

protocoles

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

automne 2012

Femmes : enjeux de préventions toujours concernées ?

Le thème du nouveau Colloque qui se tiendra les 7 et 8 décembre prochain, organisé par l'interassociatif Femmes & VIH* a été défini à partir des demandes des femmes concernées par le VIH, mais aussi de l'actualité. Beaucoup d'informations circulent : gestion du risque, prise en compte de la prévention, mésusages et dommages liés à la consommation de produits licites et illicites, pénalisation, etc. Ces informations sont rarement abordées de manière genrée ou le sont selon les seuls repères des hommes ayant des relations sexuelles avec d'autres hommes. Car le contexte des nouveaux outils de préventions, effectifs ou à l'étude, leurs enjeux et leurs contradictions, leurs difficultés ont des conséquences dans la vie mais ont-ils un impact sur le comportement des femmes ? Et pour les femmes co-infectées par une hépatite, la prévention se gère-t-elle différemment ?

A ce jour, bien d'autres questions restent sans réponse. A l'heure où la prise en charge et le suivi des personnes vivant avec le VIH est en pleine évolution, où les traitements n'ont plus seulement un rôle dans nos vies mais s'installent jusque dans nos lits devenant un enjeu de prévention, la question des femmes dans cette épidémie n'est toujours pas réglée alors que (faut-il encore le rappeler ?) elles représentent plus de la moitié des personnes contaminées dans le monde. Pourtant elles restent absentes ou sous-représentées dans les enquêtes, les évaluations, les cohortes et les études qui décideront de ce qui est bon ou non, de ce qui sera mis en place ou non, pour gérer l'épidémie actuelle et faire face à son évolution. L'absence des femmes dans la recherche est toujours aussi criante puisque leur représentation reste toujours trop faible. Même si nous ne cessons de le rappeler, si des médecins et des chercheurEs s'en offusquent, tant que le nombre de femmes incluses dans la recherche médicale ou en science sociale ne sera pas suffisant, que les questions qui y seront posées ne seront pas genrées, les femmes continueront à ne pas avoir de réponses à leurs questions, à ne pas être entendues, à demeurer invisibles. Tant que les enquêtes ne tiendront pas compte de la situation des femmes, elles devront continuer à faire avec ce qui a été pensé pour les hommes.

Avec cette nouvelle rencontre, les femmes concernées par le VIH donneront leur vision sur les TasPs, les PrEPs, les microbicides, la gestion des risques, la réduction des risques en toxicomanie signifient pour elles, parce qu'elles aussi vivent avec le VIH.

* Le Collectif interassociatif Femmes & VIH est composé des associations Act Up-Paris, Médecins du Monde, Le Planning Familial et Sida Info Service ; en partenariat avec Action Traitements, Actif Santé, AVH78, Aides, Dessine moi un mouton, Frisse, Ikambéré, Marie Madeleine, Sol En Si.

www.actupparis.org

ESSAIS CLINIQUES

QUADRIH : recherche publique
PRETHEVIC : recherche publique
AI444 043 : recherche privée
OPTIPRIM : recherche publique

FEED-BACK

Pharmacovigilance, extrait de la RéPI 86
Washington 2012 : Toward an HIV Cure

PISTES POUR UNE GUÉRISON

Réservoirs

FEMMES & VIH

Programme de la prochaine rencontre

APPEL

SLAM

DIRECTEUR DE PUBLICATION
Frédéric Navarro

SECRÉTARIAT DE RÉDACTION & MAQUETTE
Véronique Symon
et Claire Vannier

CONTACTER LA RÉDACTION
publications@actupparis.org

ONT PARTICIPÉ À CE NUMÉRO

Jérémy Chambraud-Susini
Hugues Fischer
Catherine Kapusta-Palmer
Jonas Le Bail
Maryvonne Molina
Sibylla Péron-Noff,
Gordon Tucker,
Claire Vannier
Arthur Vuattoux

ABONNEMENT & DIFFUSION
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 .

NOUS REJOINDRE
réunion de la commission TR
1 mercredi sur 2 à 19h30
au local d'Act Up-Paris
01 49 29 44 75
traitements@actupparis.org

ISSN 1284-2931
Dépôt légal à parution

AVEC LE SOUTIEN DE
Sidaction
Direction Générale de la Santé
ANRS

IMPRIMEUR
Expressions II
10bis rue Bission
75020 Paris

TIRAGE 20 000
exemplaires

**ACT UP
PARIS**

sommaire

03	essais cliniques
07	et toujours
10	agenda
11	pharmacovigilance
16	actu des traitements
18	réservoirs
20	vers une guérison du VIH
22	enjeux de préventions pour les femmes
24	appel concernant le SLAM
25	NOUVEAU tableau des antirétroviraux VIH et VHC

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 75, du lundi au 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

vos traitements, 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).

QUADRIH

ANRS HC 30 RECHERCHE PUBLIQUE

ESSAI VIH-VHC

Étude pilote évaluant l'efficacité et la tolérance d'une quadrithérapie par asunaprevir, daclastavir, ribavirine et interféron pégylé chez des personnes co-infectées VIH-VHC de génotype 1 ou 4, ayant présenté une réponse nulle à un traitement antérieur par interféron pégylé et ribavirine.

qui peut participer à cette étude ?

65 personnes co-infectées, ayant une charge virale du VIH inférieure à 400 copies/mL, et une charge virale du VHC de génotype 1 ou 4 supérieure à 1000 UI/mL, avec plus de 200 CD4. Le traitement antirétroviral doit être stable depuis plus d'un mois et se composer d'au moins 3 molécules de deux classes différentes : raltegravir, ténofovir-emtricitabine, abacavir-lamivudine. Tout stade de fibrose.

quel est l'objectif de l'étude ?

Objectif principal : estimation du nombre de **RVS** (Réponse virologique soutenue) après un traitement de 24 semaines par une quadrithérapie associant l'asunaprevir, le daclatasvir avec l'interféron pégylé alpha-2a et la ribavirine. Estimation réalisée 12 semaines après la fin du traitement.

Objectifs secondaires : évaluation de la tolérance au traitement et d'effets indésirables, évaluations virologiques VHC et VIH, pharmacologique, hépatique et métabolique. Etudes de pharmacogénie selon les résultats de pharmacologie.

comment se déroule l'étude ?

Cette étude interventionnelle, multicentrique, avec un bras unique concerne 65 participants répartis dans plusieurs hôpitaux de France.

La durée totale par participant est de 9 mois de traitement et un an de suivi. **Les traitements** : de l'inclusion jusqu'à la 4^e semaine (S4), association interféron pégylé (Pegasys®) et ribavirine (Copegus® ou Rebetrol®), dose adaptée suivant le poids. Ensuite, de S4 à M7, sont ajoutés asunaprevir (1 comprimé 2 fois par jour) et daclatasvir (1 comprimé 1 fois par jour). Cette quadrithérapie durera au maximum 6 mois si la réponse au traitement est bonne, c'est-à-dire si la charge virale VHC est inférieure à 15 UI/mL à la 12^e semaine.

Par contre, si au 3^e mois la charge virale du VHC est supérieure à 15 UI/mL, le traitement de l'hépatite sera arrêté.

qui contacter pour rentrer dans cette étude ?

investigateur coordonnateur :

P^r Stanislas POL

Unité d'Hépatologie médicale

Hôpital Cochin

St Vincent de Paul Paris

Tel : 01 58 41 30 01

Stanislas.pol@cch.aphp.fr

notre avis

Le traitement de l'essai comprend, d'une part pour l'hépatite C, la bithérapie interféron et ribavirine (avec une période d'induction) associée au daclatasvir (BMS 790052) inhibiteur puissant du complexe de réplication (NS5A) VHC actif sur plusieurs génotypes (1a, 1b mais aussi 2 et 5), et asunaprevir (BMS 650032), inhibiteur de la protéase NS3 du VHC actif contre les génotypes 1a, 1b et 4. Plusieurs molécules de ce type sont en cours de développement et deux ont obtenu une autorisation de mise sur le marché (Victrelis®, Incivo®). Actuellement, les personnes cirrhotiques et/ou non répondeurs à un traitement antérieur ont un besoin urgent d'un traitement efficace car elles ont un risque évolutif péjoratif à court terme. Ces nouvelles stratégies devraient permettre d'obtenir de meilleurs taux de réponse grâce à une augmentation de la puissance antivirale et un moindre risque de résistance. Cet essai a été mis en place rapidement et doit débuter en novembre 2012.

PRETHEVIC

Étude observationnelle multicentrique ANRS HC EP25 RECHERCHE PUBLIQUE ESSAI VIH-VHC

Étude observationnelle prospective multicentrique de personnes co-infectées VIH/VHC atteintes d'une première décompensation de cirrhose ou révélant un carcinome hépatocellulaire.

qui peut participer à cette étude ?

Des personnes ayant eu un premier épisode de décompensation de cirrhose (ascite, hémorragie digestive par hypertension portale, syndrome hépatorénal, encéphalopathie, ictère) ou un carcinome hépatocellulaire (CHC) dont le diagnostic date de moins de 1 an, qui sont atteintes d'une co-infection VIH/VHC argumentée par la présence d'anticorps anti-VHC (associée ou non à la présence d'ARN VHC) et une séropositivité pour le VIH.

quel est l'objectif de l'étude ?

L'objectif principal est la description de l'évolution et de la prise en charge des personnes co-infectées VIH/VHC au stade de première décompensation hépatique ou CHC afin de répondre aux questions suivantes : quelle est la fréquence et le type de décompensations hépatiques ? quelle est la vitesse de dégradation de la fonction hépatique dans ce contexte ? quel est le pourcentage de ces patients qui atteignent le stade d'inscription sur une liste de transplantation ? Quelles sont les raisons de non-inscription sur une liste de transplantation des personnes co-infectées VIH/VHC au stade de complication ? Quel est le pourcentage de tels patients effectivement greffés ?

comment se déroule l'étude ?

La durée de l'étude est de 5 ans. La participation de chaque personne peut varier de 2 à 5 ans, en fonction de la date d'inclusion. Les participants seront suivis selon les modalités largement admises actuellement par l'ensemble des cliniciens hépatologues, infectiologues, internistes et transplantateurs ; un recueil trimestriel concernant les données cliniques, biologiques, radiologiques et endoscopiques sera effectué. Une biothèque sera réalisée à l'inclusion, puis une fois par an . L'étude se déroule dans 56 centres hospitaliers français spécialisés dans la prise en charge de la cirrhose et de la co-infection VIH/VHC. Les inclusions se poursuivent jusqu'à fin décembre 2012.

qui contacter pour rentrer dans cette étude ?

Investigateur coordinateur : Pr Jean-Charles Duclos-Vallée, Centre Hépatobiliaire, Hôpital Paul Brousse, Villejuif, Tel : 01 45 59 67 91

notre avis

Alors que les antirétroviraux sont de plus en plus efficaces contre le VIH, pour les personnes co-infectées VIH/VHC, le répit est souvent de courte durée, la progression de l'hépatite prenant le pas. La proposition de greffe arrive alors en dernier recours, mais cette étape est loin d'être facile. Préthévic ne permettra pas forcément d'améliorer l'évolution de cette infection, mais par le recueil de ces informations, cette étude précisera l'intérêt et les modalités d'une transplantation hépatique la plus efficace possible dans un contexte complexe qu'est la co-infection.

permanence d'Act Up-Paris :
lundi à vendredi de 14h à 18h
traitements@actupparis.org
01 49 29 44 75

ESSAI AI444-043

BMS RECHERCHE PRIVÉE

ESSAI VIH-VHC

Étude de phase III évaluant la sécurité et l'efficacité du BMS-790052 associé au peg-interféron alfa-2a et la ribavirine chez des personnes co-infectées VIH-VHC, naïves de traitement pour le virus de l'hépatite C.

qui peut participer à cette étude ?

300 personnes co-infectées de façon chronique par le VIH et le VHC de génotype 1 (environ 40% de chaque sous-type 1a et 1b) naïves de traitement VHC. La charge virale VHC doit être supérieure à 10 000 UI/mL avant inclusion, l'absence d'antigène HBs est obligatoire. En cas de prise d'antirétroviraux, la charge virale VIH doit être inférieure à 40 copies/mL et les CD4 supérieurs à 100 ; sans antirétroviraux, la charge virale VIH doit être inférieure à 400 copies/mL et les CD4 supérieurs à 350. Les personnes avec cirrhose compensée peuvent être incluses.

quel est l'objectif de l'étude ?

Objectif principal : évaluer l'efficacité du BMS-790052 en fonction du nombre de personnes présentant une réponse virologique maintenue à 12 semaines, c'est-à-dire une charge virologique du VHC supérieure à la limite quantifiable, détectable ou indétectable, 12 semaines après l'arrêt du traitement.

Objectifs secondaires : évaluer la tolérance du BMS-790052 par les événements indésirables et arrêts prématurés.

comment se déroule l'étude ?

La durée totale de l'étude est de 72 semaines. La période de traitement est de 24 ou de 48 semaines suivie d'une période post-traitement de 48 ou de 24 semaines. 250 personnes sous traitement antirétroviral et 50 personnes sans traitement y participeront.

Les 24 premières semaines : le traitement prescrit se compose de : peg-interféron-2a une fois par semaine en injection sous-cutanée + ribavirine 2 fois par jour par voie orale (en fonction du poids) + BMS-790052 1 fois par jour par voie orale (dose en fonction du traitement VIH associé).

Après 24 semaines de traitement : évaluation de la réponse virologique, c'est-à-dire que la charge virale VHC doit être indétectable à la semaine 4 et à la semaine 12.

En fonction des résultats : les personnes ayant une réponse virologique entreront dans une phase de suivi de 48 semaines sans traitement. Les personnes n'ayant pas atteint la réponse virologique recevront du peg-interféron-2a + ribavirine 24 semaines supplémentaires, puis seront suivies pendant 24 semaines sans traitement.

Une importante liste de critères d'exclusion est à souligner, destinés à garantir la sécurité des participants face à de nouvelles molécules. En cas de baisse trop importante de l'hémoglobine, la ribavirine pourrait être diminuée voire interrompue. L'association antirétrovirale doit rester inchangée tout au long de l'étude sauf en cas d'apparition de résistance (réalisation d'un test, génotype et/ou phénotype). A la fin de l'étude, les personnes ayant suivi la totalité du protocole pourront participer à une étude non interventionnelle de suivi à long terme. Une étude pharmacocinétique et une de pharmacogénétique sont prévues.

qui contacter pour rentrer dans cette étude ?

Représentants BMS :
Médecin de recherche clinique : Adyb Baakili,
tel : 01 58 83 67 46

Coordinatrice de recherche clinique
Martine Troccaz
Tel : 01 58 83 62 87

permanence d'Act Up-Paris
lundi à vendredi de 14h à 18h
traitements@actupparis.org
01 49 29 44 75

Quelques abréviations à retenir :

RVR : réponse virologique rapide, c'est-à-dire que la charge virale est devenue indétectable après un traitement court.
RVP : réponse virologique précoce c'est-à-dire que la charge virale est devenue indétectable à la fin du 3^e mois
RVS : réponse virologique soutenue c'est-à-dire que la charge virale reste indétectable après la fin du traitement, ce qui signifie la guérison de l'infection.

Des études d'interactions médicamenteuses ont été faites en amont pour déterminer les doses de BMS-790052 en fonction des associations d'antirétroviraux prescrits dans cet essai. Ces doses varient de 30 mg, 60 mg à 90 mg.

notre avis

Le BMS-790052 est un inhibiteur sélectif de la protéine 5A (NS5A) du VHC. A ce stade du développement d'une nouvelle molécule (phase III) la priorité de l'essai sera de suivre l'effet des doses sélectionnées, leur action antivirale efficace et prolongée, l'absence d'effets indésirables importants. Les études d'interactions médicamenteuses ont permis l'élaboration de recommandations de doses, en particulier avec l'atazanavir boosté par le ritonavir et montré que dans ce cas il n'y a aucun ajustement à prévoir, de même pour le darunavir/ritonavir et le lopinavir/ritonavir. L'industrie pharmaceutique doit continuer de mener ces études, avec des critères nombreux et sévères, étape inévitable sur la route qui mènera le produit vers l'obtention de l'AMM. Dans la lutte contre l'hépatite C, nous avons besoin de disposer de nouveaux antiviraux qui permettront une guérison définitive de l'infection.

OPTIPRIM

ANRS 147 RECHERCHE PUBLIQUE

L'essai OPTIPRIM a débuté en 2010, son principe est de donner un traitement en primo-infection du VIH (une trithérapie pour le premier groupe, une pentathérapie pour le second groupe), puis d'arrêter le traitement au bout de 24 mois pour voir ce qu'il se passe ; notamment voir combien de personnes dans chaque groupe seront dans une situation de guérison fonctionnelle, c'est-à-dire ne nécessitant plus pour un temps relativement long de prendre un traitement, mais aussi pour quelle durée, quelles sont les caractéristiques des personnes dans cette situation, etc.

OPTICE en soutien

Nous avons déjà publié une fiche essai* sur OPTIPRIM et le témoignage de Justin, qui participe à l'essai**. Du fait que la stratégie testée peut comporter un risque pour les participants et que les inclusions ont lieu au moment où les personnes viennent d'apprendre leur séropositivité, le collectif interassociatif TRT-5*** a mis en place un dispositif d'accompagnement à la décision éclairée et de suivi appelé OPTICE. Il est porté par Sida Info Service. Les personnes qui s'interrogent sur une éventuelle participation à l'essai ou qui y participent peuvent appeler au numéro vert (gratuit) 0 800 840 800 ou envoyer un courriel à optiprim@sida-info-service.org

L'arrêt du traitement n'est pas une obligation mais peut apporter un bénéfice

L'essai ayant débuté il y a plus de 24 mois, certains participants sont arrivés au moment d'arrêter le traitement qu'ils prenaient précédemment ; moment qui fait ressortir quelques inquiétudes et problèmes. Sur le consentement d'abord, puisque le TRT-5 avait pointé le fait que certains médecins des centres investigateurs ne souhaitent pas rappeler que l'arrêt de traitement au 24^e mois n'est pas obligatoire. Le TRT-5 avait alors obtenu la diffusion d'une brochure auprès des participants pour rappeler qu'il fallait y consentir, pensant que les médecins allaient faire un rappel de ce point en amont de l'arrêt. Cependant, ce n'est pas systématiquement le cas ! Ensuite, l'arrêt de traitement s'accompagne d'un rebond viral qui est généralement rapide et important (c'était aussi le cas parmi les personnes de la cohorte VISCONTI) et donc aussi d'un risque accru de transmission du virus. Il est nécessaire de faire une piqûre de rappel en prévention ; ce qui n'est pas non plus systématiquement fait.

C'est pourquoi il est important de rappeler :

- le bénéfice attendu de l'arrêt de traitement : possibilité d'un contrôle du VIH sans antirétroviraux permettant de ne pas reprendre un traitement, grâce à l'initiation du traitement en primo-infection ;
- l'importance et l'objectif d'un suivi rapproché suite à cet arrêt, en terme de limitation des risques notamment ;
- le caractère volontaire de la décision d'arrêt de traitement ;
- la poursuite d'un traitement en trithérapie et d'un suivi de qualité dans le cadre de l'essai pour les personnes qui ne remplissent pas les critères d'arrêt ou qui ne souhaitent pas arrêter leur traitement ;
- les recommandations d'utilisation du préservatif.

François Cheret, l'investigateur principal partageant ce point de vue, et doit donc sensibiliser les investigateurs des différents centres à bien respecter cela.

*Voir : Protocoles 59, décembre 2009, page 3, www.actupparis.org/article3889.html

**Voir : Protocoles 67/68, mars 2010, page 16, www.actupparis.org/article4660.html

*** Le TRT-5 est un groupe interassociatif qui rassemble neuf associations de lutte contre le sida : Actions Traitements, Act Up-Paris, Act Up-Sud Ouest, Aides, Arcat, Dessine Moi Un Mouton, Nova Dona, Sida info Service, Sol En Si.

Si vous participez à OPTIPRIM et que vous n'avez pas reçu ces informations au 24^e mois, contactez le : 0 800 840 800

ESSAI AI452-017

BMS RECHERCHE PRIVÉE

ESSAI VHC

Cette étude de phase III doit évaluer l'efficacité et la sécurité d'emploi du peg-interféron lambda-1a avec ou sans daclastavir, en comparaison avec du peg-interféron alpha-2a, administré chacun en association avec de la ribavirine, chez des personnes naïves de traitement présentant une hépatite C chronique de génotype 2 et 3.

qui peut participer à cette étude ?

Environ 875 personnes mono-infectées par le VHC sous traitement dans le monde dont 32 dans 4 centres en France pour une durée de 60 semaines maximum.

qui contacter pour rentrer dans cette étude ?

Coordinateur de recherche clinique de BMS : Raouda Akremi et Nicolas Mandard.
Tel : 01 58 83 68 55 et 01 58 83 61 57.

HEPATER

ANRS CO 22 RECHERCHE PUBLIQUE

ESSAI VIH-VHC

Etude de cohorte observationnelle multicentrique qui sera composée d'environ 25 000 personnes porteuses d'une hépatite B ou C (les personnes porteuses du VIH seront exclues). Elles seront recrutées dans une vingtaine de centres en France.

qui peut participer à cette étude ?

Des personnes atteintes d'une hépatite B chronique ou d'une hépatite B aiguë associée à une hépatite D aiguë ou chronique. Des personnes atteintes d'une hépatite C chronique ou d'apparition récente. Des personnes dont l'hépatite C est guérie par éradication à long terme (soit spontanée soit après traitement).

quel est l'objectif de l'étude ?

Objectif principal : mesurer les bénéfices et les risques associés aux différentes modalités de prise en charge thérapeutique des hépatites B et C puis cerner les facteurs déterminants individuels, virologiques, environnementaux et sociaux.
Objectifs secondaires : thérapeutique : analyser les effets thérapeutiques des nouvelles anti-protéases du VHC au long terme, leur tolérance et leur impact sur l'évolution des hépatites chroniques.

comment se déroule l'étude ?

25 000 personnes sont prévues. 15 000 infectés récents ou anciens par le VHC et 10 000 infectés par le VHB. La durée est de 10 ans sur 30 centres (2 ans d'inclusion, 8 ans de suivi). Le suivi clinique s'adaptera au dossier médical, dans le cas d'hépatite B chronique au minimum 1 visite/an et 2 visites/an pour une hépatite C chronique.

qui contacter pour rentrer dans cette étude ?

Investigateur coordinateur :
Pr Stanilas Pol, Unité
d'Hépatologie médicale,
Hôpital Cochin St Vincent de Paul
Paris. Tel : 01 58 41 30 01

notre avis

Depuis peu nous assistons à l'arrivée de nouveaux traitements anti VHC lesquels pourraient apporter un vrai apport thérapeutique. Cette cohorte devrait en raison de sa durée permettre de mieux comprendre les mécanismes, les résultats des recherches biologiques, virologiques, physiopathologiques, de déterminer les bio-marqueurs lorsqu'il y a une réponse aux traitements et de définir les meilleures combinaisons. Des travaux en sciences humaines et sociales permettront d'améliorer la qualité de vie. L'ANRS est à l'origine de cette cohorte, avec le soutien de l'InVS, l'ANSM, la HAS, la DGS et l'Institut Français du Sang. Des collaborations européennes pourraient être sollicitées par la suite.

REFLATE TB ANRS 12180 RECHERCHE PUBLIQUE

Les co-infections VIH-tuberculose posent des problèmes thérapeutiques complexes, du fait des interactions médicamenteuses entre les traitements utilisés (antituberculeux et antirétroviraux). Il existe aujourd'hui peu d'options thérapeutiques. Les recommandations internationales portent sur l'utilisation de la rifampicine pour le traitement de la tuberculose, et de l'efavirenz (Sustiva®) en combinaison avec deux analogues nucléosidiques, pour l'infection à VIH. L'efavirenz est bien connu pour ses effets indésirables forts, une efficacité compromise en cas de résistance, risque en augmentation dans les pays du Sud et des incertitudes quant aux effets sur le fœtus en cas de prise pendant la grossesse.

Présentation de l'essai

L'essai Reflate TB avait pour objectif la recherche d'alternatives thérapeutiques à l'efavirenz. Cet essai de phase II a été réalisé en France et surtout au Brésil, entre 2009 et 2012, où la prévalence de la co-infection VIH-tuberculose est particulièrement élevée. L'essai a étudié chez 155 personnes débutant un traitement anti-tuberculeux avec la rifampicine, l'efficacité et la tolérance du raltegravir (Isentress®) un inhibiteur d'intégrase, associé au ténofovir (Viréad®) et à la lamivudine (Epivir®). Trois groupes de personnes ont été étudiés : le premier a reçu la dose usuelle de raltegravir (400 mg matin et soir), le deuxième a reçu une double dose de raltegravir (800 mg matin et soir), le troisième a reçu la dose usuelle d'efavirenz. Les trois groupes ont bien évidemment reçu les doses usuelles de ténofovir et lamivudine ainsi que le traitement anti-tuberculeux.

résultats

Après 24 semaines de traitement, les résultats des groupes raltegravir sont similaires à ceux du groupe efavirenz. En effet, la baisse de la charge virale a été jugée efficace chez 63 % des participants du groupe efavirenz, 76 % du groupe raltegravir dosé à 400 mg et 78 % du groupe raltegravir double dose. La tolérance du raltegravir s'est avérée toute à fait satisfaisante, quelle que soit la dose utilisée. Ces premières données permettent d'envisager l'utilisation du raltegravir comme une alternative à l'efavirenz pour les personnes co-infectées par le VIH et la tuberculose. Les données sur la pharmacocinétique et les interactions entre molécules, n'ont pas encore été publiées, mais ces premiers résultats permettent d'envisager un essai de phase III pour confirmer, ou non, sur un plus grand nombre de participants, l'efficacité et la tolérance du raltegravir dans cette indication.

SPRING 2

Dans les annonces et résultats thérapeutiques qui doivent être soulignés, il faut compter ceux de l'essai SPRING 2 présenté dans la session de late-breaker à la conférence Aids 2012 de Washington cet été*. Il s'agissait d'un essai de phase III comparatif, dit de non-infériorité**, entre deux inhibiteurs d'intégrase, le dolutégravir et le raltegravir (Isentress®) pris par 822 personnes naïves de traitement. Aujourd'hui le raltegravir est le seul inhibiteur d'intégrase sur le marché. SPRING 2 a montré après 48 semaines de traitement (un comprimé de dolutégravir contre deux de raltegravir) que 88 % des personnes prenant du dolutégravir contre 85 % prenant du raltegravir avaient une charge virale en dessous de 50 copies/mL. Dans cet essai il n'y avait que 15 % de femmes, une performance négative soulignée pendant la session des rapporteurs. Comme Françoise Barré Sinoussi l'a déclaré lors de son investiture en tant que présidente de l'IAS, c'est inadmissible. En outre, seuls 10 % des participants étaient co-infectés à l'hépatite C et 2 % à l'hépatite B. Honte à GSK et François Raffi. C'est typiquement le type de situation qui doit amener l'ANSM à demander à la firme un essai post-AMM.

*<http://pag.aids2012.org/Abstracts.aspx?SID=16&AID=20990>

**www.actupparis.org/article4659.html

ROCnRAL

Arrêt prématuré

ANRS 157 RECHERCHE PUBLIQUE

L'étude ROCnRAL qui a inclus les premierEs participantEs fin 2011 vient de se terminer prématurément par décision de son promoteur, l'ANRS, suivant l'avis du conseil scientifique et les recommandations du comité indépendant de l'étude.

Cette étude proposait une stratégie de traitement antirétroviral nouvelle à des personnes ayant subi des troubles métaboliques et des lipodystrophies consécutives à leurs traitements précédents. Il s'agissait en effet de substituer aux antiprotéases et aux analogues nucléosidiques, association classique depuis l'arrivée des trithérapies en 1996, des molécules nouvelles ne provoquant pas ces effets indésirables, en espérant même voir régresser les atteintes corporelles des lipodystrophies. Sur le plan scientifique, il s'agissait donc de savoir si l'association du raltegravir (Isentress®), un inhibiteur d'intégrase du VIH et du maraviroc (Celsentri®), un anti-CCR5, inhibiteur d'entrée du VIH, serait assez efficace pour maintenir durablement la production virale sous le seuil de détection chez les participantEs à cet essai.

Plus jamais ça

La réponse a été donnée prématurément par rapport au calendrier initial de l'étude : c'est non. En effet, la moitié des 90 personnes prévues ayant été incluses, les investigateurs ont constaté des échecs répétés à la stratégie de traitement proposée, les amenant à saisir le comité indépendant de l'essai, garant de la sécurité des participantEs, puis à rendre au promoteur l'avis de ne pas poursuivre l'expérience plus loin. Dans la pratique, ce qu'ils ont constaté, ce sont des échecs échelonnés au fur et à mesure de la durée de participation des personnes. Ces échecs répétés régulièrement ont fini par atteindre un seuil jugé inacceptable pour la sécurité des personnes : plus de 10% des personnes incluses, ce qui représente le seuil estimé par le protocole de l'étude comme celui de l'échec de la stratégie. Il était donc dangereux d'exposer plus de personnes à cette expérience.

«Ce n'est pas si simple»

Cette idée était probablement séduisante pour des personnes ayant eu à souffrir de leur traitement, mais elles ne pouvaient pas trouver un bénéfice dans cette nouvelle stratégie sans prendre de gros risques avec ce qui reste l'objectif essentiel du traitement : bloquer la réplication virale du VIH. Ce type d'essai n'intéresse pas l'industrie qui n'a pas du tout envie d'entendre les problèmes des personnes qui subissent les effets indésirables de leurs molécules. Ensuite, il faut des chercheurs assez imaginatifs pour trouver des idées et assez courageux pour tenter de les mettre en œuvre. Les malades que nous sommes, lorsqu'ils ont à subir des effets indésirables gênants depuis longtemps, sont prêts à profiter du moindre espoir pour s'en sortir. Encore faut-il rester prudent et ne pas toujours croire que parce qu'un essai est proposé, la solution est déjà trouvée.

Mais ROCnRAL est aussi le témoignage que l'on a encore et toujours besoin de nouvelles solutions thérapeutiques pour les personnes séropositives au VIH, capables de soulager les premiers malades par les produits anciens et de soigner avec plus d'assurance les nouveaux malades.

Sur la page ci-contre, en haut la première version de la lettre aux participants de l'essai, avant relecture par le collectif TRT-5. En bas après relecture. Sans le TRT-5, la lettre se serait contenté de dire « on arrête tout, rentrez chez vous il n'y a rien à voir. »

**Voir : Protocoles 67/68, mars 2010, page 6, <http://www.actupparis.org/article4654.html>

Jeudi 22 novembre 2012 de 19h15 à 22h

**90° RéPI. Auto-immunité et VIH :
des liens qui ne vont pas toujours de soi.**

École des Beaux-Arts, amphi des Loges, 14 rue Bonaparte, Paris VI
M° Saint-Germain-des-Prés.

Des parallèles peuvent être établis entre l'infection par le VIH et les maladies auto-immunes : dysfonctionnement du système immunitaire, chronicité des traitements et leurs effets secondaires, nécessité d'une observance rigoureuse, impact psychologique sur le long terme. Au-delà des similitudes entre ces maladies, il existe des liens plus difficiles à établir, même si leur association est connue depuis le début de l'épidémie.

Nous ferons l'état des connaissances actuelles, en tentant de répondre à de multiples interrogations. Le VIH favorise-t-il effectivement l'apparition de manifestations ou maladies auto-immunes ? À quel moment est-on plus susceptible de développer celles-ci ? Les traitements antirétroviraux empêchent-ils leur apparition ou les favorisent-ils ? Y a-t-il un profil spécifique chez les personnes séropositives ? Quels sont les facteurs de risque et sont-ils différents de ceux de la population séronégative ?

Après le témoignage d'une de nos militantes pour illustrer les difficultés rencontrées pour établir un diagnostic, nous donnerons la parole au docteur Olivier Lambotte, médecin et chercheur du service de médecine interne de l'hôpital Bicêtre, qui nous expliquera ce que sont les maladies auto-immunes avant d'engager la discussion sur leurs liens avec l'infection au VIH.

Renseignements :
traitements@actuparis.org

Le compte-rendu de
cette réunion sera disponible
sur notre site :
www.actuparis.org/rubrique53.html

27 novembre 2012

**Réunion Qualité de Vie
VIH et drogues récréatives**

Centre LGBT Paris Ile de France, 63 rue beaubourg, Paris III
M° Rambuteau, Arts & Metiers, Les Halles, Hôtel de Ville

Avec le Dr Régis Missonnier (Infectiologue). Quelles sont les drogues les plus utilisées en milieu festif ? Comment gérer les risques liés à la consommation de produits ? Existe-t-il des interactions entre ces produits et les antirétroviraux ? Quid des autres médicaments et des stimulants sexuels quand on est séropositif ?...

Afin de faciliter le débat, merci de nous faire parvenir vos questions avant la réunion
a : at@actions-traitements.org

Pour d'autres renseignements, contact : Emily Fleury au 01.43.67.20.60

Actions Traitements
Chez Sida Info Service
Salle de réunion
2ème étage

Jeudi 29 novembre 2012

Journées scientifiques en infectiologie

ASIEM 6 Rue Albert de Lapparent, Paris VII

Sous l'égide : SPILF, SFLS, AFEF, cette rencontre portera sur la prise en charge des personnes vivant avec le VIH et le VHC en vue de la rédaction d'une position d'expert. Le programme détaillé sera communiqué courant novembre.
<http://workshop-coinfection.quadrature.fr>

Service des inscriptions :
francoise.perrot@quadrature.fr

7 et 8 décembre 2012

Rencontre de l'interassociatif Femmes & VIH

Médecins du Monde, 62 rue Marcadet, Paris XVIII

Voir page 22.

Pour plus d'informations :
www.femmesetvih.org

Lundi 10 décembre 2012

Journée de réflexion scientifique du TRT-5

FIAP Jean Monnet, 30 rue Cabanis, Paris XIV

M° Glacière, Saint Jacques

Consacrée à la transmission sexuelle du VIH et du VHC, cette journée répond au fort besoin d'information vis-à-vis des sujets d'actualité que sont le TASP (« Treatment as Prévention »), le désir de parentalité chez les PVVIH aujourd'hui, la PrEP (Prophylaxie-Pré exposition) ou encore l'actuelle épidémie de VHC acquis dans un contexte sexuel, notamment chez les gays. Pour chaque thématique sera dressé un état des lieux des données scientifiques disponibles, suivi d'une discussion avec l'assemblée.

Pour s'inscrire :
www.trt-5.org/article382.html

La pharmacovigilance en France

par Bernard Delorme

Lors de 86^{ème} RéPI, Effets indésirables pas si secondaires, Bernard Delorme, chef de l'unité d'information des patients et du public à l'ANSM*, a présenté le système de pharmacovigilance. Son intervention pédagogique est retranscrite ci-dessous, ainsi que les questions et réponses auxquelles elle a donné lieu.

* Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé.

Qu'est ce que la pharmacovigilance ?

La pharmacovigilance est un recueil des effets indésirables. On a tendance à employer le terme d'effets indésirables, puisqu'en pharmacovigilance on relève les effets nocifs, mais il ne faut pas oublier que le terme « effets secondaires » est intrinsèquement lié à l'action du produit. Dans certains cas, il y a des effets secondaires qui sont bénéfiques. C'est le cas, par exemple de l'aspirine utilisée pendant des siècles comme antipyrétiques**, anti-inflammatoire, et dont on s'est aperçu ensuite qu'elle pouvait être aussi un excellent antiplaquettaire, mais ce sont plutôt des exceptions.

La pharmacovigilance est née de catastrophes et de crises sanitaires. La plus marquante et celle qui a vraiment jeté les bases de ce type de surveillance à la fin des années 60, c'est celle de la thalidomide qui a donné lieu à un système de pharmacovigilance mis en place par l'OMS, puis en France en 1973.

Les différentes étapes de la pharmacovigilance par rapport à la vie du médicament

La première étape est une phase de screening (tests) des molécules, où ce qui priment ce sont les exigences technologiques, c'est-à-dire que le médicament soit efficace sur tel mécanisme pathologique, tel virus, telle bactérie, etc. Ensuite, c'est la phase des essais cliniques, où on essaie de répondre à des exigences médicales, donc de traitement. Cette phase s'arrête à la mise sur le marché du

médicament, lorsque les essais cliniques permettent d'avoir un dossier qui évalue aussi bien l'efficacité que les risques du médicament. C'est là que commence la vraie vie du médicament qui va se limiter à la phase habituelle de commercialisation, c'est-à-dire les 10 ans de protection d'un brevet, mais qui peuvent être étendus. Là on est vraiment dans des exigences, qui ne sont plus des exigences techniques, ni des exigences strictement médicales, mais des exigences de santé publique.

Pourquoi cette surveillance après la mise sur le marché ?

Même si les études se sont attachées à évaluer un rapport bénéfices/risques, cela reste toujours incomplet parce que les essais ont été réalisés dans des milieux un peu particulier : le milieu des essais cliniques est fermé, avec des critères d'inclusion et d'exclusion très surveillés. De ce fait, certaines populations ne peuvent pas y participer et le nombre de participants est limité. Même si maintenant on voit couramment des dossiers d'AMM*** qui comprennent plusieurs milliers de participants, quand on passe à la phase de vraie utilisation, c'est 30 000, 100 000, voire des millions d'utilisateurs qui sont concernés. De plus les essais cliniques sont par nature limités dans le temps, puisqu'ils sont faits pour déboucher sur une AMM, il n'y a donc pas le recul d'utilisation tel qu'on l'a lorsque le médicament est sur le marché.

** anti-fièvre.

***AMM : autorisation de mise sur le marché.

Par conséquent, **la définition de la pharmacovigilance c'est l'ensemble des techniques d'identification, d'évaluation et de prévention.** Ce sont ces signaux qu'il faut interpréter, un continuum jusqu'à la prise de décision, un signalement à suivre. Il faut garder en perspective qu'elle ne permet pratiquement jamais d'avoir de dénominateur, c'est-à-dire que l'on va avoir X effets indésirables mais on n'aura jamais le dénominateur que cela représente par rapport à la population générale. Pour cela, il faut des essais spécifiques, des essais cliniques pour vraiment établir une fréquence très précise. Cette phase est aussi une phase de prévention, qui doit permettre la réalisation de travaux complémentaires. On va par exemple effectuer une vraie étude épidémiologique avec un groupe contrôle ou témoin par exemple. Il y a enfin la phase de prise de décision, c'est-à-dire l'action qui découle de l'identification d'un signal. Ce sont des réponses gradées en fonction de l'importance et de la gravité du signal.

La première étape, c'est de modifier l'information de base qui est contenue dans le résumé des caractéristiques du produit, autrement dit le dictionnaire VIDAL, qui est à la disposition des médecins et la notice du médicament, qui est le reflet de l'information stricte donnée au médecin.

Ensuite, il faut vraiment avoir à l'esprit les restrictions de prescriptions d'utilisation, qui sont une arme assez particulière que l'on utilise en pharmacovigilance. Ces conditions de prescription et de délivrance, concernent notamment l'inscription sur la liste des substances vénéneuses. C'est gradé, ça va de la prescription par les médecins généralistes ou spécialistes, jusqu'à l'extrême, la prescription dans des conditions particulières, dans l'exigence et l'obligation d'une information complète du malade. C'est un cas extrême, mais ça arrive de plus en plus.

Ensuite, il y a des mesures qui peuvent être vraiment techniques, comme la modification d'un conditionnement. C'est le cas par exemple du Di-Antalvic qui a été récemment retiré du marché. En France nous avons été relativement épargné parce qu'il était conditionné sous forme de blisters, contrairement aux pays anglo-saxons où on utilise beaucoup le pilulier, qui permet d'être avalé facilement par poignée. C'est tout bête, mais ça a une importance fondamentale.

Quand on est arrivé à ces mesures et qu'on voit finalement que le signal persiste, cela implique une révision du « bénéfices/risques ». C'est une question d'intérêt thérapeutique,

on doit alors recalculer l'analyse bénéfices/risques faite lors de la mise sur le marché, aussi bien au niveau de la France que de l'Europe. A l'extrême, cela peut déboucher sur la mesure d'arrêt de commercialisation ou de retrait du marché. Autre élément à prendre en compte et qui découle d'une crise internationale, c'est le plan de gestion des risques. C'est venu du scandale de l'anti-inflammatoire Vioxx commercialisé à la fin des années 2000. Dès le début on avait des suspicions d'effets cardiovasculaires, on avait des bases théoriques, des bases pharmacologiques pour le suspecter mais on n'avait pas la



preuve en clinique. **Après cette crise on s'est demandé comment prévenir les accidents qu'on suspecte mais qui n'ont pas été mis en évidence lors des essais cliniques. C'est cela, la notion de plan de gestion des risques.** On met en place un ensemble de mesures, dès la commercialisation de toute nouvelle substance active avec une surveillance spécifique et on va s'attacher à aller chercher les signaux pour lesquels on a quelques suspicions. On va également faire des enquêtes spécifiques, voire demander au fabricant (puisque l'on lui demande lors de son dépôt d'AMM les mesures qu'il compte prendre) de mettre en place des études spécifiques qui sont parfois des prolongements des études déjà fournies pour l'AMM ; et également faire des études de prévention : quand on suspecte fortement

un effet, de prendre des mesures qui sont susceptibles de les minimiser, ne serait-ce que par une bonne information du patient. C'est une étape qui a été vraiment importante puisqu'il n'y avait plus une scission entre la phase des essais cliniques et le passage à la pharmacovigilance classique.

Je vous rappelle que le système de pharmacovigilance se situe maintenant dans un environnement européen. Il y avait différents types de médicaments, parmi les dix mille spécialités qui sont commercialisées en France, et un grand nombre sont des



médicaments qui ont été enregistrés en procédure franco-française. Mais de plus en plus de molécules, en particulier les molécules innovantes, arrivent par l'Europe, c'est-à-dire qu'elles sont évaluées par l'ensemble des pays membres de l'Union Européenne. Il y a généralement deux co-rapporteurs, et ensuite la commercialisation impose une vie commune pour ce médicament dans l'ensemble de l'Union Européenne.

En pratique, en quoi consiste la pharmacovigilance ?

Pour les professionnels de santé (à savoir les médecins prescripteurs, les prescripteurs "occasionnels" comme les chirurgiens dentistes ou les sages-femmes, mais aussi les infirmières et les pharmaciens, dispensateurs du médicament) c'est une obligation pour tout

effet indésirable grave ou inattendu.

Qu'est-ce qu'on entend par effet grave ou inattendu ?

L'effet grave peut mettre en danger la santé de la personne, entraîner une hospitalisation ou un décès.

L'effet inattendu, c'est celui dont on n'a pas la notion, ni dans le RCP*, ni dans la notice. Donc un effet qui n'avait pas été identifié lors des essais cliniques, ou dans les éventuelles modifications survenues ensuite au cours de la vie du produit.

Comment les professionnels de santé les déclarent-ils ?

A l'aide d'un formulaire Cerfa, un peu long à remplir mais on y cherche **quatre notions absolument indispensables** :

le notificateur (la personne qui a identifié l'effet indésirable), les caractéristiques du patient, le produit suspecté, ce qu'il s'est passé de façon succincte.

A partir de ces quatre éléments, on peut déjà prendre en compte un certain nombre de signaux. En ce qui concerne les notifications faites par les professionnels de santé, **on peut considérer que pratiquement les deux tiers des signalements proviennent de l'hôpital**. La part de la ville est extrêmement faible, par exemple 9% sont déclarés par des généralistes, les pharmaciens en déclarent 15% (ils sont plus nombreux, mais il y a dans ce pourcentage les pharmaciens hospitaliers). Il y a d'autres professionnels de santé, et dans un certain nombre de cas, les malades eux-mêmes.

La particularité du système français, c'est l'existence de centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV), c'est une spécificité qui permet une certaine proximité géographique, avec un réseau qui permet d'améliorer l'évaluation et l'expertise. Si un centre de pharmacovigilance reçoit un signalement, il peut contacter plus facilement le médecin du CHU ou du territoire géographique proche. Ce sont aussi des centres de renseignements à la disposition des professionnels de santé et des malades eux-mêmes.

Il y a plusieurs pistes de recueils des effets indésirables, mais cela converge vers une seule base. Par exemple les médecins ont la possibilité de déclarer les effets indésirables aux laboratoires pharmaceutiques, c'est en parallèle du circuit des CRPV, il existe donc une remontée des effets indésirables par les laboratoires pharmaceutiques. Tout cela est consolidé par une base européenne qui est gérée par l'Agence Européenne du Médicament mais la finalité c'est que tout

*RCP : résumé des caractéristiques du produit.

converge vers une seule base, quelle que soit l'origine du signal.

En ce qui concerne le malade, il est impliqué depuis pas mal d'années dans le développement de la déclaration des effets indésirables. De nombreuses réflexions ont été menées, tant au niveau français qu'europpéen. En France, il y a eu notamment avec les associations de lutte contre le sida un certain nombre d'expérimentations menées avec l'AFSSaPS* et qui ont permis l'identification de décalages existants entre ce qui était observé par les professionnels de santé suite à la prescription de traitements antirétroviraux, et ce qui était rencontré par les malades eux-mêmes.

De la même manière qu'avec la crise du Distilbène®, il y avait à chaque fois une analyse des signaux qui était le fait d'associations de patients. C'est ce qui a incité l'Etat à organiser cela de manière plus transversale, avec la collaboration des associations et un groupe spécifique qui s'est mis en place pour réaliser une étude. Une vingtaine d'associations très variées (personnes atteintes de maladies osseuses/articulaires, maladie de Parkinson, maladies rares, accidents, etc.) est rentrée dans cette étude et a colligé via une fiche expérimentale. Cela a démarré en 2006, on a rentré 200 effets indésirables. On s'est arrêté volontairement à 200, et ce qu'on a pu constater c'est que finalement un petit nombre de cas étaient déjà signalés, même s'il s'agissait de cas relativement graves. Mais une très grande majorité (60%) des évènements indésirables qui nous étaient signalés, étaient des évènements qui répondaient aux critères de gravité, présentés plus haut, mais qui finalement avaient échappé au système de pharmacovigilance.

On a également observé qu'au niveau de la qualité du remplissage, près de 20% des déclarations étaient quasiment l'équivalent de ce qu'on peut retrouver dans une fiche de déclaration faite par un professionnel de santé.

Ensuite, un deuxième évènement nous a permis de mesurer l'efficacité de cette déclaration des évènements indésirables : la pandémie grippale H1N1 de 2010, qui n'a heureusement pas été la pandémie que l'on attendait, mais qui a quand même donné lieu à l'administration d'antiviraux et surtout une vaccination à large échelle.

On a mis en place immédiatement le même système de déclarations qu'on avait utilisé avec les associations de malades et on a eu une remontée des évènements indésirables sous forme de notifications. Il y a eu quand même 4 500 déclarations d'évènements

indésirables suite à cette vaccination contre le H1N1. Et un cinquième des déclarations ont été directement faites par les usagers avec là aussi un profil qualitatif extrêmement proche de ceux que les professionnels de santé ont remonté .

Enfin, le dispositif a été formalisé l'an dernier, et inscrit dans la Loi HPST**, le principe était posé, et les décrets d'application ont été signés en Juin 2011. On trouve sur le site internet de l'Afssaps/ANSM***.

On est loin de penser qu'on est arrivé au bout du chemin avec cette déclaration, mais elle a le mérite d'avoir été formalisée, de pouvoir la rendre opérationnelle tout de suite mais il est bien évident qu'elle peut être améliorée techniquement. On s'achemine vers un portail de déclarations, où l'on pourra faire des déclarations électroniques, en ligne. Tout cela avec comme objectif de converger vers un système national de pharmacovigilance. D'autres mesures sont mises en place au niveau européen, puisqu'une directive prévoit que tous les Etats européens proposent à terme un portail de déclaration. Toutefois, on a tout à fait conscience que cette déclaration, nécessite un accompagnement des malades, il faut qu'ils soient sensibilisés à la nécessité de déclarer les effets indésirables et aux enjeux que cela représente. Il y a toute une démarche didactique qui est encore à faire. Et nous pensons, et c'est encore une spécificité française, que les associations ont un rôle particulier à tenir justement dans l'accompagnement des malades et l'éducation à la possibilité de déclarer les effets indésirables. Cette possibilité a été inscrite dans la loi, non seulement pour les malades eux-mêmes, mais aussi pour les associations de malades.

Question de la salle

Par rapport aux chiffres de déclarations des effets indésirables, on dit souvent qu'il y a une sous-notification de ces effets indésirables, est-ce que vous avez des chiffres un peu plus précis ?

Bernard Delorme

J'imagine que vous parlez de l'étude que je vous ai montrée, l'étude pilote. Ce n'était pas du tout l'objectif. Le quantitatif n'était pas l'objectif, l'idée était de voir en pratique comment on pouvait mettre en place la déclaration directe par les malades et autant que possible une évaluation de la qualité.

Sur le problème de la sous-notification, c'est un problème très général, la très grande majorité des déclarations, qui sont au nombre de 20 000 par an, provient des professionnels de santé. Vous avez vu qu'à

*AFSSaPS : Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé.

**Loi HPST : Loi Hôpital Patients, Santé et territoire.

***www.ansm.sante.fr

travers l'origine des déclarants, on ne correspond pas du tout à la population médicale (les médecins généralistes sont très sous-représentés). Il y a donc probablement des freins qui sont liés à la pratique de ville, peut-être à une moindre sensibilisation, c'est moins facile. On a très souvent mis en avant la différence de perception sur l'aspect qualitatif ; il est très net parfois même dans la tête du médecin que les effets indésirables qui ne remontent pas sont considérés comme intrinsèquement liés au produit. Je prendrai l'exemple des anticoagulants. Une personne qui fait une hémorragie, on voit très bien que toutes les hémorragies sous anticoagulants ne nous remontent pas. Globalement, on n'a jamais de dénominateur, du coup il n'est pas possible de faire une évaluation très précise. Néanmoins au travers des études épidémiologiques qui ont pu être menées, on situe cette fourchette entre 8 et 10% seulement de signalement par rapport à la réalité des effets indésirables. Cela peut paraître ridicule, néanmoins encore une fois, l'originalité de la pharmacovigilance, c'est de récupérer des signaux, et de faire des analyses tout à fait pertinentes sur ce pourcentage qui peut paraître infime. Et également de disposer de signaux précoces. C'est une des pistes importantes d'évolution de la pharmacovigilance. Dans le cadre de la pandémie grippale, par exemple les usagers des vaccins ont fait des déclarations en même temps que les professionnels de santé. C'était vraiment sur une période de temps relativement courte, et en l'occurrence ce fut une pharmacovigilance relativement « pauvre » avec peu d'effets indésirables liés à ces vaccins. Mais s'il y avait vraiment eu un signal, on aurait pu espérer qu'il y ait eu une remontée un peu plus précoce de la part des patients.

Question de la salle

Les professionnels de santé ont donc la possibilité de faire une déclaration soit à l'ANSM, soit aux laboratoires pharmaceutiques. Mais est-ce que l'on peut avoir la certitude que toutes les informations faites aux laboratoires soient transmises par eux à l'ANSM ? Y a-t-il en ce moment une réflexion de l'ANSM vis-à-vis des médecins généralistes ?

Bernard Delorme

Ce n'est pas un cas isolé, en France, la sous-notification est plutôt la même que dans tous les pays européens. En ce qui concerne la notification par les professionnels de santé, et cela a été pointé lors des Assises du Médicament, il est certain que leur formation initiale ne les

sensibilise pas suffisamment à l'intérêt de la pharmacovigilance. Je pense que cette année, les médecins généralistes ne pourront plus ignorer l'existence d'un formulaire puisqu'il est dans le Vidal, mais il y a encore une sensibilisation à faire auprès de tous les professionnels de santé.

Sachez qu'il y a des inspections, que le système est extrêmement cadré, qu'il existe une directive de pharmacovigilance citée plus haut, et dans laquelle il y a tout un chapitre sur les bonnes pratiques de pharmacovigilance qui s'appliquent aux fabricants. Et il a été mis en place une inspection du système par des inspecteurs de l'ANSM spécialisés dans ce domaine. De surcroît la récente loi de renforcement de la sécurité du médicament a accentué les sanctions, c'est-à-dire que maintenant, si pour une raison ou pour une autre, il est mis en évidence un défaut de signalement par un laboratoire, non seulement on lui demande de redresser ses dysfonctionnements, mais en plus on peut le sanctionner financièrement.

Le compte-rendu de cette réunion est disponible sur notre site : www.actupparis.org/rubrique53.html

Cancer : antirétroviraux à la rescousse

Le nelfinavir (Viracept®) est un inhibiteur de protéase utilisé contre le VIH qui serait actif dans le traitement du cancer du sein au même dosage. Utilisé dans des essais cliniques comme agent de chimiothérapie ou radiosensibilisant dans le traitement du cancer, il a inhibé la croissance de certains types de cancers. L'équipe de la Johns Hopkins School of Medicine qui a présenté ces résultats a d'abord étudié son activité anti-tumorale sur des souris modèles de cancer du sein humain. Des résultats in vitro ont montré une efficacité sur des cellules cancéreuses mammaires résistantes au trastuzumab (Herceptin®) et/ou au lapatinib (Tyverb®). Aujourd'hui le nelfinavir est évalué dans de nombreux essais cliniques dans le cancer.

Le maraviroc (Celsentri®) est un inhibiteur d'entrée, qui empêche le VIH de pénétrer dans les cellules cibles, mais qui pourrait également diminuer la propagation des cellules cancéreuses vers d'autres tissus. Son action sur certains cancers permettrait d'en ralentir le développement. L'équipe du Centre de Jefferson Kimmel Cancer a montré que le récepteur CCR5, cible du maraviroc, s'exprimait aussi dans les cellules cancéreuses du sein. Après des recherches in vitro, et des essais sur la souris, les résultats sont spectaculaires (90% de réduction du nombre et de la taille des métastases par rapport aux souris non traitées). C'est donc une piste sérieuse qui nécessite la mise en place d'essai concernant le cancer du sein, mais aussi de la prostate et de l'estomac.

Prezista® pour le jeune enfant

L'Agence européenne du médicament vient d'autoriser la prescription du Prezista® (darunavir) chez le jeune enfant. Jusque là réservé aux enfants à partir de 6 ans et pesant plus de 20 kg, le Prezista® est depuis le 25 octobre autorisé aux enfants, vivant avec le VIH, pré-traités âgés de plus de 3 ans et pesant au moins 15 kg. Le Prezista® doit être pris avec une faible dose de ritonavir (Norvir®), et associé à d'autres antirétroviraux.

Abacavir + ribavirine : c'est possible

Une étude française portant sur 124 personnes co-infectées VIH-VHC vient de montrer qu'il n'y a pas d'interaction entre l'abacavir (Ziagen®) utilisé contre le VIH et la ribavirine (Rébétol® ou Copégus®) utilisé contre le VHC, contrairement aux craintes nourries par des études observationnelles. Parmi les participants, 27 personnes prenaient de l'abacavir, et par comparaison avec les personnes n'en prenant pas, cet antirétroviral n'a pas modifié la concentration de la ribavirine.

Edurant®, Eviplera®, Incivo®, Victrelis® disponible en ville

Edurant® (rilpivirine) inhibiteur non-nucléosidique de la transcriptase inverse, Eviplera® (rilpivirine + emtricitabine + ténofovir) association d'un inhibiteur non-nucléosidique de la transcriptase inverse, d'un inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse et d'un inhibiteur nucléotidique de la transcriptase inverse, Incivo® (télaprévir) inhibiteur de protéase du VHC et Victrelis® (bocéprévir) inhibiteur de protéase du VHC, ces quatre médicaments sont maintenant disponibles dans les pharmacies de ville.

Intelence® en 200 mg

Depuis juillet, Intelence® (étravirine), inhibiteur non-nucléosidique de la transcriptase inverse est disponible dans une nouvelle présentation : des boites de 60 comprimés dosé à 200 mg sont maintenant accessibles, et toujours les boites de 120 comprimés dosés à 100 mg.

Quand le traitement anti-VHC se révèle efficace contre le VIH

Une étude espagnole vient d'aboutir à des résultats intéressants. A partir du suivi de 1600 personnes co-infectés VIH-VHC et prenant de l'interféron et de la ribavirine, les chercheurs ont constaté que la réponse virologique prolongée à la bithérapie anti-hépatite C avait un impact positif sur la progression du VIH. L'inverse est vrai puisque après un suivi d'environ cinq ans, le fait de ne pas parvenir à une réponse virologique prolongée était associé à un risque accru de morbidité et de mortalité liées à l'hépatopathie (Il s'agit d'une pathologie accompagnée d'anomalies des tests biologiques hépatiques, en particulier les transaminases, souvent liée à la prise de médicaments hépatotoxiques (par exemple certains antirétroviraux). De plus, le taux de stade sida était significativement supérieur chez les non répondeurs VHC.

Nouveau dosage de Viramune®

Jusqu'à présent disponible en deux présentations, en comprimé dosé à 200 mg et une suspension buvable dosé à 50 mg/5mL, le Viramune® (névirapine) est désormais disponible en comprimé dosé à 400 mg et en comprimé dosé à 100 mg.

Nouvelle molécule pour co-infectés ?

Le sofosbuvir est un inhibiteur de la polymérase du VHC. Une étude pharmacocinétique (phase précoce de développement des molécules) montre des résultats encourageants pour les participants mono-infectés VHC et co-infectés VIH-VHC, quel que soit le génotype et sans interaction apparente avec les antirétroviraux utilisés par les participants. De plus, la tolérance a été bonne, et l'efficacité paraît prometteuse, malgré des cas au mauvais pronostic. Un essai de phase III a récemment démarré aux Etats-Unis et devrait également recruter des participants mono et co-infectés.

Séroplex® pour contrer les effets de l'interféron

Une étude allemande vient d'apporter des résultats intéressants dans le domaine du traitement de la dépression associée à l'interféron. Les 181 participants ayant une hépatite C chronique ont reçu, en fonction du génotype viral, pendant 24 à 48 semaines, une bithérapie peg-l'interféron alfa-2a (Pegasys®) et ribavirine (sans antiprotéase), ainsi que de l'escitalopram (Séroplex®) ou un placebo deux semaines avant le traitement puis durant toute sa durée.

Les résultats indiquent que l'escitalopram réduit l'incidence et la sévérité de la dépression associée à l'interféron alpha. 32% des personnes sous escitalopram contre 59% sous placebo ont souffert de dépression. Une dépression majeure a été diagnostiquée chez 8% des personnes sous escitalopram contre 19% sous placebo. Aucun n'avait d'antécédent psychiatrique.

Erratum Protocoles 71

Lors du bouclage de Protocoles 71, une relecture malencontreuse nous a fait systématiser une faute en la reproduisant à chaque occurrence : nous avons inversé les noms commerciaux du bocéprévir et du télaprévir ; aussi il ne faut pas se fier au nom commerciaux (ceux qui portent une majuscule : Victrelis® et Incivo®) mais au nom des molécules elles-mêmes : bocéprévir et télaprévir. Le nom commercial du bocéprévir est Victrelis® et celui du télaprévir est Incivo®. Veuillez-nous excuser de cette coquille. Cependant, il semble que les problèmes d'interaction et de baisses de concentrations évoqués dans Protocoles 71 avec le darunavir/Prézista® (page 8) se posent en termes de classes thérapeutiques : les inhibiteurs de protéase VHC en association avec plusieurs inhibiteurs de protéase VIH.

Plus de détails sur le site www.hep-druginteractions.org qui permet d'identifier les problèmes interactions connus.

Réservoirs du VIH

*Voir : Protocoles 58, octobre 2009, page 15, dossier «Éradication», www.actupparis.org/article3840.html Protocoles 60, mars 2010, page 16, dossier 'XVII CROI', article «En route vers l'éradication», www.actupparis.org/article3953.html

Comprendre dans les détails comment le VIH persiste, voire se multiplie dans différents compartiments cellulaires et tissulaires, malgré un traitement antirétroviral hautement efficace, permettra d'élaborer les stratégies cliniques les plus pertinentes pour purger notre organisme de ce virus. Il est donc important de bien caractériser les types cellulaires et les tissus où le VIH peut se cacher. Ces caches ou réservoirs peuvent contribuer à la reprise de la réplication virale en cas d'arrêt des traitements antirétroviraux. Ils peuvent aussi contribuer à la maintenance de cette réplication sous traitement. Quels sont donc ces réservoirs ?

** On peut détecter une forme ARN, celle qui porte le patrimoine génétique du VIH dans une particule virale, ou une forme ADN virale intégrée ou non dans l'ADN de la cellule infectée . Pour rappel : classiquement, l'ADN (acide désoxyribonucléique, forme de notre patrimoine génétique humain) produit un ARN (acide ribonucléique) qui conduit lui-même à la production de protéines.

Guérison «stérilisante» et guérison fonctionnelle

Même sous traitement antirétroviral hautement efficace, il reste des foyers de virus dans notre corps, notamment dans les lymphocytes T CD4 au repos (voir encadré). Les éliminer tous permettra d'empêcher la réplication résiduelle du virus sous traitement et la reprise de la réplication virale si l'on arrête les traitements. Notons qu'à défaut d'éradication*, ce que les scientifiques appellent une guérison stérilisante (élimination de toutes les cellules infectées de notre corps), une guérison dite fonctionnelle, plus réaliste et consistant en un contrôle du VIH à vie sans avoir à prendre des traitements antirétroviraux, serait la bienvenue ! Dans ce cas, il faudra faire en sorte d'induire une réponse immunitaire durable, capable de contrôler suffisamment les réservoirs, sans pour autant les avoir complètement éliminés.

Réservoirs, sanctuaires et latence

Nous avons opté pour l'utilisation du terme de réservoir pour désigner les endroits où le VIH peut se tapir et entretenir une source éventuelle de réplication virale, sachant que le terme de sanctuaire est aussi utilisé. Ce dernier renvoie plus explicitement à la notion de protection du virus contre les traitements antirétroviraux. L'encadré décrit ces réservoirs, avérés ou potentiels. A sa lecture, il apparaît clairement que les lieux d'échappement sont multiples et l'on sait déjà que certains antirétroviraux ne réussissent pas à pénétrer tous les tissus. Ce n'est pas l'unique raison de l'échec des antirétroviraux actuels pour purger notre corps du VIH. En effet, à la base du problème réside le phénomène de latence. Ce terme désigne le fait que le VIH peut s'installer dans une cellule et y rester sous différentes formes** sans se répliquer, ce qui le rend insensible aux antirétroviraux actuels. Notons enfin qu'à l'exception des lymphocytes T CD4 au repos de type mémoire ou naïf, la pertinence clinique en terme de contribution à la remontée de la charge virale après arrêt des traitements n'est pas toujours démontrée.

Les stratégies de purge

Pour purger les réservoirs, la majeure partie des stratégies dites d'éradication repose sur le principe de forcer le virus à se répliquer pour entraîner la destruction de la cellule infectée***. Utilisées seules, ces stratégies conduisent aussi à la dispersion du virus, susceptible d'infecter d'autres cellules, d'où la nécessité d'associer un traitement antirétroviral hautement efficace. Les pistes actuelles ne se limitent pas aux stratégies visant à forcer le virus à s'exprimer, comme avec des inhibiteurs de HDAC**** par exemple, dont l'anticancéreux vorinostat, éventuellement associés à d'autres molécules de purge comme la prostratine****. Des essais de thérapie génique et de transplantation de moelle osseuse ont débuté, en partie inspirés pour certains de l'expérience du patient dit de Berlin***** dont le parcours est très particulier et ne saurait en aucun cas constituer un programme d'éradication applicable à grande échelle ; les risques, le coût et la complexité n'en feraient pas un traitement pour tout le monde, loin s'en faut !

Pour conclure

Aujourd'hui, grâce aux traitements, vivre avec le VIH est de plus en plus comparé à souffrir d'une maladie chronique, mais des pathologies annexes l'accompagnent et on en meurt encore. L'impulsion donnée récemment par la communauté médicale et scientifique internationale pour aboutir à une guérison est une étape importante. Soyons néanmoins réalistes, la lecture de l'agenda correspondant en terme de recherche, allant du fondamental à la clinique*****, indique que la guérison pour toutes et tous n'est pas pour demain, malgré quelques premiers essais cliniques prometteurs (voir plus haut).

*** L'expression du virus peut entraîner la destruction directe de la cellule par 'overdose' virale, en quelque sorte, ou indirecte par reconnaissance par le système immunitaire, du moins si celui-ci n'est pas encore trop affecté par l'infection virale.

**** Voir Protocoles 56, mai 2009, page 19, article 'VIH, HDAC et acide valproïque', www.actupparis.org/article3732.html

***** Voir Protocoles 57, août 2009, page 25, dossier «Réservoirs», article «La prostratine, l'arme de demain ?», www.actupparis.org/article3806.html

***** Voir Protocoles 64, janvier 2011, page 20, article 'Le malade berlinois', www.actupparis.org/article4373.html

*****Publié dans le numéro d'août 2012 de la revue Nature Reviews Immunology par le groupe de travail scientifique sur la guérison du VIH de la société internationale du sida.

Réservoirs cellulaires

- **Lymphocyte T CD4 au repos de type 'mémoire' et 'naïf'** : connu de longue date, ce réservoir désigne des sous-populations des fameux lymphocytes CD4 et constitue la population principale de la persistance dans le sang et les tissus lymphoïdes (voir plus bas). La population sanguine a récemment été encore mieux caractérisée (cellules mémoires centrales et transitionnelles²). Les lymphocytes T CD4 'naïfs' ont une probabilité d'être infectés 10 à 100 fois moindre que les lymphocytes 'mémoires'.

- **Progéniteur hématopoïétique³** : la démonstration clinique de l'existence de ce réservoir est récente (2010), mais sa pertinence clinique en terme de source répliquative après arrêt des traitements reste à démontrer.

- **Astrocyte⁴** : la présence du virus dans le cerveau, ainsi qu'un lien avec la démence a été décrit chez des personnes malades non traitées par antirétroviraux et donc avec une production virale non contrôlée. Il reste à étudier ce qu'il en est sous contrôle avec traitements antirétroviraux.

- **Monocyte et macrophage⁵** : le nombre de cellules de ce type infectées est bien moindre que celui des lymphocytes T CD4 au repos. Néanmoins, les macrophages sont plus résistants au virus et contribuent ainsi à contaminer d'autres cellules, dont les CD4. Les macrophages peuvent aussi contenir des particules virales complètes dans des compartiments intracellulaires.

- **Cellule dendritique, notamment folliculaire⁶** : ces cellules sont susceptibles d'être les premières cellules à être infectées au niveau vaginal. Elles peuvent aussi transporter le virus à leur surface sans être infectées, contribuant ainsi à la dissémination active, mais non répliquative, du virus. Ce réservoir, vraisemblablement infime sous traitement, est susceptible de se reconstituer spontanément en cas d'arrêt ou de manque d'observance.

- **Autres réservoirs cellulaires potentiels** : leur existence n'est pas prouvée, du fait de rapports contradictoires ou non confirmés dans la littérature scientifique. Il s'agit des cellules dites 'natural killer', des mastocytes et leurs progéniteurs et des neurones et oligodendrocytes⁷.

Réservoirs tissulaires

- **Tissus lymphoïdes⁸** : du fait de la présence du VIH sous forme latente dans les lymphocytes T CD4 au repos et de leur circulation dans le sang et les ganglions lymphatiques, le tissu lymphoïde est à même de constituer un réservoir tissulaire important, mais qui reste encore à étudier en détail. Les cellules dendritiques folliculaires sont aussi susceptibles de contribuer. Le tissu lymphoïde du tractus gastro-intestinal constitue un réservoir important sous traitement antirétroviral, avec des différences en terme de quantité et type de latence selon la localisation (forte concentration d'ADN viral dans le rectum et d'ARN viral dans l'iléum, la partie finale de l'intestin grêle avant le côlon). Néanmoins, il n'est pas certain qu'il contribue en grande partie au rebond viral après arrêt des traitements.

- **Système nerveux central** : les cellules infectées y sont vraisemblablement les astrocytes et les monocytes. Le liquide céphalorachidien⁹ peut être une source d'ARN viral, même sous antirétroviraux. L'existence de la barrière hémato-encéphalique bloque le passage de nombreux médicaments, mais aussi de cellules immunitaires susceptibles d'attaquer le VIH. En conséquence, le système nerveux central constitue un réservoir – un sanctuaire – sur le long terme.

- **Tractus génito-urinaire** : si l'origine du virus n'y est pas complètement élucidée, il est certain que le VIH sous forme ARN peut être retrouvé dans les sécrétions génitales chez une proportion non négligeable de personnes sous traitement.

- **Lait maternel** : il s'agit d'un réservoir à lymphocytes T CD4+ qui peut être à la source d'une contamination de la mère vers l'enfant

- **Autres réservoirs tissulaires potentiels** : poumons, rein.

1. Un lymphocyte naïf est une cellule qui n'a pas encore rencontré l'antigène (un fragment de virus, par exemple) qui la stimulera pour se multiplier rapidement et entraîner une réponse immunitaire contre cet antigène. Si la majeure partie des cellules ainsi activées est éliminée après cette réponse immunitaire, une petite fraction persistera et constitue un stock de cellules dites 'mémoires'. Ce terme renvoie à leur capacité d'être réactivées (stimulation, multiplication et réponse immunitaire) lors d'une prochaine rencontre avec l'antigène spécifique. Les lymphocytes 'naïfs' et 'mémoires' sont donc des cellules au repos, en réserve, par rapport à l'activité de défense immunitaire active.

2. Voir Protocoles 57, août 2009, page 22, dossiers 'Réservoirs', article 'La grande famille des lymphocytes', www.actupparis.org/article3805.html

3. Un progéniteur hématopoïétique est une cellule capable, sous l'action de stimuli adaptés, de produire les différents types de cellules sanguines.

4. Un astrocyte est une cellule de soutien des neurones à l'aspect souvent étoilé et qui participe à la barrière hémato-encéphalique (entre le sang et le système nerveux central).

5. Les monocytes sont des cellules de l'immunité (globules blancs) circulant dans le sang qui peuvent se différencier en cellules dendritiques (voir note suivante) et en macrophages. Les macrophages absorbent et digèrent les corps à éliminer dans l'organisme (virus, bactéries, etc.).

6. La cellule dendritique qui dérive d'un monocyte (note précédente) est souvent localisée dans les muqueuses et présente les antigènes (des fragments de virus, par exemple) aux lymphocytes.

7. Une cellule 'natural killer' est une variété de lymphocyte (cellules tueuses naturelles ou lymphocytes nuls) ; un mastocyte est une cellule impliquée dans les réactions aux allergènes ; l'oligodendrocyte est une autre variété de cellule de soutien des neurones qui assure leur survie.

8. Le tissu lymphoïde est le siège des cellules immunitaires dont les lymphocytes et comprend le thymus et la moelle osseuse comme organes lymphoïdes dits primaires, et les ganglions lymphatiques, une partie de la rate et les tissus lymphoïdes associés aux muqueuses, comme organes lymphoïdes dits secondaires.

9. Le liquide céphalorachidien ou cérébrospinal circule autour et dans le cerveau ainsi que dans le canal central de la moelle épinière.

Principales sources d'informations : brochure collection « Ecoute VIH – Questions à un expert » éditée par Boehringer Ingelheim en novembre 2009 et intitulée « VIH et réservoirs » par le Dr Alain Lefeuvre ; article publié en ligne le 17 juin 2012 dans Current HIV/AIDS Reports, volume 9, pages 5-15, 'HIV reservoirs and strategies for eradication' par Smith M, Wightman F et Lewin SR.

Towards An HIV Cure Vers une guérison du VIH

La recherche mondiale s'organise pour tendre vers une guérison du VIH. « Toward An HIV Cure » vise une éradication du virus de l'organisme ou une cure* fonctionnelle durable, c'est à dire une présence du virus dans l'organisme contrôlé par celui-ci sans traitement. Retour de la conférence de Washington 2012.

*un traitement dans le sens large du terme visant à la guérison.

**www.actupparis.org/article4373.html

***www.actupparis.org/article4553.html

****Voir page 6 de ce numéro.

*****Personne séropositive sans signes cliniques, ayant une charge virale inférieure à 400 copies/mL de manière prolongée et un taux de CD4 élevé, l'infection remonte à plus de 10 ans, sans aucune prise de traitement antirétroviral. Cette situation est différente de celles des Non ProgresseurEs à Long Terme (NPLT) ou séropositifEs asymptomatiques à long terme (ALT). Ces dernières sont des personnes séropositives depuis de nombreuses années (plus de 8 parfois) qui restent asymptomatiques, sans traitement et avec une charge virale détectable et des CD4 stables supérieurs ou égaux à 500/mm³.

L'étude « Toward An HIV Cure » a été présentée à l'occasion de la conférence AIDS 2012 à Washington, et Geneviève Fioraso, ministre de l'Enseignement supérieur et de la Recherche en France, est venue y annoncer officiellement la signature d'une convention entre l'ANRS et le NIH (Institut national de la santé étatsunien) en début de conférence.

Actuellement, si les antirétroviraux permettent de vivre relativement longtemps, ils entraînent des effets indésirables, parfois graves (problèmes cardiaques, osseux, cognitifs, rénaux, etc.) et n'empêchent pas l'inflammation permanente du système immunitaire. De plus, les prix des traitements les rendent inaccessibles à la majorité des séropositifEs dans le monde. Aussi, si une vingtaine d'antirétroviraux existent, ils ne sont pas accessibles dans de nombreux pays. Depuis deux ans, à l'occasion des conférences organisées par l'IAS (International AIDS Society), plus d'une quarantaine de chercheurs se sont réunis régulièrement pour définir des orientations et ont procédé à des consultations des associations de personnes atteintes pas le VIH/sida. A la tête du comité scientifique, presque exclusivement composé d'européens et de nord-américains (un tiers de femmes), siègent Françoise Barré Sinoussi, nouvelle présidente de l'IAS, et Steven Deeks, professeur à l'Université de Californie à San Francisco (UCSF).

Les infectiologues spécialisés dans le VIH ne sont pas les seuls à être impliqués dans la réflexion. Rappelons que le médecin de Timothy Ray Brown, le « patient de Berlin », Gero Hütter, est hématologue, et que c'est au cours du traitement d'une leucémie par greffe de moelle osseuse que Timothy a été soigné**. Mais si cela ouvre des perspectives de recherches, on est encore loin d'avoir trouvé une cure, c'est-à-dire un traitement (au sens large du terme) qui permettent de guérir du sida, dont tout le monde pourrait bénéficier sans encourir un risque vital. Par ailleurs, l'étude Visconti*** a montré qu'une guérison fonctionnelle de longue durée était possible

chez certaines personnes mises sous traitement en primo-infection et OPTIPRIM**** cherche à mieux comprendre les facteurs qui permettent cette guérison.

Les sept priorités

Du laboratoire à la clinique, sept priorités de recherche ont été définies par les chercheurs du programme « Toward An HIV Cure » :

- 1. Déterminer les mécanismes viraux et cellulaires qui maintiennent une persistance du VIH pendant un traitement antirétroviral prolongé et chez les HIV controllers*****.** Cela comprend la définition du rôle des mécanismes qui contribuent à établir et au maintien de l'infection latente et aussi la définition du rôle de la réplication virale continue et/ou la prolifération homéostatique, c'est à dire régulée.
- 2. Déterminer les sources tissulaires et cellulaires de la persistance du virus d'immunodéficience du singe ou du VIH dans des modèles animaux et chez les individus bénéficiant d'une thérapie antirétrovirale à long terme.**
- 3. Déterminer les origines de l'activation immunitaire et de l'inflammation en présence d'une thérapie antirétrovirale, et leurs conséquences sur la persistance du virus.**
- 4. Déterminer les mécanismes de l'hôte qui contrôlent l'infection à VIH en l'absence de traitement.**
- 5. Etudier, comparer et valider des tests pour mesurer la persistance de l'infection à VIH et détecter les cellules infectées de façon latente.**
- 6. Développer et tester des agents thérapeutiques et des stratégies immunologiques pour éliminer sans risque l'infection latente dans des modèles animaux et chez les personnes sous antirétroviraux.** Cela comprend les stratégies dont le but est d'inverser la latence et aussi les stratégies visant à éliminer les cellules latentes infectées.
- 7. Développer et tester des stratégies pour augmenter la capacité immune de l'hôte pour contrôler la réplication virale*****.**

*****Vaccin thérapeutiques ; voir l'article dans Protocoles 70, printemps 2012, www.actupparis.org/article4791.html

towards an HIV cure

people focused science driven

Et l'éthique dans tout ça ?

Mener à bien ces recherches ne va pas sans poser des questions éthiques dans les essais cliniques puisque, pour certains, ils peuvent comporter des risques encore inconnus ; notamment ceux qui consistent à réactiver les cellules latentes, à arrêter les prises d'antirétroviraux, à recourir à des procédés invasifs ou des transplantations de cellules.

Selon Jean-François Delfraissy, directeur de l'ANRS, il faudra réussir à mobiliser des personnes vivant avec le VIH pour « Toward An HIV Cure ». Or les personnes susceptibles d'entrer dans les essais sont en relativement bonne santé et n'ont probablement pas beaucoup de bénéfices individuels à participer aux recherches.

Autrement dit, il faudra que toutes les parties prenantes des essais, chercheurEs, participantEs, promoteurEs et firmes soient clairement informées et impliquées. De plus, il faudra assurément pousser des firmes à travailler de concert quand elles préféreront ne favoriser que leurs propres parts de marché.

Enjeux de préventions Toujours concernées?

* Le Collectif interassociatif Femmes & VIH est composé des associations Actif Santé, Up-Paris, Médecins du Monde, Le Planning Familial et Sida Info Service, en partenariat avec Action Traitements, Actif Santé, AVH 78, Aides, Dessine moi un mouton, Frisse, Ikambéré, Marie Madeleine et Sol En Si.

Les 7 et 8 décembre prochain, pour la 7^{ème} fois, l'interassociatif Femmes & VIH* organise un colloque sur le thème des préventions. Comme lors de chaque rencontre la priorité sera donnée à la parole des femmes concernées par le VIH, afin de construire le colloque à partir de leur expertise de la maladie et permettre à travers les ateliers, d'établir leurs recommandations et revendications que le Collectif portera ensuite dans son travail de plaidoyer.

Programme

La plénière d'ouverture portera sur une rétrospective et une prospective à travers la parole des femmes concernées par le VIH. La plénière de clôture, comme à chaque rencontre, permettra de partager les recommandations et revendications issues des ateliers par les rapportrices de chaque groupe de travail. Cette année, le Pr Fatiha Razik, infectiologue au CHU d'Oran (Algérie), Vice Présidente de l'Association de Protection Contre le Sida (APCS) viendra témoigner de son engagement et de la situation de la prise en charge des femmes vivant avec le VIH en Algérie.

Tables-rondes

Deux tables-rondes sont inscrites au programme. Pour répondre à l'attente souvent exprimée des femmes participant aux rencontres précédentes, le collectif interassociatif a décidé de rendre les tables-rondes plus participatives. Les interventions des invitéEs seront plus courtes et permettront plus d'échanges avec l'assemblée, en laissant une large part aux débats avec la salle.

Le vendredi, une première table-ronde permettra de faire le point des nouvelles stratégies de préventions. Les intervenantEs seront sollicitéEs pour partager leur expérience sur les thématiques suivantes : enjeux, contradictions, difficultés. PreP (Prophylaxie pré-exposition), TasP (Traitement comme prévention), circoncision, microbicide, où en est-on ? Les conséquences dans la vie au quotidien : quels impacts sur les comportements ? Quelles conséquences sur la procréation ? Quid de la Réduction des risques des femmes vivant avec le VIH ? Nous attendons la participation de Mamadou Dieng du GIP Esther ; du Dr Yves Welker du Centre hospitalier de Poissy à St Germain-en-Laye, Fondateur de l'AVH78 ; de Rosine Réat, psychologue au CAARUD Sida-Paroles ; du Dr Nadine Atoui, praticien hospitalier au SMIT CHU de Montpellier.

Le lendemain se tiendra la seconde table-ronde de la rencontre, consacrée au rapport des femmes avec leurs enfants adolescents. Ce thème a été choisi en fonction des prises de parole des femmes participant aux ateliers des rencontres précédentes et qui montrent que cette question est une préoccupation constante pour elles. Comment aborder la sexualité et la prévention avec ses adolescents ? Les intervenantEs seront sollicitéEs pour partager leur expérience sur les thématiques suivantes : quel rapport avec les adolescentEs qui ont un ou des parents séropositifEs ? Comment appréhender la sexualité et la prévention avec ses adolescentEs, quand le VIH, maladie sexuellement transmissible, est au coeur des préoccupations des parents séropositifEs ? Comment les soignantEs gèrent les questions de sexualité et de la prévention à l'adolescence ? Quid de l'expérience des mères séropositives avec leurs adolescentEs ?

Pour répondre à ces questions, plusieurs professionnels seront présentEs : Dr Marie-Laure Brival, gynécologue, à la Maternité des Lilas dans le 93 ; le Dr Sophie Matheron, praticien hospitalier à l'Hôtel Dieu à Paris ; le Pr Jean-Paul Viard, praticien hospitalier à l'Hôtel-Dieu à Paris ; Sonia Ould Ami, psychologue à Dessine moi un mouton ; Thérèse Groheux, infirmière à Dessine moi un mouton.

Ateliers

Autre adaptation cette année aux retours émis par les femmes qui suivent régulièrement ces rencontres : le doublement des ateliers de travail. Les participantes pourront participer à deux ateliers, une fois le vendredi après-midi, une fois le samedi matin permettant ainsi à toutEs de travailler et nourrir de façon plus riche encore l'élaboration des revendications. Comme en 2012, des ateliers seront réservés aux femmes vivant avec le VIH et des ateliers ouverts à toutEs, l'inscription se fera sur place. Au nombre de 6, les ateliers se présentent comme suit :

FEMMES & VIH

ENJEUX DE PREVENTIONS TOUJOURS CONCERNEES?

La prise en compte de la prévention, les mésusages et dommages liés à la consommation de produits lésés et illicites, la gestion du risque, la pénalisation : les informations arrivent de partout, mais en tant que femmes séropositives, quelles questions cela nous renvoie.

7 ET 8 DECEMBRE 2012

Colloque organisé par
le Collectif interassociatif
Femmes & VIH*

Au siège de Médecins du Monde, 62
rue Marcadet, Paris 18*

www.femmesetvih.org



* Le Collectif interassociatif Femmes & VIH est composé de : Act Up-Paris, Médecins du Monde, Le Planning Familial, et Sida Info Service, en partenariat avec : Act Up-Rhône, Action Trévoux, AVHDS, Actes, Oasana met un maillon, Fissa, Itanfalra, Miro-Action, et Met E-3.

- Le traitement comme prévention (TasP*, Microbicides** etc) : qu'est-ce qu'on en fait ? Atelier ouvert
- Pénalisation, criminalisation. Atelier ouvert
- Santé sexuelle et addictions, usages et consommations. Atelier réservé aux femmes concernées
- S'occuper de sa santé : suivi gynécologique, qualité de vie... Atelier réservé aux femmes concernées
- Anciennes et nouvelles contaminées : un combat à partager. Atelier réservé aux femmes concernées
- Quelles préventions pour les femmes co-infectées. Atelier ouvert

Carte Blanche

Dernière innovation pour cette année, et parce que le fondement de l'interassociatif tient dans l'importance de donner la parole aux femmes concernées par le VIH, un temps libre a été dégagé pour permettre à celles qui le souhaitent d'organiser un atelier, un débat, une exposition, une activité ou toute autre initiative. Intitulé « Carte blanche aux femmes concernées », ce temps devrait permettre de répondre à la demande et aux attentes des femmes qui souhaitaient plus de temps pour se retrouver entre elles, pouvoir se parler et échanger hors d'un cadre de travail.

*TasP : Treatment as Prevention

**Microbicides : Terme employé pour désigner les produits capables de détruire les microbes, et leurs formes médicamenteuses.



Slam

Appel à témoignages, aux associations, médecins, acteurs de la réduction des risques liés à l'usage de drogue concernant le SLAM.

Le SLAM est un mode de consommation de drogues injectables apparu chez les gays avec l'émergence sur le marché, très accessible, de la mephédronne et de ses produits dérivés, comme le 4MEC (4-Méthyl-N-Ethylcathinone).

Attention danger !

Principalement observé dans le milieu gay, cet usage est difficile à quantifier, mais il inquiète fortement les médecins comme certains associatifs lorsqu'ils y sont confrontés. L'usage de drogue conjugué à des pratiques sexuelles à risques est en effet un cocktail explosif.

Mieux informés, mieux pris en charge

Dans un appel publié sur notre site internet*, nous demandons aux services susceptibles de prendre en charge/aider/accompagner les usagers pratiquant le SLAM de nous envoyer leurs coordonnées. Il s'agit d'une pratique émergente, peu identifiée par les médecins et par les usagers, et il est vital que des services puissent être contactés par les personnes qui le souhaitent, en province comme à Paris. Si vous pouvez prendre en charge, aider ou accompagner les usagers de drogues pratiquant le SLAM, envoyez-nous sans plus tarder les coordonnées de vos services, associations ou cabinets à l'adresse suivante : **vp@actupparis.org**

*www.actupparis.org/spip.php?article4885

Tableaux des antirétroviraux

Les antirétroviraux contre le VIH, le VHB et le VHC détaillés dans les tableaux suivants appartiennent aux 6 classes définies ci-dessous.

INNTI : inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse : classe thérapeutique d'antirétroviraux agissant au niveau de la transcriptase inverse du virus. Ils bloquent la transcriptase en se fixant sur le site actif de cette enzyme et l'empêchent de fonctionner.

INTI et INTI: inhibiteur nucléosidique et nucléotidique de la transcriptase inverse : classe thérapeutique d'antirétroviraux agissant au niveau de la transcriptase inverse du virus. Les analogues nucléosidiques et nucléotidiques sont des composés de synthèse, utilisés dans les traitements contre le VIH et les hépatites. Ils ressemblent aux nucléosides (ou nucléotides) naturels, lesquels s'associent pour former l'ADN de chaque cellule. Les analogues nucléosidiques et nucléotidiques bloquent la transcriptase inverse l'empêchant de s'intégrer dans l'ADN cellulaire.

IF : inhibiteur de fusion : classe thérapeutique d'antirétroviraux capable d'empêcher la fusion entre l'enveloppe du VIH et la membrane cellulaire. La fusion se fait entre le complexe de deux glycoprotéines de l'enveloppe virale (gp120/gp41), et les récepteurs des cellules cibles (CD4 et co-récepteurs CCR5 ou CXCR4).

IE : inhibiteur d'entrée : classe thérapeutique d'antirétroviraux capable d'empêcher l'attachement du VIH à la membrane cellulaire au niveau des récepteurs CD4, puis de fusionner et de pénétrer dans la cellule. Ils se divisent en trois groupes : les inhibiteurs de liaison au récepteur CD4, les inhibiteurs des co-récepteurs CCR5 et CXCR4 et les inhibiteurs de fusion.

II : inhibiteur d'intégrase : classe thérapeutique d'antirétroviraux capable d'inhiber une enzyme spécifique du VIH, appelée intégrase, nécessaire à sa réplication.

IP : inhibiteur de la protéase (aussi appelés antiprotéases) : classe thérapeutique d'antirétroviraux ayant pour cible la protéase du virus, enzyme qui participe à la synthèse des protéines virales à l'intérieur de la cellule. Lorsque celle-ci est bloquée, les nouveaux virus produits sont défectueux et ne peuvent plus infecter de nouvelles cellules.

Traitements anti-hépatites	Classe	Effets indésirables les plus fréquents	Associations contre-indiquées	Recommandations & commentaires
BARACLUDE® (entecavir) BMS - AMM de 2006 révision le 12/05/11	INTI VHB	• Acidose lactique • Exacerbation de l'hépatite.		
COPEGUS® (ribavirine) Roche - AMM de 2003 révision le 04/08/11	INTI VHC	• Troubles psychiatriques sévères • dépression, tendance suicidaire • baisse de l'hémoglobine • neutropénie.		- Uniquement en association avec interféron alpha-2a
HEPSERA® (adéfovir dipivoxil) Gilead - AMM de 2003 révision le 05/08/11	INTI VHB	• Acidose lactique • Hépatomégalie importante.		- Prodrogue de l'adéfovir. - Fonction rénale à surveiller.
INCIVO® (télaprévir) Janssen - AMM de 2011	IP VHC	• Anémie • Nausées • Diarrhées • Hémorroïdes • Prurit.		- Inhibiteur de la sérine protéase NS3-4A du VHC.
REBETROL® (ribavirine) MSD - AMM de 1999 révision le 24/08/11	INTI VHC	• Troubles psychiatriques sévères • dépression, tendance suicidaire • baisse de l'hémoglobine • neutropénie.		- Uniquement en association avec interféron alpha-2a ou 2b.
SEBIVO® (telbivudine) Novartis - AMM de 2007 révision le 28/08/11	INTI VHB	• Augmentation des transaminases et de l'amylase sanguines • Rashes fréquents.		
VICTRELIS® (boceprevir) MSD - AMM de 2011	IP VHC	• Anémie • Neutropénie • Anxiété Dépression • Insomnie • Perte de poids.		
VIREAD® (tenofovir) Gilead - AMM du 05/02/02 révision le 05/08/11	INTI VHB	• Troubles digestifs (vomissements, nausées, diarrhées, flatulences) • Diminution du phosphate sanguin • Insuffisance rénale.	zalcitabine, didanosine, antibiotiques de la famille des aminosides, foscarnet sodique, amphotéricine B, vancormycine, iséthionate de pentamidine, ganciclovir.	- À prendre au moment du repas. - Surveillance de la fonction rénale. - Le tenofovir agit aussi contre le VHB, en tenir compte en cas de co-infection. - Clearance de la créatinine avant le début du traitement.
ZEFFIX® (lamivudine) GSK - AMM de 1999 révision le 26/11/10	INTI	• Troubles digestifs • Maux de tête • Fatigue.	Zalcitabine, emtricitabine.	- La lamivudine agit aussi contre le VHB, en tenir compte en cas de co-infection, aussi bien à l'initiation qu'à l'arrêt du traitement. - Ajustement de la posologie si insuffisance rénale.

Traitements anti-VIH	Classe	Effets indésirables les plus fréquents	Associations contre-indiquées	Recommandations & commentaires
APTIVUS® (TPV tipranavir) Boehringer - AMM du 23/10/05 révision le 29/06/09	IP	<ul style="list-style-type: none"> • Diabète • Diarrhées • Éruptions cutanées • Troubles digestifs • Hyperglycémie • Hyperlipémie • Lipodystrophie. 		<ul style="list-style-type: none"> - À prendre au moment du repas. Prendre ce traitement au moment du coucher peut minimiser les effets indésirables. - Associé à 2 capsules de ritonavir, à chaque prise.
CELSENTRI® (MVC maraviroc) Pfizer - AMM du 24/09/07 révision le 20/12/10	IE	<ul style="list-style-type: none"> • Toux • fièvre • infections pulmonaires • éruptions cutanées • douleurs musculaires et abdominales • étourdissement • constipation • démangeaisons • difficulté à dormir. 		<ul style="list-style-type: none"> - Pour les personnes à tropisme CCR5. - Suivi hépatique attentif, pour cause de réaction allergique. - Suivi attentif pour risque d'infection herpétique. - Ajustement des doses si insuffisance rénale.
CRIVIVAN® (IDV indinavir) MSD - AMM du 04/10/96 révision le 18/07/11	IP	<ul style="list-style-type: none"> • Calculs rénaux • Lithiase urinaire • Troubles digestifs • Sensations anormales autour de la bouche • Sécheresse cutanée • Perte de cheveux • Hyperlipémie • Hyperglycémie • Lipodystrophie • Ongles incarnés. 	Rifampicine, astémizole, millepertuis, cisapride, dérivés de l'ergot de seigle, terféfadine, éthinyloestradiol.	<ul style="list-style-type: none"> - À prendre à jeun avec de l'eau, sauf si pris avec du ritonavir, et à 1h de distance du Videx®. - Boire au moins 1,5 litre d'eau par jour pour éviter des calculs rénaux. - Effets secondaires très importants. A éviter à l'initiation d'un traitement.
EDURANT® (TMC 278 rilpivirine) Janssen - AMM du 23/08/12	INNTI	<ul style="list-style-type: none"> • Troubles du sommeil • Tendance dépressive 		<ul style="list-style-type: none"> - Pour les personnes naïves, ayant une charge virale inférieure à 100 000 copies uniquement
EMTRIVA® (FTC emtricitabine) Gilead - AMM du 24/10/03 révision le 27/07/11	INTI	<ul style="list-style-type: none"> • Risque d'acidose lactique • Maux de tête, vertiges • Fatigue • Troubles digestifs • Eruption cutanée • coloration de la paume des mains. 	Lamivudine, zalcitabine.	<ul style="list-style-type: none"> - 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. - Ajustement des doses et des heures si insuffisance rénale.
EPIVIR® (3TC lamivudine) GSK - AMM du 08/08/96 révision le 20/10/10	INTI	<ul style="list-style-type: none"> • Troubles digestifs • Maux de tête • Fatigue. 	Zalcitabine, emtricitabine.	<ul style="list-style-type: none"> - 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. - Ajustement de la posologie si insuffisance rénale.
FUZEON® (T20 enfuvirtide) Roche - AMM du 27/05/03 révision le 27/04/10	IF	<ul style="list-style-type: none"> • Réactions locales au site d'injection : rougeurs, douleurs, petites boules. 		<ul style="list-style-type: none"> - Après reconstitution du produit avec de l'eau fournie, peut se conserver 24h maxi, au réfrigérateur. - Changer régulièrement de site d'injection et masser immédiatement après l'injection.
INTELENCE® (TMC 125 étravirine) Janssen Cilag - AMM du 26/06/08 révision le 24/08/11	INNTI	<ul style="list-style-type: none"> • Maux de tête • Nausées • Diarrhées • Rash. 		<ul style="list-style-type: none"> - Non recommandé si insuffisance hépatique sévère. - À prendre au cours du repas.
INVIRASE® (SQV saquinavir) Roche - AMM du 04/10/96 révision le 23/06/11	IP	<ul style="list-style-type: none"> • Troubles gastro-intestinaux • Diarrhées • Lipodystrophie • Hyperglycémie • Hyperlipémie. 	Carbamazépine, efavirenz, névirapine, phénobarbital, phénytoïne, primidone, rifabutine, rifampicine, astémizole, cisapride, terféfadine, atazanavir.	<ul style="list-style-type: none"> - À prendre avec un repas copieux. - Associé au ritonavir en faible dose, indispensable pour garantir une efficacité suffisante. - Incompatibilité avec tipranavir. - La posologie d'Invirase® dépend du dosage plasmatique effectué après 2 semaines de traitement.
ISENTRESS® (MK 0518 raltegravir) MSD - AMM du 20/12/07 révision le 24/01/11	II	<ul style="list-style-type: none"> • Maux de tête • Fatigue • Réactions cutanées fréquentes • Rash • Vertiges. 		<ul style="list-style-type: none"> - Barrière génétique basse.
KALETRA® (LPV.r/lopinavir + ritonavir) Abbott - AMM du 20/03/01 révision le 26/08/10	IP	<ul style="list-style-type: none"> • Diarrhées • Nausées • Vomissements • Éruptions cutanées • Fatigue • Lipodystrophie • Hyperglycémie • Hyperlipémie. 	Astémizole, terféfadine, flécaïnide, midazolam, triazolam, cisapride, primozide, amiodarone, dérivés de l'ergot de seigle, millepertuis, rifampicine, disulfirame, propafénone, métronidazole.	<ul style="list-style-type: none"> - Contre-indiqué en cas d'insuffisance hépatique sévère. - Contient du ritonavir, comme booster. - À prendre à 1h de distance du Videx®.
NORVIR® (ritonavir) Abbott - AMM du 26/08/96 révision le 07/06/11	IP	<ul style="list-style-type: none"> • Troubles digestifs, diarrhées • Sensations anormales autour de la bouche • Neuropathies périphériques • Hyperlipémie • Hyperglycémie • Troubles hépatiques sévères. 	Astémizole, cisapride, dérivés de l'ergot de seigle, terféfadine, pimozide, rifampicine, efavirenz, midazolam, rifabutine, triazolam.	<ul style="list-style-type: none"> - À prendre au cours du repas. - Le ritonavir est recommandé à faible dose en association à une autre antiprotéase, comme booster. - À conserver au frais.
PREZISTA® (TMC 114 darunavir) Janssen Cilag - AMM 21/02/07 révision le 27/07/11	IP	<ul style="list-style-type: none"> • Maux de tête • Réactions cutanées • Nausées • Diarrhées • Hyperlipémie • Risque de diabète. 	Terféfadine, dérivés de l'ergot de seigle, millepertuis, rifampicine et certains anti-arythmiques (bépridil, quinidine).	<ul style="list-style-type: none"> - Doit être associé à de faibles doses de ritonavir. - À prendre au cours du repas.
RETROVIR® (AZT zidovudine) ViV Healthcare - AMM du 13/03/87 révision le 03/04/09	INTI	<ul style="list-style-type: none"> • Anémie • Leucopénie et neutropénie • Maux de tête • Fatigue • Chez les nouveaux-nés, risque de cytopathies mitochondriales si la mère a reçu AZT+3TC. 	Stavudine, ribavirine.	<ul style="list-style-type: none"> - Suivi sanguin pour surveiller l'apparition éventuelle d'anémie ou de neutropénie. - Utilisé pour la prévention de la transmission mère-enfant
REYATAZ® (atazanavir) BMS - AMM du 02/03/04 révision le 24/08/11	IP	<ul style="list-style-type: none"> • Troubles digestifs • En début de traitement, peut entraîner une jaunisse • Lipodystrophie • Troubles de la vision. 	Nombreuses interactions avec d'autres médicaments éliminés par le foie.	<ul style="list-style-type: none"> - À prendre au cours du repas. - Prévenir son médecin en cas de jaunisse. - Associé à une gélule de ritonavir.
SUSTIVA® (EFV efavirenz) BMS - AMM du 28/05/99 révision le 20/01/10	INNTI	<ul style="list-style-type: none"> • Sensations d'ébriété, vertiges • Hypercholestérolémie • Troubles psychiques et du sommeil • Eruption cutanée parfois sévère (rash). 	Saquinavir, astémizol, cisapride, midazolam, terféfadine, triazolam, éthynil-oestradiol, ritonavir, névirapine.	<ul style="list-style-type: none"> - À prendre au coucher. - En cas de troubles psychiques, en parler à son médecin. - Surveillance de la fonction hépatique. - Contre indiqué durant la grossesse.

Traitements anti-VIH	Classe	Effets indésirables les plus fréquents	Associations contre-indiquées	Recommandations & commentaires
TELZIR® (APV fosamprenavir) ViiV Healthcare - AMM du 12/07/04 révision le 23/05/11	IP	<ul style="list-style-type: none"> Nausées Hypertriglycéridémie Hypercholestérolémie Hyperlipémie Hyperglycémie Lipodystrophie. 		<ul style="list-style-type: none"> Permet de remplacer les 8 gélules quotidiennes d'amprénavir. À prendre au cours du repas. Doit être associé à une gélule de ritonavir, à chaque prise. Substitut de l'amprénavir.
VIDEX® (ddl didanosine) BMS - AMM du 05/05/92 révision le 22/07/10	INTI	<ul style="list-style-type: none"> Troubles digestifs Troubles hépatiques et risques de pancréatite aiguë en association avec Zérit® (arrêt immédiat) Neuropathies périphériques. 	Ganciclovir, stavudine, ténofovir, zalcitabine.	<ul style="list-style-type: none"> Vigilance sur l'apparition de neuropathies périphériques. Prendre à jeun strict, et à distance d'autres médicaments, 2h avant ou après le repas. Adaptation des doses si insuffisance rénale. Risque de pancréatite, surtout en cas de consommation d'alcool.
VIRACEPT® (NFV nelfinavir) Roche - AMM du 22/01/98 révision le 05/09/11	IP	<ul style="list-style-type: none"> Diarrhées, parfois importantes Lipodystrophie Hyperglycémie Hyperlipémie. 	Rifampicine, astémizole, cisapride, dérivés de l'ergot de seigle, terfénaïne.	<ul style="list-style-type: none"> À prendre absolument durant le repas. En cas de diarrhées persistantes, demander l'avis de votre médecin.
VIRAMUNE® (NVP nevirapine) Boehringer - AMM du 05/02/98 révision le 16/09/11	INNTI	<ul style="list-style-type: none"> Risque d'allergie : fièvre, éruption cutanée sévère (rash) Atteintes hépatiques graves. 	Saquinavir, ketoconazole, éthynil-oestradiol, rifampicine, efavirenz, ne pas débuter le traitement en même temps que l'abacavir.	<ul style="list-style-type: none"> Contre indiqué si insuffisance hépatique sévère, d'où surveillance attentive. L'initiation doit être progressive et nécessite une surveillance accrue pendant les 4 premiers mois, surtout en cas de co-infection.
VIREAD® (TDF tenofovir) Gilead - AMM du 05/02/02 révision le 05/08/11	INTI	<ul style="list-style-type: none"> Troubles digestifs (vomissements, nausées, diarrhées, flatulences) Diminution du phosphate sanguin Insuffisance rénale. 	zalcitabine, didanosine, antibiotiques de la famille des aminosides, foscarnet sodique, amphotéricine B, vancomycine, iséthionate de pentamidine, ganciclovir.	<ul style="list-style-type: none"> À prendre au moment du repas. Surveillance de la fonction rénale. Le tenofovir agit aussi contre le VHB, en tenir compte en cas de co-infection. Clearance de la créatinine avant le début du traitement.
ZERIT® (d4T stavudine) BMS - AMM du 08/05/96 révision le 20/04/11	INTI	<ul style="list-style-type: none"> Toxicité hépatique et pancréatique Neuropathies périphériques Troubles métaboliques : diabète, lipodystrophie. 	Didanosine, zidovudine, zalcitabine, doxorubicine.	<ul style="list-style-type: none"> Vigilance sur l'apparition de neuropathies périphériques. Risque de pancréatite, surtout en cas de consommation d'alcool. Risque majoré de lipodystrophie.
ZIAGEN® (ABC abacavir) ViiV Healthcare - AMM du 08/07/99 révision le 15/06/11	INTI	<ul style="list-style-type: none"> Fatigue Troubles digestifs Risque d'allergie grave surtout les 1^{ers} mois ; toux, symptômes : rougeurs cutanées, nausées, démangeaisons, fièvre, vomissements, diarrhées, fatigue, courbatures, malaise général, maux de gorge, essoufflement Risque d'acidose lactique devant être traité d'urgence (lire Combivir®). 	Alcool (éthanol), ne pas débuter le traitement en même temps que névirapine.	<ul style="list-style-type: none"> Non recommandé chez la femme enceinte, et si insuffisance hépatique. En cas d'hypersensibilité : contacter le médecin ou les urgences avec l'avertissement fourni dans la boîte. En cas d'arrêt du traitement, pour hypersensibilité, ne jamais reprendre l'abacavir : risque mortel.
Les traitements anti-VIH ci-dessous sont des combinaisons de plusieurs molécules				
ATRIPLA® (efavirenz/emtricitabine/tenofovir) BMS/GILEAD - AMM du 13/12/07 révision le 19/08/11	INTI INTI INNTI	<ul style="list-style-type: none"> Acidose lactique problème au foie Problèmes psychiatriques dépression vertiges nausées diarrhées fatigue maux de tête érythème sinusite insomnie rêves inhabituels. 	Astémizole, cisapride, midazolam, triazolam, dérivés de l'ergot, voriconazole, methysergide, ergotamine, millepertuis officinal, dihydroergotamin mesylate, efavirenz, emtricitabine, tenofovir, atazanavir, lamivudine.	<ul style="list-style-type: none"> Surveiller les fonctions hépatiques et rénales. À prendre à jeun. En cas de troubles psychiques, en parler à son médecin. Agit aussi contre le VHB, en tenir compte en cas de co-infection. Contre indiqué durant la grossesse.
COMBIVIR® (3TC/AZT) GSK - AMM du 18/03/98 révision le 02/05/11	INTI	<ul style="list-style-type: none"> Acidose lactique : devant être traitée d'urgence ; symptômes : essoufflement, fatigue importante et inexplicable, douleurs musculaires, crampes, nausées, vomissements Lipoatrophie Nausées importantes qui disparaissent progressivement. 	Stavudine, ribavirine, zalcitabine, emtricitabine.	<ul style="list-style-type: none"> Suivi hématologique régulier. La lamivudine agit aussi contre le VHB, en tenir compte en cas de co-infection, aussi bien à l'initiation qu'à l'arrêt du traitement.
EVIPLERA® (TMC 278/TDF/FTC) Gilead - AMM du 21/09/12	INTI INTI INNTI			
KIVEXA® (abacavir/lamivudine) ViiV Healthcare - AMM du 17/09/04 révision le 06/05/11	INTI	<ul style="list-style-type: none"> Fatigue Troubles digestifs Risque d'allergie grave surtout les 1^{ers} mois; symptômes : rougeurs cutanées, fatigue, démangeaisons, fièvre, nausées, vomissements, diarrhées, courbatures, malaise général, maux de gorge, toux, sensation d'essoufflement Risque d'acidose lactique devant être traitée d'urgence (voir Combivir®) Troubles digestifs Maux de tête. 	Zalcitabine, stavudine, emtricitabine, alcool (éthanol), ne pas débuter le traitement en même temps que névirapine.	<ul style="list-style-type: none"> La lamivudine agissant contre le VHB, en tenir compte en cas de co-infection. Non recommandé en cas de grossesse et d'insuffisance hépatique. En cas d'hypersensibilité même sans éruption cutanée : contacter les urgences avec la notice de la boîte. En cas d'arrêt du traitement, pour hypersensibilité, ne jamais reprendre l'abacavir : risque mortel.
TRIZIVIR® (abacavir/lamivudine/zidovudine) ViiV Healthcare - AMM du 28/12/00 révision le 07/06/11	INTI	<ul style="list-style-type: none"> Allergie grave: hypersensibilité à l'abacavir (voir Ziagen®) pouvant entraîner l'arrêt du traitement Effets indésirables de zidovudine (voir Rétrovir®), de lamivudine (voir Epivir®) et d'abacavir (voir Ziagen®). 	Stavudine, alcool, emtricitabine, ribavirine, zalcitabine, ne pas débuter le traitement en même temps que névirapine (voir Ziagen®).	<ul style="list-style-type: none"> Voir Ziagen®. La lamivudine agit aussi contre le VHB, en tenir compte en cas de co-infection, aussi bien à l'initiation qu'à l'arrêt du traitement.
TRUVADA® (emtricitabine/tenofovir) Gilead - AMM du 21/02/05 révision le 27/07/11	INTI INTI	<ul style="list-style-type: none"> Troubles digestifs (vomissements, nausées, diarrhées, flatulences) Fatigue Diminution du phosphate sanguin Maux de tête, vertiges Insuffisance rénale Risque d'acidose lactique Possibilité d'éruption cutanée Coloration de la paume des mains. 	didanosine, antibiotiques de la famille des aminosides, foscarnet sodique, amphotéricine B, vancomycine, iséthionate de pentamidine, ganciclovir.	<ul style="list-style-type: none"> À prendre au moment du repas. Surveillance de la fonction rénale recommandée. Le tenofovir et l'emtricitabine agissent aussi contre le VHB, en tenir compte en cas de co-infection, aussi bien à l'initiation qu'à l'arrêt du traitement.



www.actupparis.org

GUIDES

RéPI

sida, un glossaire

des bases pour comprendre

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 (possibilité de gratuité) et sur nos sites internet.

GUIDES

glossaire, guide des droits sociaux, guide des bases pour comprendre

frais d'envoi : 3€ l'un, 5€ les 3

PROTOCOLES

l'information thérapeutique 4 numéros par an

abonnement : 8€ (soutien : 18€)

RéPI

5 Réunions Publiques d'Information par an

envoi des dossiers : 2,50€

SITES WEB

actupparis.org reactup.fr

INFOS

diffusion@actupparis.org 01 49 29 44 75

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 :
courriel :

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) : []