeutique de la posologie du lopinavir/r passant en une prise quotidienne.

Les résultats seront analysés selon 3 groupes distincts liés au poids (de 15 à 25 kilos, de 25 à 35 kilos et au-delà de 35 kilos).

La participation pour chaque enfant est de 48 semaines, mais tous seront suivis jusqu'à la fin du suivi du dernier enfant inclus. Des questionnaires seront à remplir par l'enfant et sa famille sur l'acceptabilité et l'observance ressenties.

#### **Qui contacter pour rentrer dans cette étude ?**

**Investigateur/coordonnateur :**

Albert Faye, Hôpital Robert Debré, Paris 19e / 01 40 03 53 61

## **notre avis**

Quand on sait le poids que représentent pour des adultes la prise quotidienne de traitements et les difficultés d'observance sur la durée, on imagine bien l'allègement que la réduction du nombre de prises peut apporter aux enfants.

Mais par manque d'études, on sait peu de chose sur la pharmacocinétique sur les enfants. Avant de proposer une nouvelle posologie d'un traitement pour diminuer les contraintes, encore faut-il s'assurer que l'efficacité du traitement persiste. C'est le but de cet essai.

Permanence d'Act Up-Paris :  
lundi, mardi, jeudi et vendredi  
de 14h à 18h : 01 49 29 44 82  
traitements@actupparis.org

# CO-INFECTION VIH/VHC où sont les essais ?

## Bilan sur l'inclusion des personnes co-infectées dans les essais sur les traitements anti-VHC en cours de recrutement

Vous auriez dû lire ici des fiches essais sur des molécules anti-VHC pour les personnes co-infectées VIH/VHC\*. Mais l'industrie pharmaceutique refuse encore de mener de tels essais : rien en phase I ou II, trop peu pour la phase III (hors boceprevir et telaprevir, voir édito).

Parce que les labos refusent d'adapter leur politique de recherche et de développement à la gravité de la situation, parce qu'ils refusent toute transparence (le laboratoire Boringher a par exemple fait une communication grand public sur l'association BI 201335 + BI 207127 sans PegIFN, mais ne répond pas à nos questions sur l'inclusion des co-infectés), ils empêchent les co-infectés d'avoir accès à des molécules susceptibles d'améliorer leur état de santé et de sauver leur vie.

**Voici un résumé de la recherche menée actuellement par les labos en France concernant les molécules anti-VHC**, essais pour lesquels nous n'arrivons pas à obtenir les informations suivantes :

- l'essai est-il passé en phase III ?
- a-t-il recruté en phase II des personnes co-infectées ? en recrutera-t-il en phase III ?
- des sous-études pour les personnes co-infectées sont-elles prévues ? / y en a-t-il eu, qui n'ont pas été rendues publiques ?

## Essai en phase II & III

- **Boehringer Ingelheim : association BI 201335 + BI 207127 sans PegIFN**

L'un des centres investigateur de Montpellier nous a indiqué que les inclusions en phase II étaient terminées. Nous sommes en attente de confirmation par le laboratoire, mais il semble qu'il n'y ait aucune personne co-infectée incluse dans cet essai. Et qu'aucune inclusion de personnes co-infectées ne soit prévue pour la phase III.

- **Janssen : inhibiteur de protéase TMC 435 350**

Pour cet essai, Janssen est lié avec Médivir. Il n'y a pas eu de personnes co-infectées incluses en phase II, qui est terminée. Si des études sur la co-infection ont été menées, elles n'ont pas été rendues publiques. Pour la phase III, possibilité d'une sous-étude sur la co-infection.

- **Schering/Merck : inhibiteur de protéase MK7009 & inhibiteur de polymérase MK3281**

Aucune réponse début mai.

- **Roche : inhibiteur de protéase R7227 & inhibiteur de polymérase R7128**

Pas de personnes co-infectées incluses en phase II ; pour la phase III, il serait trop tôt pour nous répondre (en discussion avec la maison-mère) !

- **Gilead : inhibiteur de polymérase GS 9190 & inhibiteur caspase GS 9450**

Aucune réponse début mai.

- **Pfizer : inhibiteur de polymérase filibuvir**

Aucune réponse début mai.

- **BMS : inhibiteur de la NS5A 790052**

Aucune réponse début mai.

**D'autres laboratoires vont être contactés**, car concernés par des phases II sur des antiviraux VHC : Anadys, Idenix, Virochempharma, Biolex, Scynexis, Debiopharm, Romark.

## Essais en phase I

Pour mémoire, aucune inclusion concernant les essais sur ces molécules :

- **Achillion : inhibiteur de la protéase 0141625**
- **Gilead : inhibiteur de la protéase GS9256**
- **Vertex : inhibiteur de polymérase VX 222**
- **Pharmaset : inhibiteur de polymérase PSI 7851**
- **Abbott : inhibiteurs de polymérase ABT 333 & ABT 072**
- **Zymogenetics : Interferon lambda.**

\* co-infection VIH/VHC  
il y a dans le monde plus de 170 millions de personnes infectées par le VHC.

35% des personnes vivant avec le VIH ont aussi le VHC et seulement 25% d'entre elles répondent aux traitements actuellement disponibles contre l'hépatite.

Les hépatites sont la première cause de mortalité chez les personnes vivant avec le VIH.

# retour sur l'étude VISCONTI

L'essai VISCONTI, débuté en 2008, qui étudie des personnes traitées dès la primo-infection ayant arrêté leur traitement, continue de recruter. Entretien avec Christine Rouzioux, instigatrice de cette étude.

**VISCONTI est un projet « d'explorations virologiques et immunologiques des personnes en contrôle du VIH après arrêt de traitement ». C'est-à-dire ?**

**Christine Rouzioux :** Les patients VISCONTI sont des patients qui ont reçu des traitements dès la primo-infection pendant plusieurs années (3 ans en moyenne), puis qui ont interrompu leur traitement. Plusieurs années après cette interruption (dont certains, plus de 7 ans) la charge virale est restée indétectable et le niveau de T4 élevé sans aucune reprise des traitements.

Ces patients présentent donc un contrôle virologique à long terme. Ils correspondent à ce qui est actuellement appelé *a functional cure*.

Ils ne sont pas des *Elite controllers\**, puisque qu'ils avaient en primo-infection un taux de virus élevé et des symptômes, pour la plupart.

Ils n'ont pas de marqueurs génétiques protecteurs de type HLA B27, HLA B57.

De plus ils présentent une caractéristique importante : le niveau de réservoirs VIH est maintenu à un niveau particulièrement bas, similaire à celui des *Elite controllers*.

L'enjeu des recherches est de mettre en évidence le ou les mécanismes participant à ce contrôle virologique, mécanismes qui semblent différents de ceux en train d'être étudiés chez les sujets *Elite controllers*.

Les questions posées sont aussi les suivantes : quelles sont les fonctions immunitaires qui ont été protégées par le traitement précoce ? est-ce que ce phénomène peut être reproduit ? dans quelles conditions ?

**Quels enjeux de recherche soulève cette étude ?**

Ces observations sont pour le moment rares (nous avons la plus grande série de 14 patients à ce jour).

La rareté vient du fait que plus aucune interruption thérapeutique n'est recommandée actuellement.

Les enjeux sont importants, il est nécessaire de savoir si certains autres patients pourraient bénéficier de telles interruptions et éviter des traitements pendant des périodes aussi longues. Connaître les mécanismes du contrôle virologique permettra de mieux comprendre la physiopathologie de l'infection. De mieux comprendre les réponses immunitaires préservées chez ces sujets.

**Vers quelles stratégies thérapeutiques cette étude nous oriente-t-elle ? Quels en seraient les avantages, les inconvénients ?**

Cette étude renforce l'intérêt du traitement très précoce (aucun cas observé chez des patients traités en phase chronique)

**L'étude a commencé en 2008. Combien de participants l'étude compte-t-elle actuellement ?**

14 patients sont inclus actuellement et le bouche à oreille rapporte de nouvelles inclusions régulièrement, car ces cas très atypiques sont le plus souvent très favorables à participer à une étude de recherche qui pourrait faire avancer les choses.

**Peut-on encore participer à cette étude ? si oui comment ?**

Les inclusions sont toujours ouvertes. Il est important d'essayer de connaître l'exhaustivité de ces cas si particuliers.

C'est le clinicien qui suit le patient qui peut proposer de participer à cette étude physiopathologique et demander le protocole de l'étude ainsi que des conseils cliniques au Dr Laurent Hocqueloux, clinicien référent de cette étude ou au Pr Christine Rouzioux, investigateur de cette étude :

laurent.hocqueloux@chr-orleans.fr  
christine.rouzioux@nck.aphp.fr

\* elite contrôler ou contrôleurs du VIH : séropositifs au VIH qui ne développent pas le sida et dont l'organisme parvient spontanément et durablement à contrôler la réplication virale, maintenant le virus indétectable ou presque dans le plasma (jusqu'à moins de 50 copies d'ARN viral /ml).

\* HLA : Human leucocyte antigen. Ensemble des systèmes antigéniques portés par les leucocytes, dont le principal est constitué par les antigènes HLA présents sur toutes les cellules de l'organisme.

# le principe d'incertitude dans les essais cliniques

**Selon certainEs investigateurs-trices, un des fondements sur lesquels repose l'essai clinique idéal est le principe éthique dit d'incertitude ou d'équilibre. Celui-ci suppose l'incertitude préalable sur les mérites respectifs des traitements comparés proposés dans l'essai. De quoi s'agit-il exactement ? Est-il facile de le respecter dans la pratique ?**

Lors de la dernière CROI\*, une nouvelle session est apparue sous forme d'atelier. Il s'agissait de faire le point sur le design des essais thérapeutiques. Pour débiter cette session, la parole était donnée à William Burman, professeur de médecine et directeur médical de la clinique des maladies infectieuses à Denver, Colorado. Il s'est penché, selon ses propres mots, sur la quête du « sacré Graal » dans les essais thérapeutiques. En d'autres termes, qu'est-ce qu'un essai idéal ? La réponse à cette question l'a amené à invoquer le principe d'incertitude en clinique. La première partie de cet article s'attache à préciser ce principe. Au cours de sa présentation à la CROI, l'orateur a illustré ses propos avec la problématique du meilleur moment pour débiter un traitement antirétroviral. Nous reprenons, en seconde partie, ses exemples qui restent d'actualité, qu'il s'agisse de statuer sur le meilleur moment – à quel niveau de CD4 ? – pour débiter un traitement lors de la mono-infection par le VIH ou en cas de co-infection VIH et tuberculose.

## 1ère partie le principe d'incertitude et l'essai idéal

S'il n'y a pas d'essai "pas cher", rappelle William Burman, de même, il n'y a pas d'essai clinique "rapide". Ils peuvent même durer jusqu'à 5-10 ans pour des essais d'envergure. L'intervenant attire aussi l'attention sur le fait que la question qui est posée doit être "durable". En effet, à cause de la durée de l'essai envisagé, lorsque les résultats seront disponibles, il est possible que la question ne soit plus d'actualité, voire controversée. Nous verrons dans les exemples présentés en seconde partie que le facteur temps joue effectivement un rôle sur la durabilité de la question, mais aussi sur ce fameux principe d'incertitude.

### Le principe d'équilibre ou d'incertitude dans un essai clinique

**Définition initiale.** Ce principe a été défini au départ par le fait que la personne investigatrice de l'essai n'a pas de préférence pour un des traitements comparés proposés. En particulier, si elle découvre que l'un des traitements est préférable, l'éthique dicte qu'elle doit le proposer. En effet, pour nous, en tant que malade, avant d'accepter de participer à un essai nous voulons avoir des garanties que, d'une part, nous n'allons pas encourir intentionnellement des mauvais traitements et que, d'autre part, nous aurons le plus de chance de recevoir le meilleur traitement possible. Le principe d'incertitude quant au meilleur des traitements proposés dans l'essai est supposé garantir cela.

**Un peu de vocabulaire.** Il y a en fait des subtilités et tout un vocabulaire autour de ce principe. Les anglo-saxonNEs utilisent le terme générique d'équipose qu'ils déclinent selon les personnes qui sont dans l'incertitude. Ainsi, s'il s'agit de la personne investigatrice de l'essai qui est dans l'incertitude pour conseiller le nouveau traitement à évaluer ou le traitement standard, on est dans l'équipose théorique. S'il s'agit du/de la malade, on parlera de principe d'indifférence. Quand les deux sont concernéEs, le principe devient d'incertitude. Le terme d'équipose clinique est utilisé par contre quand il s'agit de la communauté des personnes praticiennes expertes qui n'ont pas de préférence affichée. Enfin, l'équipose communautaire désigne celle associée aux malades, associations de malades et au "grand public". Pour simplifier, nous conserverons le terme plus explicite de principe d'incertitude de façon générique.

\* CROI : conférence internationale sur les rétrovirus et les infections opportunistes qui s'est déroulée fin février – début mars à Boston

**Principe d'incertitude et randomisation.** Le principe d'incertitude est considéré comme critique pour permettre l'inclusion dans les essais, tout particulièrement ceux randomisés. Un essai est randomisé quand il inclut un tirage au sort des personnes recrutées, de telle sorte que l'essai comprend deux ou plusieurs groupes de personnes compatibles (même tranche d'âges, par exemple), pour que les différences observées entre ces groupes soient attribuables uniquement aux traitements reçus. Si l'un des traitements proposés apparaît comme plus (ou moins) prometteur, nous aurons plutôt tendance à ne pas vouloir participer à un tel essai. Par contre, si les chances de succès des traitements comparés sont équivalentes, cela nous laisse les meilleures chances, dans le cadre de la randomisation, de recevoir le traitement optimal et nous accepterons de participer à l'essai. Le principe d'incertitude garantit ces conditions.\*

\* Pour en savoir plus, consulter l'article de Benjamin Djulbegovic sur le paradoxe de l'équipoise publié en octobre 2009 dans la revue *Cancer Control*, dont sont tirées les explications ci-dessus.

**Alternatives.** Il faut noter tout de même que ce principe est néanmoins remis en question par certains investigateurs-trices, au profit d'autres approches comme la non-exploitation. Sans rentrer dans les détails, si au cours de l'essai randomisé une analyse intermédiaire suggère que le nouveau traitement est supérieur, faut-il stopper l'essai ou bien aller jusqu'au bout, avec le risque de donner un traitement sous optimal à l'un des groupes, et donc de l'exploiter en quelque sorte à des fins de recherche clinique. Cet exemple est loin de définir pleinement l'approche de non-exploitation, mais attire l'attention sur le fait que participer à un essai clinique n'est pas synonyme de recevoir un traitement personnalisé comme lors d'un suivi par notre médecin.

### L'essai idéal

Dans son intervention à la CROI, William Burman précise sa définition de l'essai clinique idéal. Il doit :

- répondre à une question importante pour la prise en charge clinique,
- inclure le principe d'incertitude pour les comparaisons envisagées,
- correspondre à une question durable,
- inclure des critères pertinents au niveau clinique,
- être faisable.

Si ces critères paraissent logiques, leur mise en place peut être problématique. Les deux exemples qui suivent illustrent ce point.

## 2ème partie illustrations : quand débuter un traitement antirétroviral ?

Avant de se pencher sur la question du meilleur moment pour la mise sous traitement antirétroviral en cas de mono-infection par le VIH, sujet de l'essai START, l'exemple de l'essai SAPIT (co-infection VIH et tuberculose) est présenté pour illustrer la difficulté d'application du principe d'incertitude.

### Essai SAPIT\* – quand débuter le traitement antirétroviral en cas de tuberculose ?

Cet essai visait à déterminer la période optimale pour débuter la mise sous traitement antirétroviral en cas de tuberculose. L'initiation du traitement antirétroviral en cas de tuberculose est problématique du fait des risques d'interactions médicamenteuses, d'effets secondaires se recouvrant et d'apparition d'un syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire. Ce syndrome (acronyme IRIS en anglais) peut apparaître après l'initiation d'un traitement antirétroviral efficace chez des personnes très immunodéprimées, ayant été touchées auparavant par d'autres agents infectieux. En particulier, un traitement antituberculeux doit être initié avant le traitement anti-VIH.

**Principe et résultats.** Comme le scénario consistant à attendre la fin du traitement de la tuberculose avant d'initier le traitement antirétroviral posait controverse, l'essai randomisé SAPIT comparait trois scénarios de traitement : attendre la fin du traitement antituberculeux (phase intensive de deux mois avec tri- ou quadrithérapie, suivie d'un bithérapie) avant d'initier le traitement antirétroviral ; débuter le traitement antirétroviral dans les quatre semaines suivant la phase intensive du traitement antituberculeux ; débuter le traitement antirétroviral dans les premières semaines suivant le début du traitement antituberculeux. Ces deux dernières approches sont dites intégrées, par rapport aux traitements séquentiels (anti-tuberculose, puis anti-VIH). L'essai a montré qu'un traitement intégré était plus favorable que le séquentiel en termes de taux de mortalité – diminution de moitié environ en cas de CD4 inférieur à 200 à l'inclusion et diminution très prononcée en cas de CD4 compris entre 200 et 500.

## Respect du principe d'incertitude ou non ?

Malgré ces résultats positifs, l'essai a fait l'objet d'une controverse qui portait sur l'inclusion de personnes avec un nombre de CD4 inférieur à 200. L'attaque reposait sur le fait que l'organisme mondial de la santé (OMS) recommandait qu'avec moins de 200 CD4, le traitement antirétroviral devait être initié vers 2 ou 3 mois en cas de tuberculose. Il n'était donc pas justifié de randomiser des personnes à moins de 200 CD4 dans le groupe à traitement séquentiel. De leur côté, les investigateurs de l'essai se défendaient en arguant qu'avant la fin de l'inclusion, en 2008, il n'y avait pas de recommandations claires de l'OMS ou de l'Afrique du Sud.

De plus, ils avaient constaté qu'avant l'essai, peu de personnes recevaient de fait un traitement antirétroviral pendant la phase de traitement antituberculeux à cause des risques mentionnés plus haut. Enfin, ils concluaient leur défense en déclarant que, parce qu'il s'agissait d'un essai randomisé avec des résultats nets, des recommandations précises ont pu être émises, valables pour le monde entier.

**Conclusion.** Pour William Burman, cet exemple illustre le défi que représente la mise en place d'un essai dans une période où l'évolution des traitements est rapide.

Il illustre aussi l'ambiguïté de l'application du principe d'incertitude selon le point de vue envisagé ; celui des investigateurs-trices ou celui des expertEs se reposant sur les recommandations de l'OMS, par exemple. Souvent celles-ci reposent sur des suivis de population et n'ont pas le même niveau de preuve que celles qui dérivent d'un essai randomisé. C'est aussi le cas pour décider du moment optimal pour débiter un traitement antirétroviral, en fonction du nombre de CD4, un sujet qui prêche aussi à controverse et fait l'objet de l'essai START.

## Essai START\* - à quel niveau de CD4 débiter le traitement antirétroviral ?

De nombreuses études d'observation ont été menées ces 15 dernières années, mais il est néanmoins difficile de conclure quand il est préférable de débiter un traitement – à moins de 500 CD4, voire au-dessus, ou attendre qu'il passe en dessous de 350 ? Pour répondre à cette question, l'essai randomisé START portant sur 4 000 personnes est en cours.

**Principe.** A l'inclusion, il faut avoir eu deux mesures de plus de 500 CD4 à deux semaines d'intervalle dans les six mois précédant la randomisation. Deux groupes randomisés sont constitués : un groupe mis

sous traitement antirétroviral d'emblée (groupe précoce) et l'autre lorsque les CD4 passent en dessous de 350 ou le stade sida apparaît (groupe retard). Cet essai international vise à déterminer si le risque de développer une maladie grave ou le sida est moindre si l'on débute le traitement antirétroviral quand le nombre de CD4 est encore élevé, plutôt que d'attendre qu'il soit à un niveau où il y a des preuves suffisantes pour avoir intérêt à initier le traitement. L'autre objectif est d'étudier l'impact de cette prise précoce de traitement sur la prise en charge (risque de développer d'autres pathologies ou des résistances, fréquence des visites chez le-la médecin, coût, état de santé général et satisfaction).

**Problématique.** Dans le contexte de la prise en charge de l'infection par le VIH, il peut être difficile de respecter le principe d'incertitude lors d'un essai parce que les standards et les traitements évoluent rapidement et varient selon les contextes et parce qu'il y a des fossés entre la perception que l'on a de ces standards, les recommandations et les pratiques. Ainsi, comme précédemment, l'application du principe d'incertitude peut être problématique, du fait que la notion de traitement préférable peut varier au cours du temps, du lieu et selon le point de vue des investigateurs.

En fait, de façon générale, il est plus facile de débiter un essai fondé sur le principe d'incertitude avant que des opinions ou pratiques ne se mettent en place – celles-ci n'étant pas forcément la conclusion d'essais cliniques. L'essai START ne se place pas vraiment dans un tel contexte, comme en témoignent à la fois les arguments pour et contre avancés, ainsi que l'historique sur le sujet aux Etats-Unis. Ces deux aspects ont été rappelés par l'orateur à la CROI et font l'objet des deux encadrés suivants.

\* START : Strategic Timing of Antiretroviral Treatment, voir aussi *Protocoles* 56 de mai 2009 ; cet essai a débuté en mars 2009 et devrait être terminé en mars 2015 ; il recrute toujours.

## Mise sous traitement précoce : le pour et le contre

**Avantages.** Ils sont nombreux a priori : prévention de la progression de l'infection ; prévention des pertes irréversibles de fonctions immunes ; prévention d'événements graves au niveau cardiovasculaire, rénal, hépatique, tumoral et neurocognitif ; diminution du risque de transmission.

**Problèmes.** Ils sont nombreux aussi : effets secondaires à court terme, mais aussi à long terme (hyperlipidémie, perte osseuse, toxicités rénale et hépatique) ; coûts des traitements et de la prise en charge associée ; possibilité d'acquisition de résistance aux traitements et, du coup, transmission possible de souches résistantes ; relâche des comportements pouvant conduire à un risque accru de transmission.

## Historique des recommandations pour la mise sous traitement

**Période 1996-2006.** Aux Etats-Unis, les recommandations pour la mise sous traitement ont évolué au cours des années. Celles-ci n'étaient pas fondées sur des données cliniques. De 1996 à 2000, les recommandations préconisaient une mise sous traitement, quel que soit le nombre de CD4, si la charge virale dépassait les 5 000 copies par millilitre. En 2002, un groupe d'expertEs mettaient en doute la faisabilité de conduire un essai pour déterminer le moment optimal de mise sous traitement, ce qui ne les empêcha pas de changer radicalement les recommandations de 2004 à 2006 en se prononçant contre la mise sous traitement avec un nombre de CD4 supérieur à 350.

### Période 2008-2010 – l'impact de l'essai SMART.

Un essai randomisé conduit sur un petit nombre de personnes naïves de traitement (249) ou ayant arrêté celui-ci depuis plus de six mois (225) a ensuite évalué l'impact de la prise de traitement guidée par le nombre de CD4. Il s'agit de l'essai SMART. La comparaison entre le groupe prenant le traitement en continu et celui qui le débutait seulement lorsque le nombre de CD4 passait en dessous de 250 a rapidement (autour de 18 mois) mis en évidence une apparition d'événements graves beaucoup plus importante dans le second groupe. Un autre essai randomisé mené à Haïti chez des personnes avec un nombre de CD4 compris entre 200 et 350 donnait les mêmes conclusions : un groupe (408 personnes) recevait un traitement d'emblée et l'autre (408 aussi) le prenait lorsque le nombre de CD4 passait en dessous de 200 ou lorsque le sida se déclarait. Du coup, la barre a été élevée par la suite aux Etats-Unis avec une recommandation de mise sous traitement en dessous de 350 CD4 dès 2008, puis en dessous de 500 CD4 en 2010, avec la possibilité de le faire pour des CD4 au-dessus de 500.

**Recommandations actuelles.** Aux Etats-Unis, elles visent à mettre sous traitement quand les CD4 sont en dessous de 500. En Europe, ce sont les recommandations de l'organisme mondial de la santé qui prévalent avec une mise sous traitement préconisée en dessous de 350. Les recommandations françaises détaillées du groupe d'expertEs peuvent être consultées à <http://www.actupparis.org/article4237>.

\* TRT-5 :

groupe interassociatif qui rassemble dix associations de lutte contre le sida. Action-Traitements, Act Up-Paris, Act Up Sud-Ouest, Actif Santé, Aides, Arcat, Dessine-moi un mouton, Nova Dona, Sida Info-Service, Sol En Si ; créé en 1992, le TRT-5 se focalise sur des problématiques liées au traitement de l'infection à VIH et à la recherche menée en ce domaine.

### Essai START et principe d'incertitude.

Comme les recommandations varient d'un lieu à l'autre, on peut légitimement s'interroger sur le principe d'incertitude pour un essai international de ce type. Effectivement, l'orateur précise qu'il y a des inquiétudes concernant cet essai en ce qui concerne le principe d'incertitude, tout particulièrement pour les personnes se retrouvant en cours d'essai entre 350 et 500 CD4 sans traitement – rappelons qu'elles

avaient plus de 500 CD4 au départ. Quelle est la nature du problème ? Puisque les avis ou opinions divergent quant au seuil critique favorable à la mise sous traitement, l'incertitude quant au meilleur traitement à apporter – ici, traiter ou pas pour des CD4 entre 350 et 500 – n'est pas forcément respectée. La controverse vient en partie de la définition de ce principe (voir la 1ère partie et le vocabulaire sur l'équipose). Ainsi, une définition élargie proposée en 1987 dans le *New England Journal of Medicine* stipule qu'il doit y avoir une incertitude réelle quant au traitement à privilégier au niveau de la communauté d'experts médicaux, et non plus uniquement au niveau de la personne investigatrice de l'essai. Avec cette définition, le principe d'incertitude semble plus respectée pour l'essai START qui est international.

**Conclusion.** L'orateur à la CROI conclut en insistant sur l'intérêt des essais cliniques randomisés, seuls garants de recommandations solides. Il en veut pour preuve que les quinze années passées de controverse sur le sujet de la mise sous traitement précoce n'ont pas permis de tirer des recommandations claires des études d'observation réalisées, alors même qu'elles comportaient des effectifs de plus en plus conséquents et des moyens d'analyse de plus en plus sophistiqués. Un début de clarté est apparue avec des essais randomisés avec peu d'effectif (essais SMART et à Haïti, voir encadré ci-dessus) réalisés sur une courte durée (moins de deux ans).

## Enseignements à tirer

En tant que malades, c'est à nous aussi de dialoguer avec nos médecins et les investigateurs-trices d'essais cliniques pour assurer que notre décision d'entrer dans un essai soit bien fondée sur un principe d'indifférence. En cas de doute, n'hésitez pas à contacter les associations de malades. En effet, une des missions de celles-ci, notamment au sein du TRT-5\*, peut être d'assurer un principe d'incertitude communautaire, comme défini plus haut. Régulièrement, ces associations sont consultées pour donner leur avis avant la publication d'annonces de recrutement pour des essais cliniques – quitte à s'inviter au débat, si cela n'est pas le cas...

*Dans un prochain numéro, nous reviendrons sur l'atelier de la CROI traitant du design des essais thérapeutiques. Le sujet sera les essais dits de non-infériorité.*

# Hervé & Monoï

**Hervé est militant à Act Up-Paris, séropositif depuis 1995. En décembre 2007, il rentre dans l'essai Monoï, qui évalue une stratégie d'allègement thérapeutique. Il nous raconte sa participation de presque 4 ans à cet essai.**

## En quoi consistait cet essai ?

C'est un essai qui s'adressait à des gens qui n'étaient pas en échec thérapeutique, avec une charge virale indétectable dans les 30 jours précédant l'inclusion, et plus de 200 CD4 depuis 6 mois. Les deux premiers mois c'était un essai en aveugle, tous les participants prenaient une trithérapie : Kivexa® (abacavir + lamivudine) et Prezista® (darunavir/TMC 114) boostés par du Norvir® (ritonavir). Après deux mois de trithérapie, il y avait un tirage au sort en aveugle. La moitié des personnes gardait le même traitement, l'autre passait en monothérapie. J'ai été tiré au sort pour poursuivre en monothérapie.

## Ton entrée dans l'essai ?

Lorsque j'ai rencontré la médecin investigatrice, je la rencontrais avant tout pour avoir un médecin à l'hôpital, pas pour rentrer dans un protocole. Je ne voulais pas spécialement changer de traitement (trizivir®). Mais elle a constaté que j'avais un problème de déplacement de graisse : elle m'a dit qu'il fallait changer de traitement, que ces lipodystrophies pouvait venir de l'AZT présent dans le trizivir®. Elle m'a proposé deux traitements et le protocole. Après en avoir parlé avec mon psy et mon médecin de ville, j'ai choisi le protocole. On m'a proposé le protocole en octobre 2007, j'y suis rentré en décembre 2007.

## A l'entrée dans l'essai, as-tu eu besoin d'aller chercher des informations complémentaires que ne t'aurait pas données la médecin investigatrice ?

Non, elle m'a suffisamment informé. J'ai eu un accompagnement psychologique pendant toute la durée du protocole (celui-ci était enclenché avant même mon entrée dans le protocole). Je voulais être suivi psychologiquement car je ne savais pas comment j'allais réagir à mon entrée dans le protocole, ce que cela allait déclencher sur mon rapport au traitement et à la maladie.

## Quelle a été la durée de cet essai ?

J'ai été en monothérapie dans cet essai pendant 2 ans, de décembre 2007 à décembre 2009, avec un passage à une prise par jour en décembre 2008. En décembre 2009, la médecin investigatrice de l'essai qui me suivait m'a demandé si je voulais prolonger ma participation à l'essai

jusqu'en octobre 2010. J'ai accepté tout de suite : ça se passait bien et j'étais en confiance, j'ai donc à nouveau signé un formulaire de consentement éclairé.

## En quoi a consisté le passage en une prise par jour ?

Le dosage est devenu plus léger. Au début j'étais à 2 prises par jour de 300 mg X 2 de darunavir (prezista®) + norvir® en booster, je suis passé à une prise par jour avec 400 mg X 2 de darunavir et toujours le norvir® en booster (mais que je ne prenais plus qu'une fois par jour).

## Pourquoi le passage en une prise par jour au bout d'un an ? Comment cela s'est-il décidé ?

Je pense que le conditionnement pour le prezista® en 400 mg n'était pas disponible précédemment.

## Pour le norvir® comment as-tu ressenti la diminution du dosage ?

Le fait de n'en prendre qu'une fois par jour m'a tout à fait convenu, le norvir® étant le plus contraignant au niveau des effets indésirables immédiats.

\* MONOÏ : voir Protocoles 46 de mars 2007.



\* Norvir formule sèche : l'ancienne formule du norvir® devait être conservée au réfrigérateur.

### **Es-tu passé au norvir® en formule sèche pendant l'essai ?**

Non, jusqu'à la fin du protocole, il ne m'a pas été proposé en formule sèche. On me l'a délivré en formule sèche, à la sortie du protocole, lorsque je suis passé en pharmacie de ville.

### **Le passage au norvir® formule sèche a t-il amélioré ta qualité de vie ?**

Oui, bien sûr, parce que je n'ai plus le souci de devoir le conserver au réfrigérateur.

### **Et concernant les effets physiques ?**

Je n'ai constaté aucune différence en passant à la formule sèche. De plus, je peux me le procurer sans problème en pharmacie, contrairement au prezista® pour lequel je rencontre régulièrement des problèmes d'approvisionnement en pharmacie.

**« avec cet essai, j'ai eu l'habitude d'un vrai suivi, le suivi qu'un séropo devrait avoir dans la vraie vie »**

### **Quelles contraintes as-tu ressenties dans la participation à cet essai ?**

Je n'ai pas trouvé de contraintes. Premièrement, parce que j'ai très bien réagi au traitement proposé par l'essai. Il y a juste un moment pendant ces 4 ans où ma charge virale a été détectable. Ça a inquiété ma médecin parce qu'avec ces résultats on ne pouvait plus me garder dans le protocole. Elle m'a tout de suite envoyé faire un test comparatif dans un laboratoire privé, puis un autre test à l'hôpital : ma charge virale était à nouveau indétectable, je suis donc resté dans le protocole. Deuxièmement, parce que pour moi le fait d'être très suivi n'est pas une contrainte, c'est au contraire très rassurant.

### **Combien de visites à l'hôpital dans le cadre de ta participation à l'essai ?**

Une fois par mois, puis, la dernière année, une fois tous les deux mois.

### **En quoi consistait la visite une fois par mois ?**

Les examens, les prélèvements et un entretien avec mon médecin au cours duquel on échange sur mon ressenti et les examens qui ont été faits le mois d'avant. Durant les 4 ans, il y a également trois fois un test d'ostéodensitométrie. J'ai bénéficié aussi d'un suivi cardiaque, de mon foie, de mon cholestérol, de ma prostate.

### **Tu as été très bien suivi pendant toute la durée de l'essai. Le fait d'en être sorti te donne t-il l'impression d'être moins bien suivi ?**

Maintenant que l'essai est terminé, je vois la médecin investigatrice tous les 6 mois, c'est elle qui continue à me faire mes ordonnances pour mon traitement. 15 jours avant de rencontrer la médecin, je fais exactement les mêmes examens à l'hôpital (mêmes prélèvements, même méthode de calcul) que ceux que je faisais lorsque j'étais dans le protocole. Pour l'hôpital, cela constitue un post-suivi de l'essai, puisque je continue le même traitement que pendant l'essai.

Ma médecin de ville a pris le relais pour mon suivi. Je la vois tous les 3 mois, parfois plus. Elle avait connaissance des résultats des examens que je faisais à l'hôpital pendant l'essai. Elle avait également pris part aux discussions lors de mon entrée dans l'essai. Avec cet essai, j'ai eu l'habitude d'un vrai suivi, le suivi qu'un séropo devrait avoir dans la vraie vie. Je tiens à ce suivi, tout comme ma médecin de ville. Je prolonge avec ma médecin de ville la qualité de suivi que j'avais lorsque j'étais dans l'essai.

### **La monothérapie et le passage à une prise par jour t'ont-ils facilité l'observance ?**

Je n'ai jamais eu de problème d'observance, déjà avec mon ancien traitement en deux prises par jour, le trizivir®. En revanche, ce qui me plaisait dans la monothérapie, c'est que ça voulait dire moins de molécules à prendre. Elles sont peut-être plus nocives, je ne sais pas, mais du coup, j'ai l'impression de moins me bourrer de médicaments : une molécule et un booster. Le traitement que je prenais précédemment, trizivir®, c'était la combinaison de plusieurs molécules (retrovir, epivir, ziagen). La contrainte de la monothérapie est de la prendre en mangeant, je la prends le matin, ça me permet de me faire des tartines et que ce soit à heure fixe. Au début du protocole, c'était deux prises par jour, à heure fixe. Pour le soir, c'était contraignant, ça veut dire organiser sa soirée et le moment où il faut manger en fonction de son traitement. Et puis ça veut dire ne pas boire d'alcool le soir pendant le repas, c'est psychologiquement difficile de prendre un traitement en buvant.

### **As-tu été mis au courant des résultats de l'essai ?**

Non, mais je dois dire que je ne les ai pas demandés. Pendant l'essai, je ne m'y suis pas intéressé, mais je vais prochainement appeler l'ANRS... Je vais me renseigner sur les résultats préliminaires qui ont pu être présentés.



\* nouvelle notification : par exemple, un nouvel effet indésirable listé dans la notice d'un médicament et qui donne lieu à une révision de l'AMM

\* Vous ne pouvez directement alerter l'Afssaps quant à la survenue d'effets indésirables que vous constatez, c'est au professionnel de santé de documenter une fiche de pharmacovigilance (disponible sur le site de l'Afssaps).

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

- L'Afssaps enregistre et évalue ce qui lui est signalé. Une nouvelle notification\* peut alors être envisagée ou un médicament supprimé du marché.

### **Les laboratoires pharmaceutiques**

Comme les professionnelLES de santé (ils ont parfois la double casquette) les industriels doivent signaler tout effet indésirable dû à un médicament dont ils ont connaissance et ce, en avertissant l'Afssaps dans un délai maximum de 15 jours. Les laboratoires doivent également soumettre à l'agence des rapports périodiques actualisés de pharmacovigilance. Les laboratoires désignent unE interlocuteur/trice pour l'Afssaps, qui doit être médecin ou pharmacienNE. Son rôle est d'alerter l'Afssaps pour tout problème lié à la sécurité du médicament.

### **Industrie pharmaceutique : une source d'information nécessairement biaisée ?**

On voit bien les enjeux que peuvent soulever tout signalement d'effet indésirable supplémentaire d'un produit par un laboratoire. Notifier un nouvel effet indésirable, c'est faire éventuellement baisser le rapport bénéfice/risque pour les malades, et par conséquent, que ce produit soit moins prescrit et/ou moins remboursé par la sécurité sociale. Un laboratoire tient compte de la sécurité des personnes, avec en arrière plan, très proche, des objectifs de compétitivité et de profit, aussi bien avant (essais cliniques), qu'après l'AMM.

### **Le Centre National de Pharmacovigilance**

Après évaluation des effets indésirables d'un médicament, les avis du CNP concernant les mesures à prendre sont transmis au ministère de la Santé et à l'Afssaps, il peut demander le retrait du marché d'un médicament. Il a également pour mission de proposer à l'Afssaps des études et enquêtes qu'il estime nécessaires.

Le CNP est composé de 6 membres de droit : la Direction Générale de la Santé, l'Afssaps, la Direction Générale de l'Offre de Soins, l'INSERM, la commission nationale des stupéfiants et des psychotropes et la Commission nationale de pharmacovigilance vétérinaire. 33 membres sont désignés pour 3 ans par le ministère de la Santé, parmi lesquels : pharmaciennes, médecins et unE représentantE de l'industrie pharmaceutique.

### **Les malades et les associations**

La loi du 4 mars 2002, relative aux droits des malades et à la qualité des soins, a inscrit les malades en acteurs/actrices du système de Santé. En ce qui concerne la pharmacovigilance, cela est resté cependant au stade du souhait, puisque les malades eux/elles-mêmes ne peuvent signaler directement un effet indésirable. Cependant, comme l'indique l'Afssaps elle-même, les malades, en passant par unE médecin peuvent faire ce signalement (voir modalités ci-après). Les associations s'y emploient de leur côté avec les différents interlocuteurs/trices concernés (ministère de la Santé, Afssaps, laboratoires).

### **Signaler des effets indésirables**

La déclaration se fait à partir de la fiche de pharmacovigilance\*. En la remplissant et en la documentant, les professionnelLES de santé peuvent alerter les Centres Régionaux, qui à leur tour transmettront à l'Afssaps. Mais cette fiche est trop souvent méconnue des professionnels de santé. Alternative possible pour unE professionnelLE de santé : prévenir le laboratoire, mais on est alors moins sûr du cheminement de l'information jusqu'à l'Afssaps.

### **Que déclare-t-on ?**

Selon l'Afssaps :

« - Tout effet indésirable grave (légal, ou susceptible de mettre la vie en danger, ou entraînant une invalidité ou une incapacité importante ou durable, ou provoquant ou prolongeant une hospitalisation ou se manifestant par une anomalie ou une malformation congénitale).

- Tout effet inattendu (dont la nature, la sévérité ou l'évolution ne correspondent pas aux informations contenues dans le RCP\*). Mais aussi tout effet que vous jugez pertinent de déclarer en dehors de ces définitions. »

Cette dernière phrase de l'Afssaps est une bonne synthèse : on déclare dès que ça paraît pertinent et l'on espère que la fiche sera enregistrée, évaluée et discutée, qu'elle ne se perdra pas dans une pile de dossiers à traiter. Lenteur administrative et effets indésirables constatés s'articulent mal.

**Quels délais d'application ? Quels enjeux ? Quelles défaillances ?... La suite dans les prochains épisodes du feuilleton *Pharmacovigilance, à la vie à la mort.***



# L'utilisation des antirétroviraux en prévention

**Employés initialement pour prévenir la transmission du VIH de la mère à l'enfant, des antirétroviraux sont utilisés en traitement post-exposition (TPE) et actuellement à l'essai en prophylaxie pré-exposition (PREP) : où en est-on ?**

## Transmission mère-enfant

Parmi les modes de transmission du VIH, la transmission materno-fœtale est connue et décrite depuis les premières années de l'épidémie, avant même l'apparition des antirétroviraux. Pour la combattre, l'idée est venue rapidement aux chercheurs de tenter d'utiliser l'AZT, le premier antirétroviral apparu en 1986.

Les travaux des spécialistes ont abouti en 1994 aux conclusions de réduction de la transmission mère-enfant avec l'AZT. Grâce à cela, la transmission qui est naturellement de 25% à 30% chutait à 5% lors de son utilisation donnée à la mère avant et pendant l'accouchement.

À ce jour, l'amélioration de ces techniques - notamment grâce à l'emploi de trithérapies et d'un traitement temporaire des enfants -, a permis de réduire encore ce risque qui se situe en dessous de 1% dans les pays occidentaux.

## Traitement Post-Exposition (TPE)

À la même époque, des scientifiques français, anglais et américains s'associaient pour un autre programme d'étude portant sur le risque de transmission par exposition au VIH lors d'accidents professionnels (accidents d'exposition au sang de personnels soignants ayant pu être blessés par exemple par une aiguille ou un scalpel ayant servi pour pratiquer un acte sur une personne séropositive).

Le principe de cette étude était de recenser le plus largement possible tous les cas connus afin de mesurer le risque de transmission. Or il est apparu dans le recueil de ces données que certaines personnes avaient tenté de limiter le risque de transmission en se basant sur le principe

utilisé dans la prévention de la transmission mère-enfant, c'est-à-dire en prenant de l'AZT à la suite d'un tel accident.

En comparant les données de transmission de ces deux groupes - ceux qui avaient pris de l'AZT et ceux qui n'en avaient pas pris -, les chercheurs ont conclu à une réduction de 80% de la transmission par l'usage d'AZT post-exposition.

Sans tarder, les résultats de l'étude ont été traduits en France par une recommandation officielle du Ministère de la Santé aux professionnels du soin sous forme d'une note d'information publiée dans le bulletin épidémiologique hebdomadaire de décembre 1996. Cette note précise la conduite à tenir en cas d'accident d'exposition au virus chez les professionnels de santé lors d'actes de soins prodigués à des séropositifs. Elle recommande l'emploi d'AZT comme traitement de prophylaxie post-exposition afin de réduire le risque d'acquisition de l'infection.

Plusieurs associations de lutte contre le sida ayant eu connaissance de ce texte se sont alors inquiétées de ce que cet outil de prophylaxie soit réservé aux seuls accidents professionnels alors qu'il leur semblait évident que la différence avec d'autres accidents d'exposition, les expositions sexuelles, n'était pas justifiée. Autrement dit, un préservatif qui craque ou tout autre accident d'exposition devaient pouvoir faire l'objet de la même mesure. Dans diverses publications, les associations (AIDES via *Remaides*, Act Up-Paris via un encart dans *Libération*) conseillaient aux personnes dans ce cas de se rendre aux urgences de l'hôpital le plus proche pour réclamer ce qui était préconisé aux professionnels.

C'est ainsi que naquit le principe du TPE ou Traitement Post-Exposition, encore appelé PEP (prophylaxie post-exposition, en anglais Post-Exposure Prophylaxis)

Mais la preuve de l'efficacité du TPE était - et reste -, faible. Pourtant, après ce résultat, il semblait difficilement concevable sur le plan éthique de mener *a posteriori* des recherches randomisées (placebo avec tirage au sort) susceptibles de démontrer rationnellement le résultat observé. Pour autant, il fallait bien essayer de donner un peu plus de consistance et de rationalité à ce résultat. Il fut donc procédé à des expérimentations animales dont l'étude de Tsai et collègues publiée fin 1995 dans *Sciences*. Cette étude reste encore aujourd'hui le socle sur lequel est basé le protocole du traitement post-exposition. Elle montre en effet qu'il y a **un délai après l'exposition au-delà duquel la prophylaxie n'a plus d'effet. Par précaution, dans l'application humaine, ce délai a été fixé à 48 heures et la durée du traitement à un mois.** Avec l'apparition des trithérapies, celles-ci ont été préférées pour le TPE afin de ne pas risquer la sélection de virus résistants dus à l'insuffisance de puissance du traitement.

## **Prophylaxie pré-exposition (PrEP)**

L'équipe a étendu sa recherche à ce qui se passait lorsque le traitement était administré avant l'exposition au virus. Ils ont ainsi montré que les animaux n'étaient pas contaminés dans ces conditions d'expérience si le traitement était administré jusqu'à 48 heures avant l'exposition des animaux au virus. Il ne s'agissait plus là de prophylaxie post-exposition mais bien de prophylaxie pré-exposition, de PrEP (en anglais Pre-Exposure Prophylaxis) : la prise d'un traitement antirétroviral pris avant une exposition au VIH était capable de prévenir le risque d'infection chez les macaques.

### **Actuellement, les recherches animales se poursuivent afin d'affiner les modèles.**

Une équipe américaine est particulièrement active dans ce domaine et multiplie les résultats depuis quelques années, l'équipe de Gerardo Garcia-Lerma aux États-Unis. C'est au début des années 2000 que les essais de PrEP chez les humains ont démarré dans le monde, principalement financées par des crédits publics et privés américains. Les premières recherches ont étudié la tolérance du tenofovir dans différentes populations. Les essais africains ont essentiellement recruté des femmes, l'essai thaïlandais, des usagers de drogues et des gays, l'essai américain, des gays.

**Le premier résultat publié d'un essai de PrEP** concernait un essai de tolérance d'une prophylaxie orale. Il a été obtenu par l'étude West Africa menée au Ghana, au Cameroun et au Nigeria avec 936 femmes ayant testé le tenofovir en une prise quotidienne entre juin 2004 et mars 2006. Parmi les conclusions de cette étude, il faut noter :

- l'essai s'est conclu sans avoir constaté d'effet indésirable sérieux. Certaines intolérances ont été constatées sans qu'elles aient donné lieu à des interventions et sans être certain qu'elles étaient liées à l'usage du produit.

- Il n'a pas été constaté de compensation du risque. Explications : dans tout essai de prévention biomédicale de ce type, même lorsque l'objectif n'est que la mesure de la tolérance, il est nécessaire d'évaluer les comportements de prévention des participants (usage de préservatifs principalement) et de mesurer leur évolution afin de savoir si les participantEs ont modifié leur comportement, notamment en présumant de l'effet possible de ce qu'ils testent. Dans le cas d'essais de tolérance ou d'efficacité, il est souhaitable de ne pas constater ce type de compensation puisque la technique est expérimentale et que si les personnes se sentaient protégées, ce pourrait être un leurre. Tout dépend ici de la manière dont ils ont été accompagnés dans le cadre de la recherche qui se doit non seulement de vérifier qu'il n'y a pas de fausses perceptions de protection mais surtout d'informer clairement et précisément les personnes sur les risques encourus dans la recherche.

- Enfin, les 8 séroconversions, 2 dans le groupe ayant reçu du tenofovir, 6 parmi celles qui avaient un placebo, sur 936 participantes, même si leur répartition a l'air d'indiquer une tendance, ne constituent pas un résultat suffisamment significatif pour faire la différence entre un effet du hasard et une réelle protection due à la technique utilisée.

**L'essai iPrEx** dont les premiers résultats ont été rendus publics en fin d'année 2010 a permis d'obtenir le premier résultat d'efficacité de l'utilisation de PrEP chez les gays. Après 3 ans de préparation, il s'est déroulé dans 6 pays de quatre continents entre juin 2007 et mai 2010. Les 2499 participants étaient à 56% du Pérou, 15% du

Brésil, 12% de l'Équateur, 9% des États-Unis, 5% de Thaïlande et 3% d'Afrique du Sud. Leur recrutement s'est fait entre juin 2007 et décembre 2009.

\* La notion de "personne/année" permet d'avoir une unité de comparaison sur une unité de temps constante – ici 1 an.

Il a suivi 3324 personnes/années\*

Au total, 110 personnes ont été dépistées positives au cours de l'étude :

- 10 l'étaient le jour de leur inclusion (et ne sont pas comptabilisées dans les calculs d'efficacité),
- 36 personnes étaient dans le bras recevant la bithérapie,
- 64 personnes se trouvant dans le bras placebo.

**L'essai iPrEx démontre pour la première fois, et de manière significative, qu'une prise de TDF-FTC avant une exposition au virus permet de réduire le risque d'acquisition du VIH.** En effet, en recevant la bithérapie, le nombre de personnes ayant acquis le VIH est réduit de 44% (intervalle de confiance : 15% à 63%) comparativement aux personnes n'ayant pas eu accès aux molécules actives.

**Cependant, dans le groupe recevant la bithérapie, et parmi les personnes testées séronégatives, seules 51% présentaient**

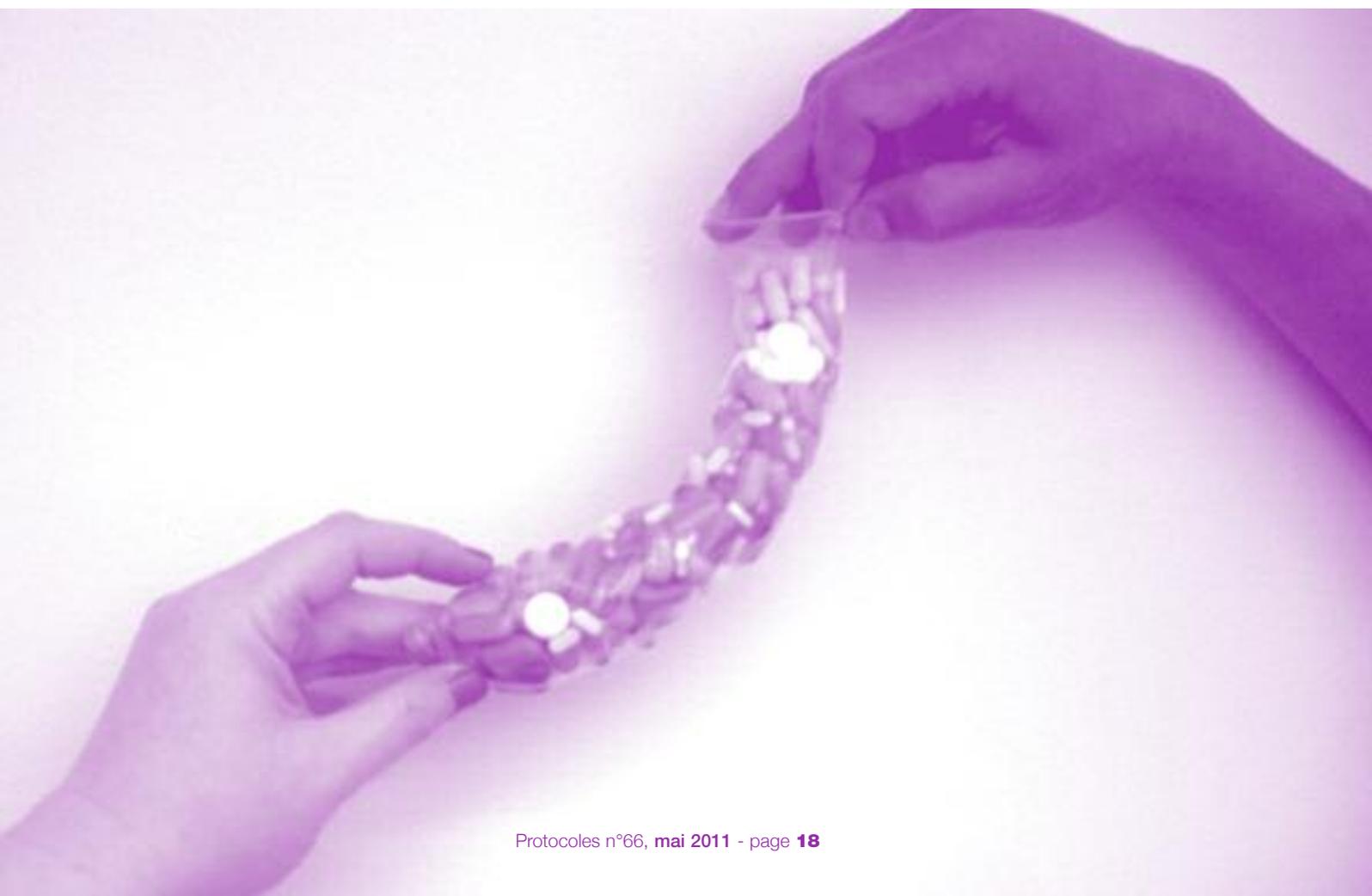
**réellement le médicament dans leur sang.**

Ce taux chute à 9% parmi les personnes du même groupe ayant contracté le virus. Les auteurs en déduisent que la protection conférée par la stratégie de PrEP, corrélée à la détection des molécules actives dans le sang, est directement liée à la capacité des personnes à adhérer à la stratégie de PrEP, et à correctement observer la prise quotidienne du médicament.

Très récemment, le comité indépendant veillant à la sécurité des participants de l'étude **FEM-PrEP** qui testait l'intérêt de la PrEP (tenofovir) chez des femmes africaines a recommandé son arrêt prématuré parce qu'il a estimé que l'essai ne pourrait pas conclure faute de puissance statistique. Des informations plus détaillées seront disponibles dans les mois à venir.

**La France aussi a décidé de s'inscrire dans la course à la PrEP.** Sous la houlette du Pr. Jean-Michel Molina, l'essai **IPERGAY** destiné à tester l'efficacité de Truvada en usage intermittent chez les gays devra recruter près de 2000 séronégatifs à partir de l'automne 2011.

**Plus d'informations sur [www.reactup.fr](http://www.reactup.fr)**

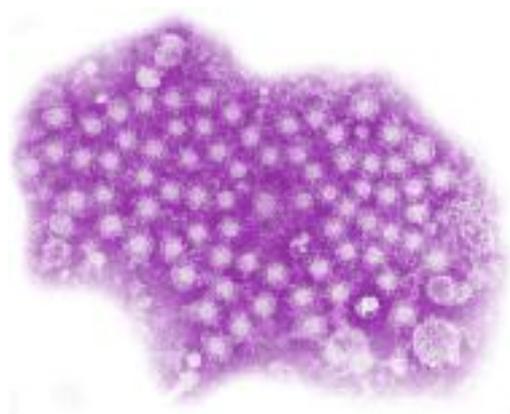


## joie de vivre chez Bristol-Myers Squibb

Après l'Atripla (pour triple looping intestinaux ?) et avant l'Abacavir, voici un petit nouveau dans l'arsenal thérapeutique, le **Festinavir**. Il s'agit d'un nouvel inhibiteur nucléosidique de la transcriptase en cours d'étude.

Qui dit nouveau traitement, dit manifestement pour BMS, état de bonheur engendré par la satisfaction d'une aspiration ou la surprise d'une agréable nouvelle, bref, la joie de vivre. Et ça, quoi de mieux que de le retranscrire, tranquilou, dans le nom. Et pour la publicité : « Festinavir, un festin de choix ? » Il y a aussi la piste du latin (festinare, qui veut dire "se hâter"), alors on serait toujours dans la même idée : « gober festinavir, le meilleur moment de la journée ». Enfin, le ridicule ne tue pas, c'est déjà ça.

## VHC : une nouvelle piste de traitement



Dans le cadre d'une collaboration internationale, co-financée par l'ANRS, deux nouveaux facteurs de l'entrée du virus dans le foie ont été identifiés. Il s'agit de deux enzymes, les kinases : l'EFGR et l'EphA2.

La découverte porte sur leur rôle : elles facilitent l'installation des récepteurs du virus dans des cellules du foie dans les premières étapes de l'infection. La recherche s'est poursuivie sur EFGR, in vitro et ensuite sur des souris. Il a été possible en utilisant de l'erlotinib (anticancéreux, inhibiteur de l'EFGR) de limiter l'entrée du VHC et sur les souris de réduire l'infection.

Cette découverte ouvre une nouvelle voie dans la recherche de nouveaux antirétroviraux ciblant les enzymes kinases.

Une étude clinique pilote pour évaluer l'efficacité de l'erlotinib chez les mono-infectés au VHC est annoncée.

Les travaux ont été publiés (en anglais) sur le site de la revue *Nature* : [www.nature.com/nm/journal/vaop/ncurrent/full/nm.2341.html](http://www.nature.com/nm/journal/vaop/ncurrent/full/nm.2341.html)

Voir aussi le communiqué de presse de l'ANRS :

[www.anrs.fr/Hepatitis-virales-B-et-C/Clinique/Actualites/Decouverte-de-deux-facteurs-qui-ouvrent-la-porte-a-l-infection-par-le-virus-de-l-hepatite-C-vers-une-nouvelle-classe-d-antiviraux](http://www.anrs.fr/Hepatitis-virales-B-et-C/Clinique/Actualites/Decouverte-de-deux-facteurs-qui-ouvrent-la-porte-a-l-infection-par-le-virus-de-l-hepatite-C-vers-une-nouvelle-classe-d-antiviraux)

## nouvelles maquettes

**Info Traitements**, la revue de l'association Actions Traitements vient de faire peau neuve (n°206 - mars/avril 2011) : nouvelle maquette, nouvelles rubriques.

**Protocoles**, comme vous avez pu vous en rendre compte, en fait autant. Nous espérons que cette nouvelle maquette vous plaira. N'hésitez pas à nous faire part de vos impressions : [publications@actuparis.org](mailto:publications@actuparis.org)

# ruptures d'approvisionnement des pharmacies en antirétroviraux : l'observatoire du TRT-5

\* Le TRT-5 est un groupe interassociatif regroupant 10 associations : Actif Santé, Actions-Traitements, Act Up-Paris, Act Up Sud-Ouest, Aides, Arcat, Dessine-moi un Mouton, Nova Dona, Sida Info Service & Sol En Si.

Depuis le lancement de cet observatoire en mai 2010, le TRT-5\* a analysé les témoignages recueillis et tout en médiatisant cette situation, fait le point sur les causes de ces ruptures, et rencontré tous les acteurs et actrices : l'industrie pharmaceutique et son syndicat (le LEEM), le Conseil national de l'Ordre des pharmaciens, la chambre syndicale des grossistes répartiteurs, le ministère de la Santé et l'Afssaps.

Le 20 avril dernier, le ministère de la Santé a évoqué au TRT-5 la possibilité d'un décret, dont le TRT-5 serait une des parties consultées. Du côté des laboratoires, une pression pour la mise en place et le suivi de numéros d'urgence en cas de ruptures a abouti à avoir pour chacun des antirétroviraux (ARV)/laboratoires une ligne téléphonique dédiée. La mobilisation est encore une fois de rigueur.

## Les numéros utiles

Si vous vous retrouvez en rupture d'antirétroviraux, nous vous incitons à appeler les numéros suivants, en fonction de votre traitement et à communiquer votre situation au TRT-5\* :

\* formulaire en ligne : [www.trt-5.org/article250.html](http://www.trt-5.org/article250.html)

vous pouvez également nous contacter : [traitements@actupparis.org](mailto:traitements@actupparis.org)  
01 49 29 44 82

Atripla®, Viread®, Emtriva®, Truvada® => laboratoire **Gilead** : 01 46 09 41 00  
Atripla®, Zerit®, Sustiva®, Reyataz® => laboratoire **BMS** : 0 810 410 500  
Combivir®, Kivexa®, Trizivir®, Epivir®, Ziagen®, Telzir®, Celsentri® => laboratoire **ViiV Healthcare** : 01 39 17 69 69  
Crixivan®, Isentress® => laboratoire **MSD** : 01 47 54 88 00  
Kaletra®, Norvir® => laboratoire **Abbott** : 0 800 21 26 29  
Intelence®, Prezista® => laboratoire **Janssen Cilag** : 0 800 25 50 75  
Invirase®, Viracept®, Fuzeon® => laboratoire **Roche** : 01 46 40 51 91  
Viramune®, Aptivus® => laboratoire **Boehringer Ingelheim** : 03 26 50 45 33

## information = pouvoir

Depuis sa création, Act Up-Paris revendique l'accès à l'information. Être informé c'est la possibilité d'agir sur le cours des choses, être acteur/actrice à part entière concernant son suivi thérapeutique, social, etc. Pour permettre à chacun et chacune de lutter efficacement contre le sida, nous éditons une collection de guides :

- 01 – sida, un glossaire**
- 02 – sida, des bases pour comprendre**
- 03 – sida, le guide des droits sociaux**

Chacun de ces guides est disponible gratuitement pour les personnes séropositives et leur entourage :

- auprès d'associations, services hospitaliers et autres structures d'accueil
- sur notre site : [www.actupparis.org](http://www.actupparis.org)
- par courrier, sur simple demande, contacter Rose-Rachel Rebelle :  
01 49 29 44 85 – [diffusion@actupparis.org](mailto:diffusion@actupparis.org) - Act Up-Paris – BP 287 75525 Paris Cedex 11

Pour les professionnelLES et le grand public, les bases pour comprendre et le guide des droits sociaux sont disponibles directement en librairie (Editions de la Découverte) au prix respectivement de 13 € et 10 €.

Les rencontres associatives ou institutionnelles ayant trait au domaine thérapeutique et médical

### **mercredi 25 mai 2011 - 8h30 à 18h00**

#### **Journée Nationale de lutte contre les hépatites B et C** *Colloque organisé par le ministère du Travail, de l'Emploi et de la Santé (DGS)* **à l'ASIEM - 6 rue Albert de Lapparent 75007 Paris**

Lors de la 63ème assemblée mondiale de la santé de mai 2010, l'OMS a créé une journée mondiale de lutte contre les hépatites avec un double objectif : faire connaître et mieux comprendre ce problème de santé publique mondial et renforcer les mesures de lutte contre ces affections dans les États Membres. Dans ce contexte la Direction Générale de la Santé organise une journée nationale qui sera ouverte par la secrétaire d'Etat à la santé et au cours de laquelle interviendra le directeur de l'ANRS.

<http://www.polynome.fr/hepatites/>

Entrée sur inscription  
(avant le 20 mai 2011)

### **lundi 30 mai 2011 - 17h30 à 20h00**

#### **Foie et VIH : hépatopathies sévères et actualités 2011** *Soirée scientifique organisée par le CoréviH Ile-de-France Sud* **au cloître de Port-Royal (salle le capitulaire)** **123 Boulevard de Port-Royal 75014 Paris**

[www.corevih-sud.org](http://www.corevih-sud.org)  
Entrée sur réservation

Cette réunion fera le point sur le carcinome hépatocellulaire chez les co-infectés VIH/VHC, la transplantation hépatique et les nouveaux traitements anti-VHC.

### **mardi 7 juin 2011 - 18h00 à 20h30**

#### **Réunion Qualité de Vie & VIH : VIH : Le dire ou pas ?**

*organisée par Actions-Traitements - Lille*

**à la Maison des Adolescents - 1 rue Saint-Génois 59000 Lille**  
**Avec le Dr Bertrand Riff**

Quand on est concerné par le VIH, arrive toujours le moment où l'on se pose la question d'en parler ou pas avec les gens qui nous sont proches. Le dire ou pas ? À qui ? Quand ? Comment et pourquoi ? Une soirée pour parler de ce secret que l'on confie quand on décide de parler de sa séropositivité.

[www.actions-traitements.org](http://www.actions-traitements.org)  
Entrée Libre

### **mercredi 22 juin 2011 - 19h00 à 22h00**

#### **30 ans de sida, 30 ans de combats**

*85e Réunion Publique d'Information d'Act Up-Paris*

**au Centre Wallonie-Bruxelles - 46 rue Quincampoix - 75004 Paris**  
Bilan des progrès dans le domaine thérapeutique depuis l'apparition du VIH.

[www.actupparis.org/rubrique53](http://www.actupparis.org/rubrique53)

Entrée libre

Traitements	Classe	Effets indésirables les plus fréquents	Associations contre-indiquées	Recommandations & commentaires
<b>APTIVUS®</b> (TPV tipranavir)  2 gélules, 2 fois/jour  Boehringer - AMM du 23/10/05 révision le 23/06/09	INHIBITEUR DE LA PROTÉASE	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Diarrhées</li> <li>• Éruptions cutanées</li> <li>• Troubles digestifs</li> <li>• Hyperglycémie</li> <li>• Hypertriglycéridémie</li> <li>• Hypercholestérolémie.</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>- À prendre au moment du repas. Prendre ce traitement au moment du coucher peut minimiser les effets indésirables.</li> <li>- Associé à 2 capsules de ritonavir, à chaque prise.</li> </ul>
<b>ATRIPLA®</b> (efavirenz/emtricitabine/tenofovir)  1 comprimé, 1 fois/jour  BMS/GILEAD - AMM du 13/12/07 révision le 31/08/09	NUCLÉOSIDE, NUCLÉOTIDE ET NON NUCLÉOSIDE	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Acidose lactique • problème au foie</li> <li>• Problèmes psychiatriques</li> <li>• dépression • vertiges • nausées</li> <li>• diarrhées • fatigue • maux de tête</li> <li>• érythème • sinusite • insomnie</li> <li>• rêves inhabituels.</li> </ul>	Astemizole, cisapride, midazolam, triazolam, dérivés de l'ergot, voriconazole, methysergide, ergotamine, dihydroergotamin mesylate, millepertuis officinal, efavirenz, emtricitabine, tenofovir, atazanavir, lamivudine.	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Surveiller les fonctions hépatiques et rénales.</li> <li>- À prendre à jeun.</li> <li>- En cas de troubles psychiques, en parler à son médecin.</li> <li>- Agit aussi contre le VHB, en tenir compte en cas de co-infection.</li> <li>- Contre indiqué durant la grossesse.</li> </ul>
<b>CESENTRI®</b> (MVC maraviroc)  1 comprimé, 2 fois/jour (sauf exception)  Pfizer - AMM du 24/09/07 révision le 07/08/09	INHIBITEUR D'ENTRÉE	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Toux • fièvre • infections pulmonaires • éruptions cutanées</li> <li>• douleurs musculaires et abdominales</li> <li>• étourdissement • constipation</li> <li>• démangeaisons • difficulté à dormir.</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>- Suivi hépatique attentif, pour cause de réaction allergique.</li> <li>- Suivi attentif pour risque d'infection herpétique.</li> </ul>
<b>COMBIVIR®</b> (3TC/AZT)  1 comprimé, 2 fois/jour  GSK - AMM du 18/03/98 révision le 02/04/09	INHIBITEUR NUCLÉOSIDIQUE DE LA TRANSCRIPTASE INVERSE	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Acidose lactique : devant être traitée d'urgence ; symptômes : essoufflement, fatigue importante et inexplicquée, douleurs musculaires, crampes, nausées, vomissements • Lipoatrophie</li> <li>• Nausées importantes qui disparaissent progressivement.</li> </ul>	Stavudine, ribavirine, zalcitabine, emtricitabine.	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Suivi hématologique régulier.</li> <li>- 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.</li> </ul>
<b>CRIVAN®</b> (IDV indinavir)  2 gélules, 2 fois/jour  MSD - AMM du 04/10/96 révision le 14/07/09	INHIBITEUR DE LA PROTÉASE	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Calculs rénaux • Troubles digestifs</li> <li>• Sensations anormales autour de la bouche • Sécheresse cutanée • Perte de cheveux • Hypertriglycéridémie</li> <li>• Hypercholestérolémie</li> <li>• Hyperglycémie • Lipodystrophie</li> <li>• Ongles incarnés.</li> </ul>	Rifampicine, astémizole, millepertuis, cisapride, dérivés de l'ergot de seigle, terféndine, ethinyloestradiol.	<ul style="list-style-type: none"> <li>- À prendre à jeun avec de l'eau, sauf si pris avec du ritonavir, et à 1h de distance du Videx®.</li> <li>- Boire au moins 1,5 litre d'eau par jour pour éviter des calculs rénaux.</li> <li>- Effets secondaires très importants. A éviter à l'initiation d'un traitement.</li> </ul>
<b>EMTRIVA®</b> (FTC emtricitabine)  1 gélule/jour  Gilead - AMM du 24/10/03 révision le 18/06/09	INHIBITEUR NUCLÉOSIDIQUE DE LA TRANSCRIPTASE INVERSE	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Risque d'acidose lactique</li> <li>• Maux de tête, vertiges • Fatigue</li> <li>• Troubles digestifs • Eruption cutanée</li> <li>• coloration de la paume des mains.</li> </ul>	Lamivudine, zalcitabine.	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 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.</li> </ul>
<b>EPIVIR®</b> (3TC lamivudine)  1 comprimé/jour  GSK - AMM du 08/08/96 révision le 05/09/08	INHIBITEUR NUCLÉOSIDIQUE DE LA TRANSCRIPTASE INVERSE	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Troubles digestifs</li> <li>• Maux de tête</li> <li>• Fatigue.</li> </ul>	Zalcitabine, emtricitabine.	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 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.</li> </ul>
<b>FUZEON®</b> (T20 enfuvirtide)  Injection sous-cutanée, 2 fois/jour  Roche - AMM du 27/05/03 révision le 08/07/08	INHIBITEUR DE FUSION	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Au niveau du site d'injection : rougeurs, douleurs, petites boules.</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>- Après reconstitution du produit avec de l'eau fournie, peut se conserver 24h maxi, au réfrigérateur.</li> <li>- Changer régulièrement de site d'injection et masser immédiatement après l'injection.</li> </ul>
<b>INTELENCE®</b> (TMC 125 étravirine)  2 comprimés, 2 fois/jour  Tibotec - AMM du 26/06/08 révision le 03/08/09	INHIBITEUR NON NUCLÉOSIDIQUE DE LA TRANSCRIPTASE INVERSE	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Maux de tête</li> <li>• Nausées</li> <li>• Diarrhées</li> <li>• Rash.</li> </ul>		À prendre au cours du repas.
<b>INVIRASE®</b> (SQV saquinavir)  2 comprimés, 2 fois/jour  Roche - AMM du 04/10/96 révision le 28/07/10	INHIBITEUR DE LA PROTÉASE	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Diarrhées</li> <li>• Lipodystrophie</li> <li>• Hyperglycémie</li> <li>• Hypertriglycéridémie</li> <li>• Hypercholestérolémie.</li> </ul>	Carbamazépine, efavirenz, névirapine, phénobarbital, phénytoïne, primidone, rifabutine, rifampicine, astémizole, cisapride, terféndine, atazanavir.	<ul style="list-style-type: none"> <li>- À prendre avec un repas copieux.</li> <li>- Associé au ritonavir en faible dose, indispensable pour garantir une efficacité suffisante.</li> <li>- La posologie d'Invirase® dépend du dosage plasmatique effectué après 2 semaines de traitement.</li> </ul>
<b>ISENTRESS®</b> (MK 0518 raltegravir)  1 comprimé, 2 fois/jour  MSD - AMM du 20/12/07 révision le 09/09/09	INHIBITEUR D'INTÉGRASE	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Maux de tête</li> <li>• Fatigue</li> <li>• Vertiges.</li> </ul>		
<b>KALETRA®</b> (LPV.r/lopinavir + ritonavir)  2 comprimés, 2 fois/jour ou 4 comprimés, 1 fois/jour  Abbott - AMM du 20/03/01 révision le 21/08/09	INHIBITEUR DE LA PROTÉASE	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Diarrhées • Nausées • Vomissements</li> <li>• Éruptions cutanées • Fatigue</li> <li>• Lipodystrophie • Hyperglycémie</li> <li>• Hypertriglycéridémie</li> <li>• Hypercholestérolémie.</li> </ul>	Astémizole, terféndine, flécaïnide, midazolam, triazolam, cisapride, primozide, amiodarone, dérivés de l'ergot de seigle, millepertuis, rifampicine, disulfirame, propafénone, métronidazole.	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Contre-indiqué en cas d'insuffisance hépatique sévère.</li> <li>- Contient du ritonavir, comme booster.</li> <li>- À prendre à 1h de distance du Videx®.</li> </ul>
<b>KIVEXA®</b> (abacavir/lamivudine)  1 comprimé/jour  GSK - AMM du 17/09/04 révision le 08/06/09	INHIBITEUR NUCLÉOSIDIQUE DE LA TRANSCRIPTASE INVERSE	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fatigue • Troubles digestifs</li> <li>• 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</li> <li>• Risque d'acidose lactique devant être traitée d'urgence (voir Combivir®)</li> <li>• Troubles digestifs • Maux de tête.</li> </ul>	Zalcitabine, stavudine, emtricitabine, alcool (éthanol), ne pas débiter le traitement en même temps que névirapine.	<ul style="list-style-type: none"> <li>- La lamivudine agissant contre le VHB, en tenir compte en cas de co-infection.</li> <li>- Non recommandé en cas de grossesse et d'insuffisance hépatique.</li> <li>- En cas d'hypersensibilité même sans éruption cutanée : contacter les urgences avec la notice de la boîte.</li> <li>- En cas d'arrêt du traitement, pour hypersensibilité, ne jamais reprendre l'abacavir : risque mortel.</li> </ul>

Traitements	Classe	Effets indésirables les plus fréquents	Associations contre-indiquées	Recommandations et commentaires
<b>NORVIR®</b> (ritonavir) 6 capsules, 2 fois/jour Abbott - AMM du 26/08/96	INHIBITEUR DE LA PROTÉASE	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Troubles digestifs, diarrhées</li> <li>• Sensations anormales autour de la bouche</li> <li>• Neuropathies périphériques</li> <li>• Hypertriglycéridémie</li> <li>• Hyperglycémie</li> <li>• Hypercholestérolémie.</li> </ul>	Astémizole, cisapride, dérivés de l'ergot de seigle, terféridine, pimozide, rifampicine, efavirenz, midazolam, rifabutine, triazolam.	<ul style="list-style-type: none"> <li>- À prendre au cours du repas.</li> <li>- Le ritonavir est recommandé à faible dose en association à une autre antiprotéase, comme booster.</li> <li>- À conserver au frais.</li> </ul>
<b>PREZISTA®</b> (TMC 114 darunavir) 1 comprimé, 2 fois/jour Tibotec - AMM 21/02/07 révision le 31/03/11	INHIBITEUR DE LA PROTÉASE	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Maux de tête</li> <li>• Nausées</li> <li>• Diarrhées.</li> </ul>	Terféridine, dérivés de l'ergot de seigle, millepertuis, rifampicine et certains anti-arythmiques (bépridil, quinidine).	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Doit être associé à de faibles doses de ritonavir.</li> <li>- À prendre au cours du repas.</li> </ul>
<b>RETROVIR®</b> (AZT zidovudine) 1 comprimé, 2 fois/jour GSK - AMM du 13/03/87 révision le 03/04/09	INHIBITEUR NUCLÉOSIDIQUE DE LA TRANSCRIPTASE INVERSE	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anémie (baisse des globules rouges)</li> <li>• Leucopénie et neutropénie (baisse des globules blancs dont neutrophiles)</li> <li>• Maux de tête</li> <li>• Fatigue</li> <li>• Chez les nouveaux-nés, risque de cytopathies mitochondriales si la mère a reçu AZT+3TC.</li> </ul>	Stavudine, ribavirine.	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Suivi sanguin pour surveiller l'apparition éventuelle d'anémie ou de neutropénie.</li> </ul>
<b>REYATAZ®</b> (atazanavir) 1 gélule, 1 fois/jour BMS - AMM du 02/03/04 révision le 07/07/09	INHIBITEUR DE LA PROTÉASE	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Troubles digestifs</li> <li>• En début de traitement, peut entraîner une jaunisse (par l'augmentation de la bilirubine sanguine)</li> <li>• Troubles de la vision.</li> </ul>	Nombreuses interactions avec d'autres médicaments éliminés par le foie.	<ul style="list-style-type: none"> <li>- À prendre au cours du repas.</li> <li>- Prévenir son médecin en cas de jaunisse.</li> <li>- Associé à une gélule de ritonavir.</li> </ul>
<b>SUSTIVA®</b> (EFV efavirenz) 1 comprimé/jour BMS - AMM du 28/05/99 révision le 20/01/10	INHIBITEUR NON NUCLÉOSIDIQUE DE LA TRANSCRIPTASE INVERSE	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sensations d'ébriété, vertiges, cauchemars, hallucinations</li> <li>• Hypercholestérolémie</li> <li>• Troubles du comportement et de l'humeur</li> <li>• Eruption cutanée parfois sévère (rash).</li> </ul>	Saquinavir, astémizol, cisapride, midazolam, terféridine, triazolam, éthynil-oestradiol, ritonavir, névirapine.	<ul style="list-style-type: none"> <li>- À prendre au coucher.</li> <li>- En cas de troubles psychiques, en parler à son médecin.</li> <li>- Surveillance de la fonction hépatique.</li> <li>- Contre indiqué durant la grossesse.</li> </ul>
<b>TELZIR®</b> (APV fosamprenavir) 1 comprimé, 2 fois/jour GSK - AMM du 12/07/04 révision le 15/05/09	INHIBITEUR DE LA PROTÉASE	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nausées</li> <li>• Hypertriglycéridémie</li> <li>• Hypercholestérolémie</li> <li>• Hyperglycémie.</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>- Permet de remplacer les 8 gélules quotidiennes d'amprénavir.</li> <li>- À prendre au cours du repas.</li> <li>- Doit être associé à une gélule de ritonavir, à chaque prise.</li> </ul>
<b>TRIZIVIR®</b> (abacavir/lamivudine/zidovudine) 1 comprimé, 2 fois/jour GSK - AMM du 28/12/00 révision le 27/05/09	INHIBITEUR NUCLÉOSIDIQUE DE LA TRANSCRIPTASE INVERSE	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Allergie grave: hypersensibilité à l'abacavir (voir Ziagen®) pouvant entraîner l'arrêt du traitement</li> <li>• Effets indésirables de zidovudine (voir Rétrovir®), de lamivudine (voir Epivir®) et d'abacavir (voir Ziagen®).</li> </ul>	Stavudine, alcool, emtricitabine, ribavirine, zalcitabine, ne pas débuter le traitement en même temps que névirapine (voir Ziagen®).	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Voir Ziagen®.</li> <li>- 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.</li> </ul>
<b>TRUVADA®</b> (emtricitabine/tenofovir) 1 comprimé/jour Gilead - AMM du 21/02/05 révision le 22/12/08	NUCLÉOSIDE ET NUCLÉOTIDE	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Troubles digestifs (vomissements, nausées, diarrhées, flatulences)</li> <li>• Fatigue</li> <li>• Diminution du phosphate sanguin</li> <li>• Maux de tête, vertiges</li> <li>• Insuffisance rénale</li> <li>• Risque d'acidose lactique</li> <li>• Possibilité d'éruption cutanée</li> <li>• Coloration de la paume des mains.</li> </ul>	didanosine, antibiotiques de la famille des aminosides, foscarnet sodique, amphotéricine B, vancomycine, iséthionate de pentamidine, ganciclovir.	<ul style="list-style-type: none"> <li>- À prendre au moment du repas.</li> <li>- Surveillance de la fonction rénale recommandée.</li> <li>- 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.</li> </ul>
<b>VIDEX®</b> (ddl didanosine) 1 gélule/jour BMS - AMM du 05/05/92 révision le 11/08/09	INHIBITEUR NUCLÉOSIDIQUE DE LA TRANSCRIPTASE INVERSE	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Troubles digestifs</li> <li>• Troubles hépatiques et risques de pancréatite aiguë en association avec Zérit® (arrêt immédiat)</li> <li>• Neuropathies périphériques (fourmillements et diminution de la sensibilité au niveau des pieds et des mains).</li> </ul>	Ganciclovir, stavudine, ténofovir, zalcitabine.	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Vigilance sur l'apparition de neuropathies périphériques.</li> <li>- Prendre à jeun strict, et à distance des autres médicaments, 2h avant ou après le repas.</li> <li>- Risque de pancréatite, surtout en cas de consommation d'alcool.</li> </ul>
<b>VIRACEPT®</b> (NFV nelfinavir) 3 comprimés, 3 fois/jour Roche - AMM du 22/01/98 révision le 06/07/08	INHIBITEUR DE LA PROTÉASE	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Diarrhées, parfois importantes</li> <li>• Lipodystrophie</li> <li>• Hyperglycémie</li> <li>• Hypertriglycéridémie</li> <li>• Hypercholestérolémie.</li> </ul>	Rifampicine, astémizole, cisapride, dérivés de l'ergot de seigle, terféridine.	<ul style="list-style-type: none"> <li>- À prendre absolument durant le repas.</li> <li>- En cas de diarrhées persistantes, demander l'avis de votre médecin.</li> </ul>
<b>VIRAMUNE®</b> (NVP nevirapine) 1 comprimé/jour sur 14 jours ; puis 2/jour Boehringer - AMM du 05/02/98 révision le 29/05/09	INHIBITEUR NON NUCLÉOSIDIQUE DE LA TRANSCRIPTASE INVERSE	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Risque d'allergie : fièvre, éruption cutanée sévère (rash)</li> <li>• Atteintes hépatiques graves.</li> </ul>	Saquinavir, ketoconazole, éthynil-oestradiol, rifampicine, efavirenz, ne pas débuter le traitement en même temps que l'abacavir.	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Contre indiqué si insuffisance hépatique sévère, d'où surveillance attentive.</li> <li>- Risques d'allergie à Viramune® pouvant atteindre la peau et le foie.</li> <li>- L'initiation doit être progressive et nécessite une surveillance accrue, surtout en cas de co-infection.</li> </ul>
<b>VIREAD®</b> (TDF tenofovir) 1 comprimé/jour Gilead - AMM du 05/02/02 révision le 22/04/09	INHIBITEUR NUCLÉOTIDIQUE DE LA TRANSCRIPTASE INVERSE	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Troubles digestifs (vomissements, nausées, diarrhées, flatulences)</li> <li>• Diminution du phosphate sanguin</li> <li>• Insuffisance rénale.</li> </ul>	zalcitabine, didanosine, antibiotiques de la famille des aminosides, foscarnet sodique, amphotéricine B, vancomycine, iséthionate de pentamidine, ganciclovir.	<ul style="list-style-type: none"> <li>- À prendre au moment du repas.</li> <li>- Surveillance de la fonction rénale recommandée.</li> <li>- Le tenofovir agit aussi contre le VHB, en tenir compte en cas de co-infection.</li> </ul>
<b>ZÉRIT®</b> (d4T stavudine) 1 gélule, 2 fois/jour BMS - AMM du 08/05/96 révision le 28/08/09	INHIBITEUR NUCLÉOSIDIQUE DE LA TRANSCRIPTASE INVERSE	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Toxicité hépatique et pancréatique</li> <li>• Neuropathies périphériques</li> <li>• Troubles métaboliques : diabète, lipodystrophie, etc.</li> </ul>	Didanosine, zidovudine, zalcitabine, doxorubicine.	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Vigilance sur l'apparition de neuropathies périphériques.</li> <li>- Risque de pancréatite, surtout en cas de consommation d'alcool.</li> <li>- Risque majoré de lipodystrophie.</li> </ul>
<b>ZIAGEN®</b> (ABC abacavir) 2 comprimés, 1 fois/jour GSK - AMM du 08/07/99 révision le 08/06/09	INHIBITEUR NUCLÉOSIDIQUE DE LA TRANSCRIPTASE INVERSE	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fatigue</li> <li>• Troubles digestifs</li> <li>• 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</li> <li>• Risque d'acidose lactique devant être traité d'urgence (lire Combivir®).</li> </ul>	Alcool (éthanol), ne pas débuter le traitement en même temps que névirapine.	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Non recommandé chez la femme enceinte, et si insuffisance hépatique.</li> <li>- En cas d'hypersensibilité : contacter le médecin ou les urgences avec l'avertissement fourni dans la boîte.</li> <li>- En cas d'arrêt du traitement, pour hypersensibilité, ne jamais reprendre l'abacavir : risque mortel.</li> </ul>



www.actupparis.org

GUIDES

RéPI

sida, un glossaire

des bases pour comprendre

ACTION

information = pouvoir

protocoles

droits sociaux  
www.reactup.fr

Pour permettre à chacunE de lutter contre le sida, nous éditons des revues, des guides, organisons des réunions publiques. Ces publications & comptes-rendus sont disponibles par courrier (gratuité possible) et sur nos sites internet.

**GUIDES**

glossaire, droits sociaux, des bases pour comprendre  
frais d'envoi : 3€ l'un, 5€ les 3

**ACTION**

le journal d'Act Up-Paris  
5 numéros par an  
abonnement : 8€ (soutien : 18€)

**PROTOCOLES**

l'information thérapeutique  
5 numéros par an  
abonnement : 8€ (soutien : 18€)

**RéPI**

5 Réunions Publiques  
d'Information par an  
envoi des dossiers : 2,50€

**INFOS**

Rose-Rachel Rebelle  
diffusion@actupparis.org  
01 49 29 44 85

30 ANS DE SIDA, 30 ANS DE COMBATS  
**RÉUNION PUBLIQUE D'INFORMATION**

**MERCREDI 22 JUIN 2011 / 19H-22H / CENTRE WALLONIE-BRUXELLES**

46 RUE QUINCAMPOIX / PARIS 4E / M° CHÂTELET, LES HALLES OU RAMBUTEAU

LUTTER CONTRE LE SIDA  
**SOUTENIR ACT UP-PARIS**

**je fais un don à Act Up-Paris :**

- par chèque, à l'ordre d'Act Up-Paris, envoyé à l'adresse ci-dessous
- par prélèvement (tous les 18 du mois)  
d'un montant de  €

en remplissant l'autorisation de prélèvement ci-contre et en l'accompagnant d'un RIB

je peux également faire un don en ligne :  
actupparis.org/spip.php?page=soutenir

je recevrai par courrier un reçu fiscal (en janvier ou sur demande) me permettant de déduire de mes impôts 66% de ce don, à hauteur de 20% de mon revenu imposable. par exemple, pour un don de 50€, ma réduction d'impôt sera de 33€, soit un coût réel de 17€ seulement.

**ACT UP-PARIS**  
**BP 287**  
**75525 PARIS CEDEX 11**

N° national d'émetteur : 421 849  
Autorisation de la poste : PA / B / 07 / 96

**autorisation de prélèvement mensuel**

merci de nous renvoyer cet imprimé complété et signé en y joignant un RIB

**Titulaire du compte à débiter**

Nom : ..... Prénom : .....  
Adresse : .....  
Code postal : [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] Ville : .....

**Établissement du compte à débiter**

Nom : .....  
Adresse : .....  
Code postal : [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] Ville : .....

**Désignation du compte à débiter**

Établissement [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] Guichet [ ] [ ] [ ]  
N° de compte [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] Clé RIB [ ] [ ] [ ]

J'autorise l'établissement teneur de mon compte à prélever sur ce dernier, les prélèvements établis à mon nom qui seront présentés par Act Up-Paris.

Date [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ]

Signature (obligatoire) :