

protocoles

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

nous avons besoin de vous

Et si les associations de lutte contre le sida n'avaient pas existé, quel serait le visage de l'épidémie aujourd'hui ? L'Onusida aurait-il assez de place pour lister les millions de mortEs sur chaque continent ? Les laboratoires auraient-ils sorti autant de molécules ? Combien d'essais contre placebo aurait-il fallu pour prouver l'efficacité des pistes thérapeutiques ? Les conférences internationales auraient-elles donné suffisamment de place aux effets indésirables, ou se seraient-elles contentées d'aligner les performances des industries du médicament ? Et si les associations de lutte contre le sida disparaissaient aujourd'hui ? Qui ferait obstacle aux politiques fossoyeurs du système de santé ? Combien d'étrangerEs sans papiers séropositifVEs se feraient « raccompagner » dans un pays d'origine, au sortir d'une préfecture ? Comment s'organiseraient des Assemblées Générales des usagerEs, des femmes, des enfants et adolescentEs séropositifVEs ? L'information sur les traitements sans intérêt économique serait-elle diffusée directement auprès des malades ? Qui empêcherait la mise en place d'essai priorisant le médicament au détriment de la personne ?

Toutes ces questions ne se posent pas, puisque les associations existent, et qu'elles continuent le travail, malgré les difficultés. Pourtant les embûches sont là, qui mettent en péril chaque jour la lutte contre le sida : baisse des subventions publiques et privées, désengagement des politiques, absence de campagnes de prévention, idées reçues trop souvent répandues que le sida n'est plus un problème.

30 ans après l'apparition du sida, le travail que nous avons encore à mener est immense. La commission Traitements & Recherche d'Act Up-Paris a besoin de vous - pour continuer à suivre les essais, à mobiliser, à dénoncer, à étudier, à lutter contre le sida - et particulièrement de vous qui vivez avec cette maladie chaque jour. Nous avons besoin de vous, comme il est probable que vous ayez besoin d'Act Up.

actupparis.org/article4644.html

octobre 2011

ESSAIS CLINIQUES

OPTIMAL : le maraviroc
EVARIST : charge virale spermatique
ROCnRAL : contre la lipohypertrophie
LENAKAP : traiter Kaposi

NOUVELLE MOLÉCULE

la rivilpirine (Edurant® et Complera®)

DESIGN DES ESSAIS

supériorité et non infériorité

INTERVIEW

Justin est dans l'essai OPTIPRIM

TRAITEMENT & PRÉVENTION

l'essai HPTN 052

CANNABIS THÉRAPEUTIQUE & VIH

je ne me drogue pas, je me soigne

PHARMACOVIGILANCE

la loi sur le médicament

30 ANS DE SIDA

le plus dur est-il derrière nous ?

DIRECTEUR DE PUBLICATION
Pierre Chappard

SECRÉTARIAT DE RÉDACTION & MAQUETTE
Eric Marty

CONTACTER LA RÉDACTION
publications@actupparis.org

ONT PARTICIPÉ À CE NUMÉRO
Rachel Easterman-Ulmann,
Hugues Fischer,
Catherine Kapusta-Palmer,
Jérôme Martin, Maryvonne
Molina, Sibylla Péron,
Gordon Tucker, Claire Vannier

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 : *Protocoles*,
le bulletin d'Act Up-Paris

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

ISSN 1284-2931
Dépôt légal à parution

AVEC LE SOUTIEN DE
Sidaction
Secrétariat d'Etat à la Santé
ANRS

IMPRIMEUR
Expressions II
10bis rue Bisson
75020 Paris

TIRAGE 20 000
exemplaires

**ACT UP
PARIS**

sommaire

03	essais cliniques
08	et toujours : inter-ACTIV
09	actu des traitements
10	nouvelle molécule : la rivilpirine
14	design des essais : supériorité, non infériorité
16	interview : l'essai Optiprim
18	cannabis thérapeutique & VIH
22	traitement & prévention : l'essai HPTN 052
24	pharmacovigilance : la loi sur le médicament
28	30 ans de sida, 30 ans de combats
32	rupture d'approvisionnement en ARV
33	en bref
36	agenda
38	tableau des antirétroviraux

essais cliniques, mode d'emploi

les lieux

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

au préalable

La loi oblige les investigateurs/trices des essais à vous fournir une note d'information ainsi qu'un formulaire de consentement éclairé que vous devez obligatoirement signer avant de participer à un essai. Vous pouvez l'emporter avec vous et prendre le temps qu'il faut avant de le signer. Il est possible de demander conseil auprès d'unE autre médecin, de votre entourage ou d'une association. Il est important de bien réfléchir avant d'entrer dans un essai. N'hésitez pas à poser toutes vos questions à votre médecin ou à l'investigateur/trice, ne laissez subsister aucun doute, votre décision n'en sera que mieux éclairée. Quelques points notamment doivent être éclaircis. L'essai prévoit-il des actes invasifs (prélèvement, biopsie, ponction lombaire, etc.) ? Ces actes peuvent prendre du temps, provoquer des douleurs ou être éprouvants. Mieux vaut en être avertiE avant. Les examens nécessitent-ils d'être à jeun ? Dans ce cas, vérifier que cela ne fasse pas sauter une prise de votre traitement. En cas de prélèvements de sang importants (plus de 7 tubes, soit environ 40 ml) serai-je prévenuE au préalable ? Il est important de le savoir afin de pouvoir vous restaurer avant. En cas d'effets indésirables dus à l'essai (actes, examens ou traitements), des traitements sont-ils prévus ? Une panoplie de médicaments anti-effets indésirables existe (douleur, nausées, diarrhées, etc.), vous pouvez l'exiger.

adhésion au traitement

Il est important que vous demandiez à votre médecin quels sont les effets indésirables que vous risquez de ressentir et les contraintes de prise des traitements proposés dans un essai. En effet - et c'est particulièrement important avec les inhibiteurs de protéase - il est indispensable de suivre son traitement en respectant rigoureusement les doses et les horaires de prise pour éviter au maximum les risques de résistances, voire d'échec, qui surviennent lorsque ces conditions ne sont pas

remplies. De même, ne réduisez pas les doses et n'arrêtez pas votre traitement, ne serait-ce que pour une seule journée, sans en parler avec votre médecin.

bilans

Nous vous conseillons de demander systématiquement une photocopie de vos résultats de charge virale et de CD4 et de les conserver pour garder une trace précise de votre histoire.

résultats complets

Les résultats de l'essai auquel vous aurez participé devront vous être communiqués par les investigateurs/trices. Il leur sera peut-être difficile de préciser au moment de l'inclusion dans l'essai quand ces informations seront disponibles. En effet, la durée totale de l'essai et son analyse peuvent varier, notamment en fonction du rythme des inclusions.

développement

Un essai clinique est une expérience contrôlée au cours de laquelle les volontaires se soumettent à un traitement pour voir s'il produit un effet (efficacité) et s'il est sans danger (tolérance), c'est la **phase I**. Ensuite viennent les essais permettant d'étudier l'efficacité thérapeutique et les doses optimales, c'est la **phase II**. Enfin la partie précédant l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) correspond à des essais comparatifs pour évaluer au mieux les effets indésirables, c'est la **phase III**. Chacune de ces phases s'enchaînent les unes aux autres avant que le produit ne soit commercialisé. Mais l'**Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU)** permet aux malades d'avoir un accès précoce au médicament. Une **ATU nominative** est demandée par unE clinicienNE pour unE patientE. L'**ATU de cohorte** est donnée à un groupe de patientEs qui répondent aux critères d'un protocole.

frais, organisation

La participation à un essai vous permet de bénéficier de quelques avantages : remboursements de frais de transport (défraiement) ; bonnes conditions de soins (ambulance avec position allongée après une ponction lombaire, salle d'attente correcte, nourriture en quantité suffisante et de bonne qualité).

OPTIMAL

ANRS 146 (RECHERCHE PUBLIQUE)

Quel bénéfice clinique du maraviroc* associé à une trithérapie antirétrovirale classique chez des patients infectés par le VIH diagnostiqués à un stade tardif ?

* maraviroc :
antagoniste du CCR5

Essai européen, de phase III, multicentrique, randomisé, versus placebo, en double-aveugle, comparant 2 stratégies de traitement : optimisation de l'immuno-stimulation avec le maraviroc, versus placebo, combiné avec une multithérapie antirétrovirale chez des personnes vivant avec le VIH, diagnostiquées tardivement par un événement classant sida et/ou avec un taux de CD4 inférieur à 200 cellules/mm³.

Qui peut participer à cette étude ?

Une centaine de personnes en France*, porteuses du VIH 1, avec un taux de CD4 inférieur à 200/mm³ et/ou une infection classant sida, sans prise préalable de tout traitement antirétroviral.

* l'essai se déroule dans trois pays et attend plus de 400 participantEs :
102 pour la France,
102 pour l'Italie,
204 pour l'Espagne

Quel est l'objectif de l'étude ?

L'objectif principal est de démontrer le bénéfice clinique (surtout au niveau de l'immunité) du maraviroc (Celsentri®) associé à une trithérapie antirétrovirale classique chez des personnes vivant avec le VIH diagnostiquées à un stade tardif. Il s'agira aussi de comparer le bras maraviroc au bras placebo, de déterminer l'impact du tropisme CCR5, de réaliser des évaluations : immunologique, virologique, pharmacologique.

Quels sont les critères d'évaluation ?

Le critère principal est la réduction de l'apparition d'un nouvel événement clinique*. Tout nouvel événement clinique sera également évalué, ainsi que les critères immunologiques, virologiques, pharmaco-cinétiques, la tolérance, et l'impact socio-économique.

* événement classant sida selon la classification CDC (Centers for Disease Control) de 1993 ; événement non-B ou C ; événement sérieux non-lié au VIH (infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral, revascularisation coronaire, maladie rénale chronique en phase terminale, insuffisance hépato-cellulaire, cancers non-classant sida sauf cancers épithéliaux cutanés, IRIS (syndrome inflammatoire de reconstitution immune) ; décès (lié ou non au sida).

Comment se déroule l'étude ?

Les inclusions se déroulent sur 2 ans, mais le suivi de chaque participantE est de 72 semaines.

Les participantEs seront répartiEs en deux groupes :

- groupe I : traitement antirétroviral optimisé selon les recommandations des guides actuels avec du maraviroc (Celsentri®) à la dose de 150 mg, deux fois par jour pour les personnes recevant une combinaison comprenant un inhibiteur de protéase boosté (sauf fosamprenavir), ou 300 mg, deux fois par jour pour les personnes recevant une combinaison comprenant du fosamprenavir boosté, ou 600 mg deux fois par jour pour les personnes recevant une combinaison basée sur l'efavirenz.
- groupe II : traitement antirétroviral optimisé selon les recommandations actuelles avec du placebo deux fois par jour. Le nombre de comprimés sera adapté selon le traitement antirétroviral.

Qui contacter pour rentrer dans cette étude ?

Investigateur coordonnateur :

Pr Yves Lévy, Hôpital Henri Mondor, Créteil : 01 49 81 24 55

notre avis

L'immunité est au cœur de l'infection par le VIH : attaquée par le virus, elle disparaît et devient inefficace. L'utilisation du maraviroc pourrait permettre de renforcer l'immunité en la stimulant.

EVARIST

CHARGE VIRALE DANS LE SPERME ?

ANRS EP 49 (RECHERCHE PUBLIQUE)

Essai d'évaluation du risque résiduel de transmission du VIH chez des hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes (HSH), traités ayant une charge virale plasmatique indétectable.

Qui peut participer à cette étude ?

Cet essai s'adresse à 150 hommes, ayant des relations sexuelles avec des hommes, vivant avec le VIH-1, prenant le même traitement antirétroviral depuis au moins 3 mois, avec une charge virale plasmatique sanguine inférieure à 50 copies/mL depuis au moins 6 mois, acceptant les contraintes* imposées par l'étude.

* c'est-à-dire une ou plusieurs masturbations à l'hôpital

Quel est l'objectif de l'étude ?

L'objectif principal est d'estimer la fréquence de virus décelable dans le sperme chez des HSH, traités par un traitement antirétroviral stable depuis au moins trois mois et ayant une charge virale plasmatique indétectable (inférieure à 50 copies/mL) depuis au moins six mois. Il s'agit aussi de mesurer l'influence de l'exposition aux risques et des facteurs médicaux* sur la discordance entre les charges virales plasmatique et spermatique ; de donner la prévalence de certaines infections détectées par la spermoculture ; de décrire les profils des HSH séropositifs ayant du virus dans le sperme qui représentent la cible de choix pour les actions de prévention secondaire*.

* autres infections sexuellement transmissibles et observance aux traitements

* prévention positive, en particulier les lieux fréquentés, les styles de vie sexuels et les profils de risque

Quels sont les critères d'évaluation ?

Le critère principal sera la proportion d'hommes pouvant avoir du virus détectable dans le sperme parmi des HSH traités par antirétroviraux, tandis que leur charge virale plasmatique est indétectable depuis au moins six mois.

Comment se déroule l'étude ?

Cette recherche se déroule dans 6 centres situés à Paris et proche banlieue, de façon à garantir la faisabilité et la diversité des sujets à inclure. Les personnes seront recrutées à partir des files actives de l'Hôtel Dieu, de l'hôpital Bichat, de l'hôpital Bicêtre, de l'hôpital Foch, de l'hôpital Saint-Louis et de l'hôpital Lariboisière. La participation de chaque personne est de un mois. Les inclusions se poursuivent jusqu'en mai 2012.

Qui contacter pour rentrer dans cette étude ?

Investigateur/coordonnateur :

Jade GHOSN, Hôpital Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre : 01 45 21 27 83

notre avis

La question de la charge virale spermatique a été assez peu étudiée ; elle est pourtant fondamentale pour des questions de prévention. Elle est souvent peu étudiée pour des raisons de faisabilité (il est plus simple de prélever du sang que du sperme). Les résultats de l'étude apporteront peut-être un autre éclairage concernant les publications de l'équipe du Pr Hirschel*. Cette étude a donc toute son importance pour apporter des réponses en matière de prévention en faisant avancer les questions « être moins contaminant » ou « ne plus être contaminant » (voir aussi l'article sur l'essai HPTN 052 en p. 18).

* avis suisse affirmant que dans les couples séro-différents, si la personne séropositive sous traitement est observante, avec une charge virale indétectable depuis plus de 6 mois, et en l'absence d'infection sexuellement transmissible, le risque de contamination au sein du couple serait très réduit.

CODEX

COHORTE DES EXTRÊMES

ANRS CO 21 (RECHERCHE PUBLIQUE)

Cohorte ouverte prospective multicentrique des personnes vivant avec le VIH ayant un profil d'évolution extrême*.

* voir *Protocoles* :
n° 38, juillet 2005,
n° 58, octobre 2009,
n° 63, septembre 2010

Qui peut participer à cette étude ?

300 participantEs : des personnes Asymptomatiques à Long Terme (ALT), vivant avec le VIH-1 depuis au moins 8 ans, avec un taux de CD4 supérieur à 600/mm³, stable ou en augmentation (pente positive ou nulle) depuis les 5 dernières années quelle que soit la charge virale et en absence de traitement antirétroviral ; des personnes HIV Controllers (HIC), vivant avec le VIH-1 depuis au moins 5 ans, asymptomatiques, dont les 5 dernières charges virales inférieures à 400 copies/mL, quel que soit le taux de lymphocytes CD4 et en l'absence de traitement antirétroviral ; des personnes répondant à la double définition ALT et HIC. Cet essai est proposé entre autres aux participantEs de la cohorte ANRS CO18 HIV Controller.

Quel est l'objectif de l'étude ?

Il s'agit d'étudier l'évolution clinique et immuno-virologique des personnes séropositives au VIH, asymptomatiques depuis au moins 5 ans sans traitement antirétroviral, et de définir les paramètres du virus et de l'hôte associés à la non-progression de l'infection.

Quels sont les critères d'évaluation ?

Il sera évalué la survenue d'événements cliniques, étudié les paramètres virologiques, génétiques et immunologiques associés à la non-progression.

Comment se déroule l'étude ?

La durée de l'étude est de 6 ans, les inclusions se font sur 5 ans. L'étude consiste en une visite annuelle au minimum, avec un questionnaire et un prélèvement sanguin pour la biobanque. Pour certainEs participantEs qui donneront leur accord, il sera possible de participer aux études de physiopathologie qui nécessitent trois prélèvements par an.

Qui contacter pour rentrer dans cette étude ?

Investigateur coordonnateur :

Pr. Olivier Lambotte, Hôpital Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre : 01 49 59 67 54

notre avis

Aussi appelée « cohorte des extrêmes » cette étude capitale pour déterminer les paramètres qui permettent de contrôler le virus va se confronter à la difficulté de recrutement. Les personnes qui contrôlent naturellement l'infection par le VIH ne se soumettent pas forcément à un suivi médical très régulier. Elles ne sont donc pas souvent présentes dans le réseau hospitalier. La participation à cette cohorte est pourtant primordiale pour améliorer les connaissances dans ce domaine.

ROCNRAL

ANRS 157 (RECHERCHE PUBLIQUE)

Etude pilote de phase II évaluant l'efficacité d'une bithérapie de raltégravir / maraviroc chez des personnes sous traitement antirétroviral suppressif et présentant une lipohypertrophie.

Qui peut participer à cette étude ?

90 personnes vivant avec le VIH-1 de type B ou CRF02, sous traitement antirétroviral depuis 5 ans, stable depuis au moins 6 mois, n'ayant jamais pris de raltégravir (Isentress®) ni de maraviroc (Celsentri®), avec une charge virale plasmatique indétectable, avec un virus de tropisme R5 et souffrant de lipohypertrophie*.

* **lipohypertrophie** :
obésité tronculaire avec graisse péricervicale, hypertrophie mammaire, masse graisseuse au niveau de la nuque (bosse de bison).

Quel est l'objectif de l'étude ?

L'objectif principal est d'évaluer la capacité à maintenir l'indétectabilité de la charge virale plasmatique en dessous de 50 copies à 24 semaines d'un traitement sans analogue nucléosidique et sans inhibiteur de protéase associant le raltégravir et le maraviroc, chez des personnes en succès virologique présentant une lipohypertrophie. Les objectifs secondaires portent sur l'évolution de la charge virale plasmatique, le profil de résistance et tropisme viral en cas d'échec virologique, la restauration immunitaire, la concentration plasmatique du raltégravir et du maraviroc, la tolérance clinique et biologique, l'impact métabolique glucido-lipidique, l'évolution de la densité minérale osseuse*, l'évolution des marqueurs d'inflammation, l'évaluation de l'observance et de la qualité de vie.

* par Dexa scan

Quels sont les critères d'évaluation ?

Il s'agit principalement d'évaluer la survenue d'un échec virologique*. Seront entre autres également évalués : la proportion de participantEs ayant une charge virale inférieure à 50 copies/mL, les profils de résistance génotypique, l'évolution des lymphocytes CD4 et CD8, la concentration plasmatique du raltégravir et du maraviroc, l'évolution du bilan métabolique et des mesures anthropométriques, le nombre et la sévérité des effets indésirables et la qualité de vie.

* **échec virologique** :
défini par 2 valeurs successives de charge virale plasmatique supérieure à 50 copies/mL mesurées dans un intervalle de 2 à 4 semaines au maximum au cours des 24 premiers mois.

Comment se déroule l'étude ?

L'essai se déroule dans 17 centres et dure 48 semaines pour chaque participantE. Le traitement proposé se compose en deux prises quotidiennes de l'association raltégravir 400 mg + maraviroc 300 mg.

Qui contacter pour rentrer dans cette étude ?

Investigatrice/coordonnatrice :

Pr Christine Katlama, Hôpital La Pitié Salpêtrière, Paris : 01 42 16 01 42

notre avis

Trouver des paradés pour éviter les problèmes d'accumulation des graisses est un des objectifs majeurs de la recherche dans le VIH. Cet essai, en allégeant le traitement antirétroviral, espère obtenir une baisse de ces effets indésirables, peu explorés pour les molécules utilisées dans cet essai.

LENAKAP

ANRS 154 (RECHERCHE PUBLIQUE)

Essai thérapeutique de phase II, national, multicentrique, non comparatif, sans insu sur le traitement évaluant l'efficacité du lénalidomide* dans le traitement de la maladie de Kaposi chez des personnes vivant avec le VIH.

Qui peut participer à cette étude ?

14 personnes* vivant avec le VIH, avec une charge virale indétectable, sous multithérapie antirétrovirale depuis plus d'un an, souffrant d'une maladie de Kaposi confirmée histologiquement, présentant au moins 4 localisations cutanées.

La maladie de Kaposi doit être en progression, et les personnes en échec ou en rechute après un traitement par chimiothérapie. L'arrêt total de la chimiothérapie depuis 4 semaines avant l'entrée dans l'essai est nécessaire.

Quel est l'objectif de l'étude ?

L'objectif principal est d'évaluer l'efficacité du lénalidomide (Revlimid®) dans le traitement du sarcome de Kaposi en progression chez les personnes vivant avec le VIH et traités par multithérapie antirétrovirale. Objectifs secondaires : estimer la tolérance du lénalidomide chez ces personnes ; estimer le temps jusqu'à la réponse puis la durée de la réponse au traitement ; évaluer l'efficacité à 48 semaines et selon les critères ACTG* ; décrire l'évolution des marqueurs immunologiques et virologiques.

Quels sont les critères d'évaluation ?

Le principal critère d'évaluation est la proportion de réponses objectives (complètes et partielles) obtenues à 24 semaines. Seront également évaluées la proportion de réponses objectives à 48 semaines, la réponse clinique, la survenue d'événement indésirable de grade 3 ou 4, le nombre et date d'observation des réponses au traitement, des rechutes, et des décès, l'évolution des marqueurs immunologiques et virologiques.

Comment se déroule l'étude ?

L'essai se déroule dans 23 centres. Les inclusions débutent en octobre 2011 pour 72 semaines. Le suivi des personnes se fera jusqu'à ce que le/la dernierE participantE ait eu 48 semaines de suivi.

Les participantEs recevront le traitement par cycle de 28 jours (21 jours de lénalidomide et 7 jours d'arrêt). Il s'agit de 25 mg de lénalidomide (Revlimid®) en prise quotidienne + une dose de 70 à 100 mg d'aspirine à visée anti-thrombotique. La durée de traitement initiale est de 24 semaines ; puis le traitement sera :

- prolongé de 12 semaines si rémission complète ;
- prolongé de 24 semaines si rémission partielle ou stabilité ;
- arrêté si progression.

Qui contacter pour rentrer dans cette étude ?

Investigatrice coordonnatrice :

Dr Valérie Martinez, Hôpital Antoine Béclère, Clamart : 01 45 37 41 51

* lénalidomide :

ce médicament a une action anti-néoplasique, anti-angiogène (qui bloque la formation de nouveaux vaisseaux sanguins), et c'est un immuno-modulateur.

* si une réponse objective est observée, le nombre de participantEs attenduEs atteindra un total de 25.

* ACTG : Aids Clinical Trials Group

notre avis

La maladie de Kaposi quand elle récidive peut s'avérer plus sérieuse. Les critères qui définissent la participation à cette étude décrivent une situation d'échec. Le lénalidomide est actuellement en cours d'investigation pour son action contre les lymphomes non-hodgkiniens. Ce médicament serait capable de modifier ou de réguler le fonctionnement du système immunitaire en détruisant certains types de cellules tumorales ou en les empêchant de proliférer. Cet essai vise donc à évaluer l'action du lénalidomide dans la maladie de Kaposi.

inter-ACTIV

SEVRAGE TABAGIQUE

ANRS 144 (RECHERCHE PUBLIQUE)

* inter-ACTIV :
voir *Protocoles* 56
de mai 2009
actupparis.org/article3725

inter-ACTIV recrute toujours. Retour sur un essai qui s'intéresse enfin à la question du tabagisme et de l'arrêt du tabac - avec ou sans Champix - des personnes vivant avec le VIH.

Quand on connaît les conséquences du tabac sur la santé et qu'on sait que la proportion de personnes séropositives fumeuses est plus importante que dans la population générale, cette recherche nous semble primordiale.

Il s'agit d'un essai randomisé en double insu, de l'efficacité et de la tolérance du tartrate de varénicline (Champix®) versus placebo dans l'aide à l'arrêt de la consommation de tabac chez les personnes vivant avec le VIH.

L'essai s'adresse à 254 personnes vivant avec le VIH-1, fumeuses et consommant au moins 10 cigarettes par jour depuis 1 an minimum, motivées pour arrêter de fumer, régulièrement suivies en consultation dans l'un des 29 services hospitaliers participant.

L'objectif de l'étude est d'évaluer l'efficacité du tartrate de varénicline (Champix®) dans une aide au sevrage tabagique chez les personnes vivant avec le VIH. Il s'agit d'évaluer la tolérance, en particulier neuropsychique, du tartrate de varénicline, ainsi que l'efficacité et la tolérance de deux phases de 12 semaines de traitement par rapport à une seule phase de traitement. Il s'agira également de déterminer les facteurs associés à la motivation pour arrêter de fumer et ceux associés à la réussite du sevrage tabagique.

Cet essai se déroule en deux groupes parallèles. Chaque participantE est inclus pour 48 semaines, et réparti dans un des deux groupes :

- groupe n°1 : tartrate de varénicline, pendant 12 semaines.
- groupe n°2 : placebo de tartrate de varénicline pendant 12 semaines.

Le **schéma posologique** est identique dans les 2 groupes :

- J1 à J3, 1 comprimé par jour ;
- J4 à J7, 2 comprimés par jour ;
- J8 à fin du traitement, 2 comprimés X 2 par jour.

Les comprimés de varénicline sont dosés à 0,5 mg.

A la 24ème semaine de suivi, les participantEs en échec de sevrage tabagique, toujours motivéEs pour arrêter de fumer et n'ayant pas présenté d'effet indésirable grave, bénéficieront, quel que soit le groupe, d'une deuxième phase de traitement de 12 semaines par tartrate de varénicline, de la 25ème à la 37ème semaine.

Il sera comparé avant (à l'inclusion) et après le sevrage tabagique (à 48 semaines) la capacité respiratoire, le risque cardiovasculaire global, les symptômes perçus, la qualité de vie.

Pour rentrer dans cet essai

contacter le coordinateur de recherche clinique, Dr Patrick Mercié
à l'Hôpital Saint-André, au CHU de Bordeaux : 05 56 79 58 28.

AMM américaine pour Complera®

L'agence du médicament américaine a accordé une autorisation de mise sur le marché pour Complera® pour les personnes naïves de traitement.

Ce nouveau médicament se compose d'emtricitabine + ténofovir (Truvada®) et de rilpivirine (Edurant®). Il sera prescrit en une prise par jour au moment des repas.

L'agence européenne du médicament devrait se prononcer quant à elle d'ici la fin de l'année. C'est la seconde mutithérapie en une prise que commercialise le laboratoire Gilead (la première étant Atripla®).

* AMM :

Autorisation de Mise sur le Marché

à propos de la rilpivirine et des essais ayant abouti à sa mise sur le marché, voir l'article pages suivantes.

AMM pour Edurant® (rilpivirine)

Anciennement connu sous le sigle TMC 278, la rilpivirine a dorénavant un nom commercial : Edurant®. Cet analogue non nucléosidique de la transcriptase inverse vient de recevoir son AMM européenne pour des patients nouvellement infectés et naïfs de traitement. Il sera dosé à 25 mg, en une prise unique quotidienne.

Viramune® en une prise par jour

L'agence européenne du médicament vient d'autoriser la prise de Viramune® (névirapine) en une prise unique quotidienne. Jusqu'à présent Viramune® était prescrit en deux prises par jour associé à une multithérapie. Le dosage a donc été multiplié par deux, mais les essais semblent montrer que les effets indésirables n'augmentent pas pour autant. Autorisé à être commercialisé en 1998, Viramune® est un analogue non nucléosidique de la transcriptase inverse.

AMM pour Victrelis® (bocéprévir)

Deux mois après les États-Unis, l'Europe a donné son accord de mise sur le marché du Victrelis* (bocéprévir) pour le traitement de l'hépatite C. Ce premier inhibiteur de protéase du VHC devra être pris en association avec le peginterféron alpha et la ribavirine, pour des personnes ayant une maladie hépatique compensée, naïves ou en échec après un premier traitement.

AMM pour Incivo® (télaprevir)

Incivo® est préconisé pour les personnes atteintes d'une hépatite C chronique de génotype 1 (majoritaire en Europe) avec une cirrhose compensée, en association du peginterféron alpha et de la ribavirine (Pégasys® ou Viraféron-peg®) et en échec de traitement de cette bithérapie. Incivo® vient de recevoir son AMM européenne, quelques mois après les États-Unis.

* ATU : autorisation temporaire d'utilisation.

Extension de l'indication de l'ATU* de cohorte d'Incivo® (télaprevir) aux co-infectés VIH-VHC

Depuis janvier 2011, Incivo® (télaprevir) a été mis à disposition dans le cadre d'une ATU de cohorte pour le traitement des personnes atteintes d'une hépatite C chronique de génotype 1 avec cirrhose compensée, en association avec le peginterféron alpha et la ribavirine et en échec de traitement de cette bithérapie. En mai dernier, la Commission d'AMM a décidé d'étendre le cadre de l'ATU de cohorte d'une autre antiprotéase anti VHC, le bocéprévir (Victrelis®), aux personnes cirrhotiques et co-infectées par le VIH et le VHC, pour lesquelles la situation de besoin était importante. En juillet, l'extension de l'ATU de cohorte d'Incivo® a suivi les mêmes paramètres : autorisé aux personnes cirrhotiques co-infectés par le VIH et le VHC sous réserve de l'association à certains traitements anti VIH précis, tenant compte des interactions médicamenteuses.

RILPIVIRINE

nouvel inhibiteur non nucléosidique
de la transcriptase inverse
essais THRIVE et ECHO

* Phase I :
tolérance, toxicité,
Phase II :
efficacité,
pharmacologie,
Phase III :
comparaison (avec
placebo ou
traitement de
référence),
Phase IV :
effets indésirables,
plus rares ou tardifs.

Une nouvelle molécule (Edurant®) et un nouveau « 3-en-1 » (Complera®) sont sur le point d'être mis sur le marché (voir *actu des traitements*). Retour sur les deux essais cliniques de phase III* qui ont évalué ce nouvel inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse (INNTI), la rilpivirine (Edurant®). Les deux essais ont montré que l'effet de cette molécule sur la charge virale chez des personnes naïves de traitement n'était pas inférieur à celui de l'efavirenz (Sustiva®), un autre INNTI couramment employé. Quoique présentant un profil de résistance moins favorable que l'efavirenz, le traitement à base de rilpivirine était mieux toléré et présentait un profil de sûreté d'emploi plus favorable.

La classe des INNTI

La rilpivirine (TMC278 ou Edurant®, présente aussi dans le comprimé trois en un Complera®, voir conclusion) appartient à la classe des antirétroviraux inhibiteurs de la transcriptase inverse de type non nucléosidique (INNTI). Elle vient de recevoir l'AMM* européenne. Elle avait été approuvée par les autorités américaines (Food and Drug Administration ou FDA) en mai 2011, suite aux résultats favorables des deux essais THRIVE et ECHO dont le *Lancet* a publié le détail dans le numéro du 16 juillet 2011.

Les molécules INNTI de première génération incluent la névirapine (NVP ou Viramune®) approuvée par la FDA en 1996 et autorisée sur le marché français en 1998, la delavirdine (Rescriptor®) approuvée par la FDA en 1997, mais pas en France, et qui s'est avérée en fait moins efficace que son successeur, l'efavirenz (EFV ou Sustiva®) approuvé par la FDA en 1998 et mis sur le marché français en 1999. Une molécule de seconde génération, l'étravirine (TMC125 ou Intelence®) a été approuvée en 2007 par la FDA et en 2008 en France. Elle est indiquée pour les personnes en échappement thérapeutique et ayant des résistances aux autres INNTI.

Pourquoi une nouvelle molécule dans la classe des INNTI ?

Pour le premier traitement antirétroviral, les recommandations françaises du groupe d'experts pour la prise en charge médicale des personnes infectées par le VIH indiquent de recourir préférentiellement à une trithérapie comportant deux inhibiteurs

nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI, mais il est aussi possible de prendre un inhibiteur nucléotidique). Quand le choix se porte sur l'utilisation d'un INNTI, les experts recommandent l'efavirenz – les deux INTI recommandés sont alors le tenofovir (TDF ou Viread®) et l'emtricitabine (FTC ou Emtriva®), disponibles sous forme combinée dans Truvada® – les trois inhibiteurs de la transcriptase inverse sont aussi disponibles en combinaison dans Atripla®.

Si l'efavirenz est l'INNTI de choix en combinaison avec deux INTI et s'il est relativement bien toléré, il présente néanmoins des effets secondaires de type cutané pouvant être sévères (rash). Sa prise peut s'accompagner aussi de sensations d'ébriété, de vertiges, de cauchemars et d'hallucinations qui peuvent être transitoires. En plus de ses effets neurologiques et psychiques, il peut augmenter les concentrations des triglycérides et du cholestérol de type LDL. Il est aussi tératogène* et, à ce titre, contre-indiqué pendant la grossesse. Enfin, côté profil de résistance virale, si la prise d'efavirenz s'accompagne de l'apparition de virus résistants à cette molécule, la résistance sera aussi effective pour les deux autres molécules de première génération, la névirapine et la delavirdine.

Rappelons que, comme pour tout médicament, c'est l'équilibre entre les risques (effets indésirables) et le bénéfice (ici baisse de la charge virale) qui détermine s'il y a lieu de continuer le traitement. Cela étant, il y a donc tout de même un intérêt pour identifier des

* AMM : Autorisation de Mise sur le Marché.

* tératogène : on dit d'une substance qu'elle est tératogène quand elle est susceptible d'être à l'origine d'anomalies au cours du développement de l'embryon ou du fœtus.

molécules de la même classe qui seraient mieux tolérées globalement, surtout si la mise sous traitement de façon précoce devient la norme. Le développement de la rilpivirine du laboratoire Tibotec Pharmaceuticals s'inscrit dans une démarche de recherche d'un INNTI d'efficacité au moins aussi bonne que celle de l'efavirenz, avec des atouts supplémentaires au niveau tolérance et sûreté d'emploi.

Design des essais THRIVE et ECHO

Nous avons présenté la fiche essai ECHO (TMC278-C209) de l'évaluation de la rilpivirine dans le numéro 53 de *Protocoles* (octobre 2008, <http://www.actupparis.org/article3556>). L'essai THRIVE (TMC278-C215) est un essai indépendant, mais de même design, visant aussi à comparer la rilpivirine à l'efavirenz. Dans ces essais, chaque INNTI faisait partie d'une trithérapie comprenant deux autres antirétroviraux inhibiteurs de la transcriptase inverse : le tenofovir (inhibiteur nucléotidique de la transcriptase inverse) et l'emtricitabine (INTI) pour ECHO et deux inhibiteurs nucléosidiques ou nucléotidiques au choix des cliniciens investigateurs pour THRIVE.

Ces essais faisaient suite aux résultats encourageants de phase II. Leur design était :

- une phase III (nombre important de participants*),
- randomisée (l'attribution du type de trithérapie est faite de façon aléatoire),
- en double aveugle (ni les personnes participant à l'essai, ni les investigateurs ne connaissaient l'INNTI choisi, rilpivirine ou efavirenz),
- avec contrôle actif, c'est-à-dire connu pour être efficace (il s'agit du groupe recevant une trithérapie à base d'efavirenz et donc comparé au groupe recevant celle à base de rilpivirine),
- dite de non-infériorité*, car le but est de montrer que la rilpivirine fait au moins aussi bien que l'efavirenz en terme d'efficacité sur la charge virale.

Les essais THRIVE et ECHO incluaient des participants adultes naïfs de traitement et infectés par le VIH-1 (mais pas par le VIH-2) provenant de divers pays : Etats-Unis et Porto-Rico, Canada, Australie, Europe, Afrique du Sud, Asie et Amérique Latine. THRIVE a débuté le 22 mai 2008 et ECHO le 21 avril 2008.

Non-infériorité de la rilpivirine par rapport à l'efavirenz dans THRIVE et ECHO

On notera que la trithérapie avec rilpivirine n'apparaît pas supérieure à celle avec efavirenz dans les deux essais.

Les investigateurs ont aussi analysé les pourcentages de réussite de contrôle de la charge virale en fonction des valeurs initiales de cette charge au recrutement. Ainsi, en combinant les chiffres publiés pour les deux essais, pour une charge initiale inférieure à 100 000 copies par millilitre, il apparaît que la trithérapie incluant la rilpivirine présente un pourcentage plus élevé de contrôle viral par rapport au groupe efavirenz, à savoir 90% (332 sur 368 personnes) contre 84% (276 sur 330). Par contre, les résultats vont dans le sens inverse quand la charge initiale était supérieure à 100 000 copies par millilitre, à savoir 77% (246 sur 318) contre 81% (285 sur 352) – si l'on stratifie en plus ce dernier groupe par rapport à plus ou moins 500 000 copies, les pourcentages sont de 80% contre 83% (entre 100 000 et 500 000 copies) et 70% contre 76% (>500 000 copies).

En termes de nombre de CD4, au cours des 48 semaines de l'essai THRIVE, ceux-ci remontaient de 189 cellules par microlitre (intervalle de confiance à 95%, IC 95% de 174 à 203) et 171 cellules par microlitre (IC 95% de 155 à 187) pour les groupes avec rilpivirine et efavirenz, respectivement, sans différence statistiquement significative entre les deux groupes. Les chiffres sont comparables pour l'essai ECHO : + 196 CD4 (IC 95% de 179 à 212) pour le groupe rilpivirine et + 182 CD4 (IC 95% de 165 à 198) pour le groupe efavirenz.

Résultats des essais THRIVE et ECHO

En résumé, les deux essais montrent que la trithérapie incluant la rilpivirine n'est pas inférieure à celle à base d'efavirenz chez les personnes naïves de traitement : les pourcentages de réussite de contrôle de la charge virale à 48 semaines sont similaires, autour de 83%. De plus, la prise de rilpivirine est mieux tolérée que celle d'efavirenz : 16% d'effets secondaires modérés ou graves dans le groupe rilpivirine par rapport à 31% dans le groupe efavirenz dans les deux essais. En particulier, il y a moins souvent apparition de rash ou de troubles du système nerveux central. L'abandon de la trithérapie proposée suite à ces effets secondaires est moins fréquente avec celle incluant la rilpivirine : 3% d'abandons contre 7% dans le groupe avec efavirenz dans l'essai THRIVE et 2% contre 8% dans l'essai ECHO.

Pour en savoir plus sur les aspects précédents, vous pouvez consulter les encadrés. Vous y verrez que l'analyse des pourcentages de succès en fonction de la charge virale en début d'essai fait apparaître des différences sur lesquelles nous reviendrons dans le chapitre suivant, avant de porter un regard particulier sur les résistances en cas d'échec thérapeutique.

* comme à l'accoutumée, nous déplorons le faible nombre de femmes recrutées - moins de 28% - d'autant plus que dans les remarques finales de leur publication dans le *Lancet*, les investigateurs de l'essai THRIVE notent qu'une des limitations de leur essai – partagée par la plupart des essais cliniques portant sur des populations séropositives pour le VIH, écrivent-ils de surcroît – est de sous-représenter certaines populations de malades, et ils citent les femmes comme exemple...

* **non infériorité** : voir aussi notre article dans ce numéro sur le design des essais à ce sujet

Tolérance et sécurité d'emploi de la rilpivirine dans les essais THRIVE et ECHO

Dans l'essai THRIVE, le nombre de personnes qui ont arrêté le traitement proposé était plus faible dans le groupe avec rilpivirine que dans celui avec efavirenz, qu'il s'agisse d'arrêts suite à des effets secondaires ou pour d'autres raisons (protocole non suivi, retrait de consentement, etc.). 4% des participants (15 sur 340) dans le groupe recevant la rilpivirine et 7% (25 sur 338) dans le groupe avec efavirenz ont stoppé le traitement initialement proposé suite à des événements adverses, qu'ils s'agissent d'effets secondaires ou de décès – les décès sont rapportés comme indépendants des traitements (une bronchopneumonie dans le groupe rilpivirine, une toxoplasmose cérébrale avec dysenterie, un accident vasculaire cérébral et un arrêt respiratoire dans le groupe efavirenz).

* **grade 1**, anomalie légère (effet sans conséquence), gêne légère ou transitoire sans limitation de l'activité quotidienne habituelle ;
grade 2 = anomalie modérée, limitation partielle de l'activité quotidienne habituelle ; une intervention médicale ou un traitement correcteur ne sont pas nécessaires pour le grade 1 ou obligatoirement nécessaires pour le grade 2 ;
grade 3 = anomalie sévère avec limitation de l'activité quotidienne habituelle nécessitant une intervention médicale et un traitement correcteur, hospitalisation possible ;
grade 4 = menace vitale (pouvant entraîner le décès), nécessitant une intervention médicale ou un traitement correcteur, presque toujours en milieu hospitalier

Les observations de sécurité d'emploi sur 48 semaines et au-delà pour l'essai THRIVE indiquent que les effets indésirables sont en général légers à modérés (grades 1 et 2, sur une échelle allant jusqu'à 4*). L'apparition d'événements secondaires de grade 2 à 4 possiblement liés au traitement était moindre dans le groupe avec rilpivirine que dans celui avec efavirenz. En particulier, alors que l'apparition d'un rash (éruption cutanée) a conduit à l'arrêt du traitement proposé chez cinq des 30 personnes concernées prenant la trithérapie incluant l'efavirenz, aucun arrêt n'a été constaté sous rilpivirine pour cause de rash (un seul rash répertorié). Le rash concernait 3% des personnes sous traitement incluant la rilpivirine (grade 1 ou 2) et 13% avec efavirenz (99% de grade 1 ou 2, 1% de grade 3). Mises à part les 5 personnes sous efavirenz dont le rash a conduit à cesser la prise, toutes les autres l'ont vu régresser.

Les anomalies de grade 3 ou 4 associées à un dosage biologique donné à 48 semaines concernaient en général moins de 3% des effectifs de chaque groupe, à l'exception du cholestérol LDL, élevé chez 6% des personnes du groupe efavirenz, contre 1%

dans le groupe rilpivirine. Si l'augmentation du cholestérol (total, HDL et LDL) et des triglycérides au cours de l'essai était moindre en cas de prise de rilpivirine par rapport à la prise d'efavirenz, l'évolution du rapport du cholestérol total au cholestérol HDL ne différait pas entre les deux groupes.

De même, pour l'essai ECHO, les effets secondaires étaient généralement de grade 1 ou 2. Le nombre d'effets de grade 2 ou plus était aussi plus important dans le groupe efavirenz. Qualitativement, il s'agissait principalement de vertiges, rêves anormaux et cauchemars, insomnies, nausées et de rash. Nous ne détaillerons pas les chiffres cette fois, ni pour les paramètres biologiques (cholestérol, etc.), car les tendances sont globalement semblables à celles de l'essai THRIVE. Les événements dits graves touchaient à peu près la même proportion dans les deux groupes (7 et 9%) – avec une mort constatée dans le groupe efavirenz due à un lymphome de Burkitt, sans lien avec le traitement, et aucune dans le groupe rilpivirine. Comme précédemment, les discontinuations de traitement étaient plus fréquentes avec efavirenz (8% contre 2% avec rilpivirine).

Échecs virologiques dans les essais THRIVE et ECHO

L'analyse combinée des deux essais – telle que rapportée à la conférence internationale sur le sida (IAS) à Vienne en 2010 – fait apparaître un succès comparable pour les

trithérapies utilisées à base de rilpivirine ou d'efavirenz, soit 84,3% de succès avec rilpivirine et 82,3% avec efavirenz (détails par essai indiqués dans le premier encadré). Parmi les personnes restantes (15,7% et 17,7%, respectivement), on peut distinguer trois principaux groupes : celles qui ont arrêté le traitement à cause d'effets secondaires ou de leur décès (voir encadré ci-contre), celles qui l'ont arrêté pour d'autres raisons (personnes perdues de vue, inéligibles pour continuer le protocole ou retirées du protocole suite à la décision des sponsors des essais, protocole non suivi, retrait de consentement) et celles qui sont en échec virologique. Pour les effets adverses, les pourcentages sont de 2,2 et 7,2%, et pour les autres raisons, de 4,5 et 5,7% (groupe rilpivirine et efavirenz, respectivement).

Les échecs virologiques dans les deux essais correspondent donc à 9% dans le groupe rilpivirine et 4,8% dans le groupe efavirenz. L'analyse détaillée des chiffres publiés permet aussi de calculer les pourcentages de personnes n'ayant jamais eu de charge virale indétectable, soit 5,5% dans le groupe rilpivirine contre 2,6% dans le groupe efavirenz. Les autres (3,5% et 2,2%) ont présenté des rebonds de charge virale, c'est-à-dire qu'après un contrôle de la charge, celle-ci est redevenue détectable. Les investigateurs suggèrent un lien avec l'observance pour expliquer ces différences. L'autre élément à prendre en compte est la charge virale à la mise sous traitement. Comme indiqué dans le premier encadré, une charge virale supérieure à 100 000 copies par millilitre au départ coïncide avec de moins bons résultats d'une trithérapie initiée avec rilpivirine par rapport à celle contenant l'efavirenz.

Résistances dans les essais THRIVE et ECHO

On parle de résistance quand un traitement devient inactif contre le virus. Cela fait suite à l'adaptation de la population virale à la présence d'un médicament et repose sur la grande variabilité du virus lors de sa multiplication (apparition de mutations). Rappelons aussi qu'une contamination avec un virus déjà résistant est possible. Un des problèmes des résistances est ce que l'on nomme la résistance de classe : ainsi, pour ce qui nous intéresse, si un virus présente une mutation qui le rend résistant à un INNTI donné, il est possible qu'il devienne résistant à d'autres antirétroviraux de cette même classe. En conséquence, les options thérapeutiques s'amenuisent. Il était donc particulièrement intéressant d'étudier le profil de résistance éventuel suite à un

traitement avec ce nouvel INNTI, la rilpivirine. Pour les deux essais THRIVE et ECHO, au moment de l'échec virologique, il y avait globalement plus de personnes dans le groupe rilpivirine qui développaient des résistances aux INNTI que dans le groupe avec efavirenz. Le type de mutations observées dans la cible virale, la transcriptase inverse, différait aussi entre les deux groupes. Ces mutations apparaissant chez certaines personnes pourraient donc laisser moins d'options thérapeutiques alternatives dans la classe des inhibiteurs de transcriptase inverse (INNTI, mais aussi INTI, inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse) après la prise de rilpivirine qu'avec celle d'efavirenz (voir détails dans l'encadré "profils de résistance").

Conclusions et perspectives

On pourra s'étonner du fait que deux essais quasiment identiques dans leur esprit aient été menés indépendamment. Cela renforce assurément la confiance que l'on peut avoir dans les résultats. En fait, cette stratégie de mener deux essais de phase III indépendants permet de répondre aux exigences des autorités américaines (la FDA) pour – en cas de résultats favorables – accélérer le processus d'autorisation de mise sur le marché (AMM). La FDA a effectivement approuvée l'utilisation de la rilpivirine chez les personnes naïves de traitement le 20 mai 2011, avant même la publication officielle des résultats. Les investigateurs annoncent aussi qu'ils publieront des résultats complémentaires intégrant les observations des deux essais combinés, ce qui permettra aussi de donner plus de poids aux futures conclusions grâce à des effectifs plus importants pour des analyses portant sur des sous-groupes de participants définis selon certains critères (type de traitement de base par exemple, laissé libre dans l'essai THRIVE).

Par ailleurs, d'autres essais sont en cours avec la rilpivirine. L'essai PAINT de phase II vise à évaluer la pharmacocinétique, la sécurité d'emploi, la tolérance et l'efficacité anti-VIH1 chez des personnes adolescentes naïves de traitement. Toujours chez les personnes naïves de traitement, mais chez les adultes cette fois, un essai de phase III évalue deux groupes, l'un prenant un comprimé trois en un contenant efavirenz, emtricitabine et tenofovir (Atripla®) et l'autre prenant aussi un comprimé trois en un, mais cette fois avec la rilpivirine remplaçant l'efavirenz. Deux autres essais visent à déterminer le bénéfice éventuel d'un changement de traitement chez des personnes déjà sous traitement efficace pour contrôler la charge virale (toujours VIH-1).

Profils de résistance dans les essais THRIVE et ECHO

Un commentaire accompagnant la publication des résultats des deux essais dans le Lancet du 16 juillet résume ce que les investigateurs ont publié pour chaque essai à propos des résistances croisées. Pour les personnes en échec thérapeutique dans les essais THRIVE et ECHO, 63% dans le groupe rilpivirine ont développé au moins une mutation associée à la résistance aux INNTI. Il s'agit principalement de la mutation qui touche l'acide aminé 138 de la transcriptase inverse identifiée comme E138K, mais d'autres positions dans la séquence de l'enzyme peuvent aussi être affectées : K101E, H221Y, V189I, Y181C ou V90I (chaque nombre indique la position de l'acide aminé, l'élément de base du chapelet constituant la séquence d'une protéine ; les lettres renvoient aux noms des acides aminés eux-mêmes, la première lettre correspondant à l'acide aminé dans la séquence originale du virus et la seconde à l'acide aminé remplaçant dans la séquence mutée). Dans le groupe efavirenz, 54% des personnes en échec thérapeutique ont développé au moins une mutation associée à la résistance aux INNTI, principalement avec une mutation K103N, les autres étant V106M, Y188C ou K101E.

Les auteurs du commentaire notent que pour les personnes en échec virologique sous rilpivirine qui avaient une résistance phénotypique* à la rilpivirine, 45%, 87% et 90% présentaient une résistance croisée à la névirapine, à l'efavirenz et à l'étravirine, respectivement. Cela exclut alors le recours à un autre INNTI pour ces personnes. Par contre, en cas de résistance à l'efavirenz, il y aurait toujours la possibilité de recourir à l'étravirine et sans doute à la rilpivirine, comme nouvelle option thérapeutique – l'emploi du conditionnel est de rigueur, des études complémentaires étant nécessaires pour s'en assurer.

* on parle de test de résistance génotypique quand on évalue les séquences mutées et de test de **résistance phénotypique** quand on évalue la capacité effective du virus muté à être résistant à un traitement lors de la réalisation d'expériences au laboratoire avec le virus isolé en dehors de notre organisme et confronté au traitement.

Enfin, les deux essais révèlent qu'il y a une proportion plus élevée sous rilpivirine que sous efavirenz de personnes en échec thérapeutique qui développent des mutations conférant une résistance aux INTI : 68% contre 32%. La principale position affectée est la même dans les deux groupes, mais l'acide aminé substituant diffère : M184I et M184V, respectivement.

Les auteurs de ce commentaire déplorent qu'une analyse combinée des résultats n'ait pas été publiée, vu l'importance des enjeux de résistance croisée.

Dans le premier essai (États-Unis), il s'agit de passer d'une thérapie efficace à base du comprimé contenant efavirenz, emtricitabine et tenofovir (Atripla®) à l'utilisation du comprimé à dosage fixe contenant l'emtricitabine, la rilpivirine et le tenofovir. Pour le second essai de phase III (international, dont la France), le passage s'effectue d'une thérapie efficace à base d'un inhibiteur de protéase boosté au ritonavir (Norvir®) combiné à deux INTI à l'utilisation du comprimé à dosage fixe contenant l'emtricitabine, la rilpivirine et le tenofovir.

Ce dernier comprimé, né de la collaboration entre Gilead et Tibotec, a obtenu son autorisation de mise sur le marché au mois d'août 2011 par la FDA. L'autorisation vaut pour les personnes naïves de traitement. Ce sera le second comprimé trois en un de Gilead. Le nom américain choisi est Complera®, où la rilpivirine (Edurant®) en association avec Truvada® (emtricitabine/Emtriva® et tenofovir/Viread®) fait le pendant de l'efavirenz (Sustiva®) associé avec Truvada® dans Atripla®. Côté européen, Edurant® vient d'obtenir l'AMM; celle de Complera® devrait arriver d'ici la fin de l'année.

essais de supériorité et de non infériorité

Dans le dernier numéro de *Protocoles*, nous avons abordé le premier sujet traité au cours du nouvel atelier sur le design des essais thérapeutiques mis en place cette année à la conférence sur les rétrovirus et les infections opportunistes (CROI) ; il s'agissait du principe d'incertitude dans les essais thérapeutiques. Cette fois, nous revenons sur la seconde intervention, par Deborah Donnell, statisticienne à l'institut des vaccins et des maladies infectieuses du centre de recherche sur le cancer Fred Hutchinson à l'Université de Washington à Seattle aux Etats-Unis. Elle présentait les différences entre les essais dits de supériorité et de non infériorité.

Ces essais s'inscrivent dans la suite d'essais (phase I et II) qui ont montré une sécurité d'emploi et un potentiel bénéfique clinique pour le nouveau traitement envisagé. Deborah Donnell rappelle d'emblée que, quel que soit le type d'essai (supériorité ou non infériorité), le but d'un essai thérapeutique est d'apporter une réponse fiable à une question importante. La question diffère selon le type d'essai.

Dans un essai de supériorité, il n'y a pas de médicament efficace et la question posée est de savoir si le nouveau traitement expérimental envisagé est meilleur qu'un placebo*. Il s'agit donc de déterminer si le nouveau traitement évalué apporte un bénéfice clinique significatif, pouvant changer la pratique.

Dans le cadre d'un essai de non infériorité, il y a déjà un traitement standard efficace ; la question est donc : le nouveau traitement expérimental envisagé est-il semblable au traitement standard ? La comparaison n'est donc pas avec un placebo. En effet, cela ne serait pas éthique dans la mesure où il existe déjà un traitement avec une efficacité substantielle démontrée. Les motivations sous-jacentes à ce type d'essai reposent sur des arguments laissant supposer que le nouveau traitement pourrait apporter un bénéfice par rapport au traitement existant en termes d'effets secondaires ou de facilité de prise (une fois par jour au lieu de deux, par exemple). Il peut aussi s'agir de coût de traitement. L'essai revient concrètement à déterminer si le

nouveau traitement est aussi bon ou moins bon que le standard en se fixant une limite pour statuer jusqu'à quel point on accepte qu'il soit moins bon.

Prenons **un exemple concret** pour mieux comprendre cette notion de non infériorité. Dans les essais cliniques de nouveaux traitements antirétroviraux, l'élément que l'on cherche à déterminer est souvent le pourcentage de personnes ayant une charge virale contrôlée* après un certain temps pour un traitement donné. On va ainsi comparer le pourcentage pour le groupe recevant le traitement expérimental et celui pour le groupe recevant le traitement standard. On peut alors calculer la différence entre ces deux pourcentages. Remarquons que cette différence peut être négative – il peut y avoir moins de contrôle viral dans le groupe expérimental – et c'est dans cet esprit qu'est conduit l'essai de non infériorité. Les investigateurs cherchent à vérifier que le pourcentage obtenu avec le traitement expérimental se rapproche de celui du traitement standard et qu'il ne lui est pas inférieur au-delà d'une certaine marge.

La réalité n'est pas aussi simple, car on ne dispose pas de la vraie valeur de ces différences (ou de tout autre paramètre étudié), seulement d'estimation sur la population des personnes recrutées dans l'essai. Pour pouvoir conclure, les investigateurs font appel à la méthodologie des statisticiens. Si vous souhaitez en savoir plus, nous vous proposons de vous référer à l'encadré ci-contre.

* charge virale contrôlée : c'est-à-dire indétectable avec les techniques usuelles, par exemple une charge inférieure à 50 copies par millilitre

* placebo : substance inerte, sans activité pharmacologique, ayant la même apparence que le produit auquel on souhaite le comparer

les questions et outils statistiques

Questions statistiques

Ce qui précède peut être résumé par les formulations statistiques suivantes – elles sont parfois déroutantes, mais procèdent d'une méthodologie stricte. Pour un essai de supériorité, la méthode statistique cherche à savoir dans quelle mesure on peut exclure la possibilité que le traitement expérimental soit semblable à l'effet du placebo. C'est la fameuse hypothèse nulle (pas de différence). Dans le langage statistique approprié, pour un essai de supériorité, la question devient : pouvons-nous rejeter l'hypothèse nulle ? Pour un essai de non infériorité, la question se traduit en termes statistiques par : pouvons-nous exclure le fait que le traitement expérimental soit moins bon que le standard avec une marge donnée ? Pour répondre à ces questions, les statisticiens utilisent des outils spécifiques, dont l'intervalle de confiance.

Définition de l'intervalle de confiance

Au cours d'un essai clinique, on peut chercher à déterminer, pour reprendre l'exemple ci-contre, le pourcentage de personnes en fin d'essai contrôlant leur charge virale dans deux groupes distincts. La différence entre les deux constitue alors le paramètre à déterminer. Il peut aussi s'agir du nombre de CD4 gagnés au cours de l'essai (voir des exemples concrets dans l'article de ce numéro sur la rilpivirine, par exemple). Dans tous les cas, la valeur trouvée est dite expérimentale, car elle repose sur un échantillon de personnes et ne constitue pas la vraie valeur du paramètre correspondant. Si l'on avait effectué un autre essai avec des personnes différentes, d'autres valeurs auraient été trouvées.

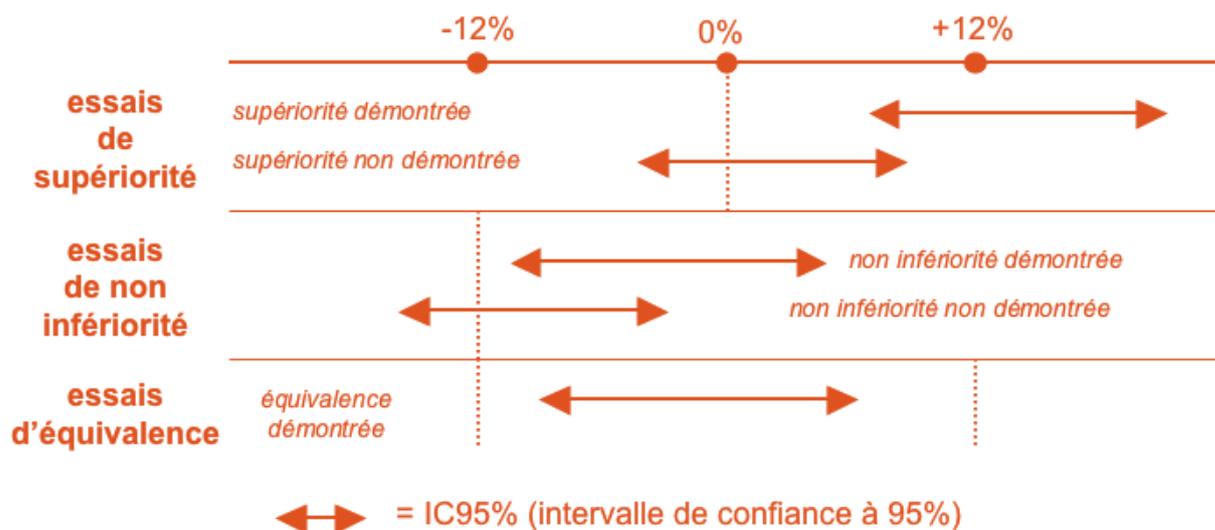
Pour un essai donné, on détermine l'intervalle de valeurs du paramètre étudié qui a 95% de chance de contenir la vraie valeur de ce paramètre pour les conditions évaluées. Cet intervalle est appelé l'intervalle de confiance à 95%. C'est un moyen pour les investigateurs cliniques d'estimer l'incertitude qui existe sur la valeur du paramètre trouvée.

Concrètement, toute valeur à l'intérieur de cet intervalle n'est pas significativement différente, en terme statistique, de la valeur observée, contrairement à celles en dehors.

Utilisation de l'intervalle de confiance

Munis de l'intervalle de confiance obtenu pour la valeur étudiée au cours de l'essai, nous allons voir comment les investigateurs vont pouvoir conclure statistiquement entre des différences éventuelles entre les groupes comparés. Rappelons que la méthodologie statistique et donc le type d'essai envisagé sont choisis avant la réalisation de l'essai. Pour un essai clinique de supériorité, la valeur zéro revêt une importance particulière, et plus encore les écarts par rapport à cette valeur. On va donc regarder si l'intervalle de confiance à 95% pour l'essai contient la valeur zéro. Si ce n'est pas le cas, il y a bien supériorité du traitement expérimental par rapport au placebo (voir haut de la figure). A priori et sauf extraordinaire, suite aux essais préalables suggérant une supériorité du traitement expérimental, on ne s'attend pas à ce que l'intervalle soit en dessous de 0% ... Pour un essai clinique de non infériorité, c'est la marge choisie inférieure à zéro qui est l'élément pivot. Pour illustrer cela (milieu de figure), le choix s'est porté sur une valeur de moins 12% et ce choix initial est un peu arbitraire. En fait, c'est l'expérience antérieure qui permet de choisir au mieux cette valeur (voir la présentation en anglais à la CROI de Deborah Donnell, http://retroconference.org/2011/data/files/webcast_2011.htm, pour une illustration de cette difficulté). **La non infériorité sera démontrée seulement si l'intervalle de confiance à 95% est au-dessus de la valeur de la marge** (voir milieu de figure).

Il existe aussi des essais moins courants appelés d'équivalence. Dans ce cas, pour conclure à l'équivalence, l'intervalle de confiance devra être compris entre deux bornes centrées autour de zéro, toujours fixées au départ (par exemple, $\pm 12\%$, voir le bas de la figure).



Utilisation de l'intervalle de confiance pour conclure sur la différence observée entre le traitement expérimental et le comparateur. Pour un essai de supériorité, la question est de savoir si l'intervalle de confiance à 95% contient la valeur 0, pour un essai de non infériorité avec une marge fixée à -12%, la question est de savoir si l'intervalle est au-dessus de cette valeur et pour un essai d'équivalence, si l'intervalle est compris entre -12 et +12%. Pour un essai d'équivalence, si l'intervalle est entièrement au-delà de l'une ou l'autre de ces valeurs, cela peut être interprété comme une différence d'effet au niveau clinique. Il en est de même pour un essai de non infériorité quand l'intervalle est entièrement en dessous de -12%. Par contre, si l'intervalle est au-dessus de 0% à l'issue d'un essai de non infériorité, il est possible de déclarer la supériorité du traitement expérimental.

Justin & OPTIPRIM

Justin* est militant à Act Up-Paris, séropositif depuis 2010. Il participe à l'essai Optiprim* qui évalue chez les personnes en primo-infection une stratégie "frapper tôt, frapper fort".

* prénom d'emprunt.
Voir également le portrait de Justin "envie d'en être ?" dans *Action 128* (septembre 2011) actupparis.org/article4639

* OPTIPRIM : voir *Protocoles* 59 de janvier 2010 actupparis.org/article3889

Quels sont les objectifs de cet essai ?

L'objectif est de réduire la charge virale au maximum, et le plus rapidement possible. L'essai comporte deux bras : l'un en pentathérapie, l'autre en trithérapie. Je suis dans la branche trithérapie. Mon traitement, c'est prezista® norvir® (darunavir/ritonavir) truvada® (emtricitabine / ténofovir).

Quelles ont été les conditions de ton entrée dans l'essai ?

J'ai demandé à mon médecin traitant à faire un test de dépistage. J'en faisais régulièrement parce qu'il m'est arrivé de prendre des risques. Quand il a reçu le résultat, il me l'a annoncé puis il l'a transmis à l'hôpital Tenon à Paris qui est proche de chez moi. Il m'a dit d'y aller, au service des maladies infectieuses. Là, un médecin m'a reçu et m'a expliqué en quoi consistait l'essai et m'a proposé d'y participer.

Combien de temps y a-t-il eu entre le rendez-vous avec ton médecin traitant et le moment où l'on t'a proposé de participer à l'essai ?

3 jours, je crois ; une semaine au maximum.

Comment s'est passé ce premier rendez-vous à l'hôpital ?

Quand j'ai appris ma séropositivité, j'ai eu un moment où j'étais un peu sous le choc. Mon médecin, lors de l'annonce, m'a rassuré sur les traitements et m'a conseillé de mettre mon copain au courant, ce que j'ai fait, à peine sorti de son cabinet. A l'hôpital, j'ai été examiné et le médecin chef m'a fait part du protocole de recherche. Je me suis dit que quitte à prendre un traitement, autant que ce soit dans le cadre d'un protocole de recherche et que cela puisse servir. Quand on m'a proposé l'essai, j'ai accepté tout de suite et j'ai signé.

T'a-t-on proposé une autre possibilité de traitement que ceux du protocole ?

On m'a dit que de toute manière, je serais sous traitement, donc que si je voulais, je pouvais participer au protocole.

As-tu eu l'impression que tu avais eu suffisamment d'explications et de temps lors de ce rendez-vous ?

J'ai des connaissances en biologie. On a pris un moment pour qu'il me remette en tête les bases. On m'a expliqué le protocole en me disant qu'il y avait deux bras : trithérapie et pentathérapie. C'est un tirage au sort qui détermine dans quel bras on se retrouve. En tout, le rendez-vous a duré une demi-

journée, parce qu'il y a eu aussi des examens, des prélèvements.

Le résultat du tirage au sort trithérapie ou pentathérapie, tu l'as su quand ?

Lors du premier rendez-vous avec le médecin qui me suit désormais et qui s'occupe du protocole : environ une semaine après.

C'était une éventualité de commencer par une pentathérapie : tu n'avais pas d'appréhension à l'idée de commencer par un traitement qui peut sembler très lourd, avec 5 molécules ?

Non, ça ne m'a pas vraiment soulié ; ce que je voulais c'était commencer un traitement. Je n'avais pas spécialement de connaissance des traitements. Pendant les premiers mois de ma participation au protocole, je ne voulais pas en savoir plus, pas me renseigner. Je ne me posais pas de questions, je ne voulais pas.

Qu'est-ce qui te questionnait le plus alors, quand on t'a présenté l'essai, si ce n'était pas le traitement ?

C'était l'objectif de l'essai et comment ça allait s'organiser : quelle régularité de mes visites à l'hôpital ? Quels examens ? Quel médecin allait me suivre ? Je me suis concentré sur l'aspect scientifique et pratique pour ne pas à avoir à penser à autre chose. C'était une façon de repousser l'angoisse de tout ce que peut vouloir dire *être séropo* : le protocole de l'essai me donnait un cadre et ça avait quelque chose de rassurant. Je repoussais l'implication personnelle et pensais aux résultats que pourrait donner cet essai dans le cadre de la recherche, à l'intérêt collectif de l'essai plus qu'individuel. Avant cet essai, je ne savais pas en quoi consistait un essai clinique.

C'était aussi une façon de repousser un face à face avec ta séropositivité ?

Oui, je voulais me concentrer sur l'axe recherche et participation à la recherche - et mettre de côté le fait d'être séropo.

Pendant l'entretien avec le médecin où l'on t'a proposé l'essai, avez-vous pris un moment pour parler de l'annonce de ta séropositivité qu'on t'avait faite quelques jours auparavant ?

On en a parlé. Le médecin m'a rassuré. Il m'a dit que désormais il y avait des traitements qui marchaient très bien, que les personnes séropositives avaient une espérance de vie d'environ six mois inférieure à celle des personnes séronégatives. Il m'a ensuite dit

que c'était une maladie que l'on pouvait désormais considérer comme assez proche d'une maladie comme le diabète en un sens. Maintenant je me dis que comparer vih et diabète, c'est pas un discours qui prend en compte la prévention... Le médecin voulait avant tout calmer mes peurs.

T'a-t-il proposé d'autres interlocuteurs que lui pour parler de l'annonce de ta séropositivité ?

Au niveau de l'hôpital on m'a proposé une assistance psychologique. J'ai des *a priori* sur les psychanalystes et je ne voulais pas que l'on me propose cela à ce moment-là, un moment de faiblesse, et je lui ai dit. Après trois mois de traitement, j'ai rencontré la psychiatre de l'hôpital qui me suit car j'avais des soucis du point de vue sexuel (pas ou plus trop d'envie et tout cela lié à mon infection VIH). Le fait qu'elle soit psychiatre me rassurait parce que ça voulait dire une approche scientifique et clinique ; je ne voulais pas d'unE psychanalyste. L'entretien a duré 20 minutes mais ça m'a fichu une claque de la voir, elle m'a réveillé et ça m'a fait du bien. Elle m'a fait comprendre que je m'étais complètement fermé sur des connaissances sur le vih, elle m'a conseillé de me documenter, au CRIPS ou à Act Up, en consultant les guides par exemple.

Quelle est la fréquence de tes visites à l'hôpital ? Comment se passent les rendez-vous ?

Ca fait environ un an que je suis dans l'essai. Au début, les visites étaient tous les mois (pendant 3 mois), puis cela est passé à un rythme de tous les trois mois. Les premiers mois, je remplissais un questionnaire qui permettait d'exprimer mon ressenti de ma participation à l'essai. Je n'ai pas eu l'impression d'avoir eu beaucoup d'effets secondaires mais je me sens fatigué. Les rendez-vous sont sur un même modèle : discussion avec le médecin, analyse de mes résultats, et parfois un questionnaire à remplir. Je fais les prélèvements une semaine avant le rendez-vous. Ça me prend une heure environ.

Qu'est-ce qui te paraît le plus contraignant dans l'essai ?

Les premiers mois ont été un choc. Les prélèvements, c'est pas un tube, c'est vraiment conséquent : 6, 9, 12 tubes de sang prélevés. Je m'y suis habitué, mais au début ça fait un peu peur. On m'a aussi proposé une sous-étude de l'essai qui m'a vraiment paru contraignante : analyse de concentration de virus dans le sperme. Cette étude-là, je l'ai refusée. Pour ce qui est de mes relations avec le personnel soignant, le médecin, je suis bien encadré et ça se passe bien.

Et concernant ta mise sous traitement ?

Ce que j'avais complètement oublié pendant un temps, c'est que l'objectif de l'essai, après avoir pris un traitement fort et tôt, au bout de trois ans, tu n'as plus besoin de prendre de traitement.

Le médecin te l'a expliqué ?

Je ne m'en souviens pas. Je m'en suis rendu compte il y a 6 mois en parlant avec une infirmière qui m'a dit au moment d'un prélèvement : « *vous en avez pour 3 ans**, après c'est fini, c'est ça qui est bien avec Optiprim ». C'est là que j'ai réalisé la durée de l'essai et mise sous traitement. J'avais oublié. Pour moi l'objectif était de passer à la mise sous traitement, à cette étape, ça a été très vite et j'ai oublié pour un temps certains aspects de l'essai.

Revenons au traitement, au quotidien comment ça se passe ?

Il y a eu, à un moment, un changement dans mes cachets, quand je suis passé de l'ancienne formule de Norvir® à la formule sèche. C'est plus pratique évidemment à conserver. Il y a une prise par jour. Ce qui est vraiment difficile au début c'est la taille des cachets, j'ai eu du mal à m'y habituer.

Annonce de ta séropositivité, protocole d'essai proposé et signé au premier rendez-vous à l'hôpital quelques jours après...

Aurais-tu aimé avoir plus de temps pour réfléchir à ta participation à l'essai ?

Je voulais passer à l'étape traitement, je n'ai pas forcément été attentif à tout ce que l'on m'a dit lors du premier rendez-vous car encore un peu sous le choc de l'annonce de ma séropositivité. Ce que je savais c'est que je voulais participer à la recherche. Pendant 3 mois, j'ai fait un blocage et je ne voulais pas en savoir plus. Etant à Act Up, j'apprends petit à petit sur les traitements en réunions et au rythme dont j'ai besoin.

* en fait cet essai dure 30 mois : 2 ans de traitement et 6 mois d'observation de l'arrêt de traitement, ndlr

* **réservoir** = cellules (dites "réservoirs" ou "sanctuaires") dans lesquelles le virus reste à l'état latent et où les traitements actuels n'arrivent pas à éliminer.

l'essai OPTIPRIM

l'essai Optiprim évalue chez des patients en primo-infection l'impact sur les réservoirs* de 2 ans d'un traitement antirétroviral optimisé (pentathérapie) versus une trithérapie classique.

En tout la durée de participation est de 30 mois. Au bout de 2 ans, le traitement est arrêté pour les malades en succès (charge virale inférieure à 50 copies/mL et plus de 500 CD4/mm³). S'ensuit une phase d'observation de 6 mois, au cours de laquelle le traitement devra être repris si la charge virale remonte à plus de 50 copies/mL et/ou les CD4 retombent à moins de 500/mm³. Après, les critères de reprise restent les mêmes (recommandations du rapport Yéni).

essai HPTN 052

du traitement à la prévention ?

Résumé de la publication par Myron Cohen et ses collègues dans le *New England Journal of Medicine* du 11 août 2011 sur le résultat de l'essai HPTN 052 intitulé : « prévention de l'infection à VIH-1 avec une thérapie antirétrovirale ». Suivi d'un commentaire de la rédaction.

L'étude HPTN 052 avait pour objectif d'évaluer si le traitement antirétroviral d'une personne séropositive est susceptible de réduire le risque de transmission du virus dans un couple stable avec unE séronégatifVE. Cet essai devait également étudier à quel moment démarrer un traitement pour obtenir le meilleur résultat clinique. Les premiers résultats montrent qu'un traitement précoce réduit fortement le risque de transmission du VIH dans le couple et améliore l'état clinique de la personne séropositive.

L'essai HPTN 052 a commencé à inclure des couples sérodifférents en juin 2007 et était prévu pour durer jusqu'en 2015. Il a enrôlé 1763 couples stables (au moins 3 mois) sexuellement actifs, composé d'unE séronégatifVE et d'unE séropositifVE n'ayant jamais pris de traitement et dont l'immunité était élevée (compte de CD4 entre 350 et 550) au Botswana, au Malawi, en Afrique du Sud, au Zimbabwe, au Brésil, en Inde, en Thaïlande et à Boston, Etats-Unis. Ils ont été répartis en deux groupes, l'un dans lequel leLA séropositifVE démarrait un traitement antirétroviral immédiatement après son inclusion, l'autre dans lequel l'offre de traitement était prévue au seuil de 250 CD4 ou au déclenchement d'une maladie opportuniste classant sida.

Le comité indépendant de l'essai qui assure la surveillance des données et la sécurité des participantEs a dénombré, en février 2011, 39 contaminations des séronégatifVEs, dont 28 ont eu lieu entre partenaires de l'essai. Elles sont au nombre de 27 au sein des 877 couples dont le traitement est différé tandis qu'il n'y en avait qu'une seule parmi les 886 couples dans le groupe au traitement immédiat. Ceci représentait donc une réduction de 96% de la transmission par l'initiation d'un traitement précoce des séropositifs dans ces couples, le résultat étant considéré comme significatif ($p \leq 0,0001$). Fort de ce résultat, le comité indépendant a recommandé le 28 avril 2011 que cette information soit transmise aux participantEs et rendue publique.

Parallèlement, sur les 105 événements cliniques (infections et décès) survenus dans l'essai, 65 ont eu lieu dans le groupe « traitement différé » et 40 dans le groupe « traitement immédiat, indiquant là aussi un bénéfice du traitement précoce.

L'essai HPTN 052 initié par Myron Cohen, chercheur et clinicien américain, en 2005 et financé par l'institut américain des maladies infectieuses (NIAID) est un essai international destiné à étudier l'impact d'un traitement antirétroviral précoce des personnes séropositives au VIH au sein de couples sérodifférents (partenaire séronégatifVE) tant sur l'intérêt que cela présente pour réduire la transmission du virus au sein de ces couples que pour prévenir la survenue d'événements cliniques, donc améliorer la santé des séropositifVEs. Il compare

une stratégie de traitement antirétroviral des séropositifVEs basée sur les recommandations de l'OMS (démarrer au seuil d'immunité de 250 CD4 ou lors d'un événement clinique) à une stratégie de traitement plus précoce (démarrage immédiat lors de l'inclusion dans l'essai des séropositifVEs recrutés ayant entre 350 et 550 CD4). Tous les traitements antirétroviraux proposés dans l'essai sont des combinaisons approuvées par les agences d'enregistrement et ont été fournis par les firmes pharmaceutiques.

déroulement de l'essai

L'essai a ainsi recruté 1750 couples sérodifférents sur 13 sites de recherche de 8 pays et les a répartis de manière aléatoire par site entre les deux groupes, 886 avec un traitement immédiat et 877 avec un traitement différé. Une très large majorité, 97% des couples, étaient hétérosexuels (37 couples d'hommes), 53% étaient africains, et dans la moitié des couples, c'est l'homme qui est séropositif. Deux tiers des participants avaient entre 26 et 40 ans au moment de l'inclusion dans l'essai et les trois quart avaient déclaré au moins un rapport sexuel dans la semaine précédente parmi lesquels 4% à 6% étaient non protégés. A l'inclusion également, on a diagnostiqué une infection sexuellement transmissible chez 5% des participants. Par ailleurs, douze personnes séronégatives supplémentaires ont été incluses suite à des changements de partenaires au cours de l'étude.

Au moment où le comité indépendant a recommandé la publication des résultats, 90% des participantEs étaient toujours inclus dans l'essai. Trois mois après leur inclusion, 89% des séropositifVEs inclus dans le groupe "traitement immédiat" avaient atteint une charge virale contrôlée (en dessous de 400 copies par millilitre de sang) alors que c'était le cas de 9% seulement dans le groupe « traitement différé ». Le compte de lymphocytes CD4 a globalement augmenté dans le premier groupe, en moyenne de 442 lymphocytes par millimètre cube de sang à l'inclusion jusqu'à 603 après un an de traitement alors qu'il baissait légèrement pour les personnes du groupe « traitement différé », de 428 cellules à 399 dans le même temps. Les participantEs inclus dans ce dernier groupe qui ont atteint le seuil requis ont démarré un traitement antirétroviral au bout de 42 mois en moyenne. L'observance du traitement (au moins 95% des prises effectives, mesurée par comptage des médicaments restant) a été observée pour trois quart des participantEs dans les deux groupes. Si deux tiers des participantEs sous traitement ont changé de combinaison thérapeutique au cours de l'essai, les échappements au traitement n'ont concerné que 5% (45 sur 886) dans le groupe « traitement immédiat » et 3% (5 sur 184) dans le groupe « traitement différé » de ces personnes.

résultats en prévention

Au total, 39 personnes initialement séronégatives ont été contaminées par le VIH durant l'essai, ce qui représente une incidence de 1,2 personnes pour 100 par année, l'intervalle de confiance (IC) à 95% calculée sur cette valeur étant de 0,9 à 1,7 pers/100.année. Dans le groupe « traitement immédiat » il y en a eu 4 soit 1,3 pers/100.année (IC : 0,1 à 0,6) et dans le groupe « traitement différé », 35 soit 2,2 pers/100.année (IC : 1,6 à 3,1).

Des analyses génétiques ont été effectuées afin de vérifier si les virus acquis par ces personnes provenaient de leur partenaire, afin de réduire l'analyse finale aux seuls cas de transmission ayant eu lieu au sein des couples de l'étude, dans la mesure où ces contaminations dues à des partenaires dont le statut est inconnu dans l'étude ne peuvent pas être qualifiées selon les critères d'évaluation du protocole. Cette analyse a mis en évidence 11 transmissions de virus hors partenaires ou incertaines, 3 dans le groupe "traitement immédiat", 8 dans l'autre groupe.

Ainsi, 28 personnes ont été contaminées par leur partenaire dans l'étude. Elles représentent donc une incidence de 0,9 pers/100.année (IC 0,6 à 1,3) et sont réparties en 1 transmission dans le groupe "traitement immédiat" soit une incidence de 0,1 pers/100.année (IC : 0,0 à 0,4) et 27 transmissions dans le groupe « traitement différé », donc une incidence de 1,7 pers/100.année (IC : 1,1 à 2,5). Ce sont ces valeurs qui ont été traduites dans l'annonce de mai 2011 comme une réduction de la transmission de 96% dans le groupe "traitement immédiat".

De ces 28 cas de transmission, la plupart (82%) ont eu lieu dans les couples des sites africains et les deux tiers (67%) sont des contaminations de la femme à l'homme tandis que le cas unique de transmission dans le groupe "traitement immédiat" est dû à un homme. Les contaminations dans le groupe "traitement différé" étaient régulièrement réparties dans la durée et le premier facteur qui y est associé est la charge virale élevée à l'entrée de l'essai tandis que la déclaration d'une utilisation à 100% du préservatif à l'entrée apparaît comme un facteur de risque réduit de transmission.

résultats cliniques

Les événements cliniques relevés dans l'essai ont été au nombre de 105. Parmi ceux-ci, 40 se sont produits dans le groupe "traitement immédiat" contre 65 dans le groupe "traitement différé". Ils ont été principalement répertoriés en Asie (44%) et en Afrique (45%). Le principal facteur prédictif de ces événements est la charge virale à l'entrée dans l'essai ; La principale différence de résultats entre les deux groupes est constituée par les cas de tuberculoses extrapulmonaires observés (3 cas versus 17 cas) principalement en Inde (55%).

Il s'est produit 23 décès au cours de l'essai, 10 dans le groupe de traitement immédiat et 13 dans le groupe de traitement différé.

En matière d'effets indésirables des thérapies, on a observé 246 signalements d'effets sévères ou invalidants (grade 3 ou 4) dont 127 (14% des séropositifVEs) dans le groupe "traitement immédiat" contre 119 (également 14% des séropositifVEs) du groupe "traitement différé". Les perturbations dans les analyses biologiques graves dans le suivi des participantEs (grade 3 ou 4) ont concerné 242 personnes (27%) dans le groupe "traitement immédiat" et 161 personnes (18%) dans le groupe "traitement différé", ce qui représente un résultat statistiquement significatif ($p < 0,001$).

discussion

La réduction de la transmission du VIH observée dans cet essai est certainement due à celle de la présence de virus dans les sécrétions génitales. Si la plupart des contaminations ont été observées dans les couples africains, c'est explicable par leur présence majoritaire

dans l'essai mais aussi à d'autres facteurs susceptibles d'augmenter la charge virale chez ces personnes tel que les sous-types viraux rencontrés dans cette région. Des analyses sont en cours pour préciser si l'utilisation du préservatif était moins fréquente ou si le nombre de rapports sexuels était plus élevé parmi ces personnes.

Bien que l'on sache que la transmission du VIH est bien plus efficace chez des séropositifVEs dans les phases précoces de l'infection, cette recherche montre que la transmission dans la période asymptomatique est effective, même avec un compte de CD4 élevé. Le nombre de séropositifVEs à ce stade étant très important, ces contaminations, même moins efficaces, contribuent à l'extension de l'épidémie.

La réduction de 41% de survenue des événements cliniques lorsque le traitement est initié précocement incite fortement à préconiser le démarrage du traitement entre 350 et 550 CD4 plutôt qu'à le différer. Néanmoins, la période de suivi des participants dans cet essai est plutôt courte par rapport à d'autres études. Les observations en matière d'effets indésirables, notamment d'anomalies biologiques devraient pouvoir être précisées à l'issue d'un suivi plus long des participantEs, ce qui pourra aussi préciser quel bénéfice clinique aussi bien que de santé publique l'on peut attendre d'un démarrage précoce de la thérapie antirétrovirale.

Les résultats de cette étude s'intéressant à des couples stables sont à examiner en tenant compte de ce qu'ils sont difficilement représentatifs de la population générale. Les participantEs ont bénéficié de conseils en prévention et de distribution de préservatifs, ce qui a probablement contribué à la faible incidence des contaminations. Cependant, elle montre que l'initiation précoce d'une thérapie antirétrovirale présente un bénéfice tant pour la personne séropositive que pour ses partenaires séronégatifVEs. Ces résultats soutiennent l'intérêt de l'usage des thérapies antirétrovirales comme stratégies de santé publique pour réduire l'extension de l'épidémie de l'infection à VIH.

notre avis

Bien entendu, à l'annonce de ces résultats, tout le monde s'en est réjoui, à commencer par les séropositifVEs. Ne plus sentir un poids aussi fort de culpabilité dans la responsabilité de la prévention est forcément apaisant pour touTEs. Mais entre soulagement et insouciance, il y a une distance certaine. En effet, comme l'a souligné avec insistance Myron Cohen à la conférence de l'IAS à Rome, il s'agit d'une démonstration de principe difficilement extrapolable en population générale. Pour le faire, d'autres études seraient encore nécessaires. On le voit bien dans le détail des résultats et des observations, la transmission est facilitée par la charge virale à l'inclusion dans l'essai, par le nombre de partenaires, par le nombre d'expositions au risque. Toutes les situations ne sont donc pas immédiatement équivalentes au résultat obtenu dans cette recherche.

L'autre aspect essentiel qu'il ne faut pas perdre de vue lorsqu'on analyse un résultat scientifique, c'est de dégager aussi ce qu'il ne dit pas. Ici, c'est clair : les analyses comportementales de l'essai sont encore en cours. On sait actuellement peu de choses sur l'utilisation d'autres stratégies de prévention des participantEs, principalement de l'utilisation du préservatif. Le peu que l'on en sait, moins de 10% de rapports sexuels non protégés déclarés par les personnes à l'entrée dans l'essai, dispensation de conseils en prévention et distribution de préservatifs aux participantEs, laisse simplement penser pour l'instant que la protection due au traitement précoce dans cet essai est un additif aux stratégies préventives des participantEs, non un substitut.

cannabis médical & VIH

je ne me drogue pas, je me soigne

Quels usages, quels effets du cannabis chez les personnes vivant avec le VIH et/ou du VHC ? Retour sur la Réunion Publique d'Information (RéPI) du 15 décembre dernier sur le cannabis thérapeutique où nous avons invité Fred Navarro (commission Drogues & Usages d'Act Up-Paris), Anne Pelet (médecin, Unité des dépendances du CHU de Genève) et Bertrand Lebeau, président de la Coordination pour l'Étude du Cannabis Thérapeutique (CECT).

Fred Navarro (Act Up-Paris) :

Je suis militant d'Act Up depuis sept ans, séropositif depuis 1989. Dans mes jeunes années, j'ai connu le cannabis récréatif. C'était pas mal, mais à cause de mon métier, j'ai dû arrêter. Au début des années 2000, je me suis retrouvé en stade sida avec une encéphalite à cryptococcose. Les douleurs étaient tellement insupportables que j'étais traité par de la morphine. Après, se sont installées des neuropathies dans tous les membres. Il m'a fallu réapprendre à marcher, à manger... J'avais du Sevredol et pour les neuropathies, on me donnait du Di-Antalvic ou quelques cachets d'Aspirine qui ne suffisaient pas. Alors je suis retourné voir le cannabis et particulièrement l'herbe. Ça m'a fait tout arrêter petit à petit, sauf la trithérapie, bien sûr. Le soir, je fume deux pétards d'herbe ou mange quelques gâteaux arrangés parce qu'en France on n'a pas de possibilité de se faire prescrire du cannabis. Depuis, j'ai retrouvé de l'appétit, je n'ai plus de douleurs et je vis à peu près en harmonie avec mon VIH. Je n'ai plus besoin de somnifères ni d'anti-dépresseurs.

Le problème, c'est que quand je vais chercher mes produits dans la rue, je suis obligé de tester la teneur en THC avant de trouver ce qu'il me faut. Du coup je perds du temps dans la recherche de la quantité juste nécessaire à me donner de l'appétit et à enlever mes douleurs. Si on me le prescrivait, il y aurait toujours les mêmes dosages de THC.

Anne Pelet (médecin, Unité des dépendances du CHU de Genève) : le lien entre VIH et cannabis

Récapitulons d'abord les effets du cannabis sur l'organisme humain :

- Au niveau pulmonaire : augmentation de l'effet irritant sur les bronches. On ne pense pas que ça augmente le risque de cancer mais c'est controversé. Il semblerait qu'il y ait une diminution de l'asthme, mais pas si le cannabis est fumé.
- Au niveau neurologique, on décrit clairement une diminution des douleurs.

- Le cannabis est décrit dans certaines études comme pouvant déclencher des psychoses. D'autres sont plus hésitantes. Aucune des grandes études menées ne permet vraiment de le savoir.

- On constate vraiment une augmentation de l'appétit.

- Le constat d'anomalies cardiaques est très rare.

- Au niveau du système endocrinale : le cannabis diminue la testostérone chez l'homme et la fertilité.

- C'est un immunomodulateur : il peut changer ou moduler l'immunité.

- Au niveau ophtalmologique, il est connu pour réduire la pression intraoculaire.

On connaît depuis les années 80 un récepteur au cannabis, le CB1, qui est dans le cerveau et est responsable de l'effet psychoactif du cannabis. On a découvert plus tard un autre récepteur, CB2, qui se trouve essentiellement dans les cellules immunitaires. Au début, on a pensé que ce n'était que les cellules immunitaires, puis on s'est rendu compte que c'était aussi dans le cerveau, les os, le tube digestif, le foie (mais seulement en cas d'inflammation ou de maladie) et les yeux.

- Au niveau neuronal, lorsqu'un cerveau est enflammé ou malade (cas par exemple de la maladie d'Alzheimer ou de douleurs neuropathiques - provoquées par une atteinte nerveuse), ce récepteur CB2 va être exprimé au niveau du cerveau et il y aura une activité claire, à ce niveau là, du cannabis. Et ce récepteur va agir principalement dans la modulation de la douleur. On sait par exemple que quand on injecte des agonistes* [molécule qui a les mêmes propriétés qu'une autre molécule et qui active certains récepteurs] purs de ce CB2 – donc pas du THC, mais vraiment des molécules totalement artificielles – on va diminuer la douleur.

Quoi de neuf ? Focus sur les dernières études

Les études menées entre 2005 et 2010 montrent un effet positif du cannabis, en particulier dans les douleurs neuropathiques et la stimulation de l'appétit, maintenant largement démontrée chez les

personnes qui ont des cancers, la sclérose en plaque ou des gens porteurs du VIH et/ou malades du sida.

Plusieurs cannabinoïdes - molécules présentes dans le cannabis - ont pu être synthétisées, comme le Dronabinol (Marinol®), le Cannabidiol, ou le THC pur synthétique. Deux substances intéressantes, parce qu'elles ont des effets un peu différents des autres, sont à l'étude : le Sativex® et le Cannador® faites à partir d'extraits de plantes naturelles.

Études 2005-2009 :

Les résultats montrent une meilleure tolérabilité des formes « naturelles » (les extraits de plantes) par rapport aux molécules synthétiques.

Exemple : dans l'étude concernant la généralisation des traitements du cannabis, on a donné 22 mg/j de THC (Sativex®) chez des volontaires qui n'étaient pas consommateurs de cannabis préalablement. C'est intéressant car c'est une question qu'on se pose lorsqu'on développe un médicament : est-ce que tout le monde le supporte ou non ? On craignait des troubles de la mémoire, on n'en a pas constatés. Vers des hautes doses, on a constaté une tendance à augmenter l'agressivité ; certains ont même décrit des pensées de type paranoïa.

Au niveau du sida, les études ont sélectionné des patients avec des pertes de poids et ont montré un bon effet du cannabis, surtout le cannabis fumé. Mais il y avait aussi, surtout à hautes doses, des troubles de la mémoire, de la fatigue et parfois de la sédation.

Une des études concernait du cannabis fumé chez des patients qui en avaient déjà consommé : on a vu clairement une augmentation de l'apport calorique, sans effets secondaires. Par contre, quand on donnait le dronabinol (molécule synthétique) à haute dose, on a constaté des effets secondaires chez 1/5ème des participants.

Une deuxième étude a montré à peu près la même chose : un apport calorique qui dépendait de la dose inhalée (plus ils en prenaient, plus ils prenaient du poids).

Une troisième étude, avec cette fois des neuropathies liées au VIH : cannabis fumé versus placebo, trois fois par jour pendant cinq jours. On a vu clairement que les personnes qui avaient le cannabis avaient nettement moins de douleurs. Mais des effets secondaires sont mentionnés.

Dans une autre étude, a été donné pendant quelques jours du cannabis fumé - à des doses assez importantes - en alternance avec le placebo pendant quelques jours et à nouveau quelques jours avec le cannabis. Cela a également montré un meilleur contrôle de la douleur, en particulier avec le cannabis fumé, même si, là aussi, quelques patients ont décrit des effets secondaires.

Utilisation du cannabis pour réduire les symptômes liés au VIH

54% des usagers déclarent recourir au cannabis pour traiter les symptômes liés à la maladie, 85% pour l'aide à la relaxation, 66% pour réduire

Utilisation du cannabis pour réduire symptômes liés au HIV

Table 4. Reasons for Using Cannabis

Purpose	n	%
Treat symptoms	77	54
Aid relaxation	121	85
Reduce anxiety	94	66
Relieve depression	75	52
Reduce symptom frequency	29	20
Increase energy levels	15	11
For a 'high'	62	43

- 97% amélioration de l'appétit, et 94 % amélioration des douleurs (quand symptôme est présent)
- Problème rencontré: perte de mémoire, liée pour les patients à l'utilisation du cannabis

l'anxiété, 52% pour diminuer la dépression et 43% pour « se défoncer ». 97% annoncent une nette amélioration de l'appétit et des douleurs. Certains pensent que ça entraîne des problèmes de mémoire ; Les consommateurs sont plutôt des hommes, plus âgés, avec plus d'années de vécu avec le VIH.

Souvent, les gens qui ont recours à des traitements de substitution (Méthadone, Subutex®) ont aussi plus tendance à utiliser le cannabis. Concernant le lien entre les trithérapies et les traitements de substitution, des interactions sont connues, mais avec peu d'applications cliniques. Par exemple, on sait que la Méthadone augmente le taux d'AZT d'environ 40%, avec donc l'augmentation des effets secondaires de l'AZT. Stocrin® et Viramune® vont eux diminuer le taux de Méthadone dans le sang (40% à 60%). Problème : là aussi, la Méthadone n'est pas toujours adaptée.

Traitement de substitution et trithérapie

Cette étude concerne 102 patients sous substitution (principalement la Méthadone), avec une trithérapie. On voit que le symptôme le plus important est la fatigue, suivie par la nausée, les maux de tête et les douleurs abdominales. Les douleurs neuropathiques sont fréquentes en particulier avec le Videx®, le ddl, le Norvir®. Normalement le Videx® et le ddl ne sont pratiquement plus utilisés. D'autres problèmes : médication, alcool, etc. peuvent aussi jouer un rôle important.

Les mauvaises nouvelles : hépatite C et cannabis

Le cannabis fait que le corps emmagasine plus de nourriture et malheureusement au niveau du foie c'est la même chose, ce qui peut occasionner une stéatose (comme un foie gras). On voit clairement chez les patients qui ont une hépatite C et qui fument du cannabis (ou en consomment sous une autre forme), qu'il y a une accélération de la destruction hépatique via ce mécanisme. C'est une très mauvaise nouvelle. Mon expérience clinique m'a confirmé ces dernières années ce qui est dit dans la littérature : l'hépatite C va davantage tuer les patients VIH+ que le virus du sida. Malheureusement, l'hépatite C est plus fréquente chez les anciens patients toxicodépendants, qui eux-mêmes sont aussi plus fréquemment utilisateurs de cannabis.

Finalement, la question concerne le risque pour l'utilisateur de privilégier les effets à court terme (par exemple avoir moins de nausées), plutôt qu'à long terme. C'est un grand débat et on n'a pas de réponse pour l'instant.

Certificat médical d'utilisation

En Suisse, on remet au patient un « certificat médical d'utilisation », qui atteste que « le patient consomme du cannabis thérapeutique parce qu'il a telle ou telle maladie » – que l'on détaille ou pas, selon ce que préfère le patient. Cela n'a aucune valeur légale, mais en cas de problèmes liés à l'approvisionnement ou à la plantation de cannabis, ça peut aider : il n'y aura pas de condamnation. La vente, la consommation et la possession de cannabis sont illégales. On peut prescrire le Dronabinol, mais c'est assez compliqué. Les indications sont : nausées, vomissements, pertes de poids en cas de traitement anti-cancéreux et anti-VIH, spasmes en cas de sclérose en plaque, et douleurs neurogènes.

Cannabis médical et santé publique

Un nombre croissant d'études montrent clairement les effets positifs du cannabis thérapeutique. Mais il y a une difficulté à se positionner entre les désirs des patients et les lois qui, en général en Europe, considèrent le cannabis comme illégal.

Les questions sont : pourquoi peut-on cultiver le pavot et le commercialiser sous forme de morphine alors que c'est aussi une drogue ? Doit-on commercialiser le cannabis via des votes populaires ou des processus de reconnaissance scientifique – ou les deux ? Le processus scientifique est-il totalement neutre ? Quel est l'intérêt des laboratoires pharmaceutiques ?

Globalement, les choses avancent. Dans beaucoup de pays, la prescription de Dronabinol est de plus en plus reconnue. Certains pays comme le Canada reconnaissent aussi la prescription d'extraits comme le Sativex®. Le changement de législation est lent mais bien réel et va dans la direction d'autoriser le cannabis, voire de le dépénaliser. L'industrie pharmacologique s'intéresse de plus en plus à cette molécule. Les médecins sont de plus en plus conscients de son utilité.

Côté patient comme côté soignant, il y a une action à mener pour faire évoluer les consciences via les médias, les politiques et le monde des médecins. Le cannabis est un médicament, comme un autre, qui a des effets notables. Il faut faire attention ni à le diaboliser, ni à l'angéliser.

En conclusion, si vous avez des problèmes liés à une trithérapie, parlez-en à votre médecin. S'il y a une substitution d'opiacé, procédez à un dosage de la Méthadone. Et hélas, soyez conscients des effets du cannabis avec l'hépatite C. C'est important de discuter avec son médecin de son usage du cannabis. Enfin se poser la question d'un traitement avec du Dronabinol, s'il y a besoin, même s'il semble qu'en France ce soit un vrai parcours d'obstacles.

Gérald Sanchez (Act Up-Paris) :

C'est vrai que dès qu'on parle de cannabis thérapeutique, tout le monde pense au THC, en se disant que c'est ça qui fait tout. Le THC c'est la molécule psychoactive, celle qui nous stone, mais quand on parle de cannabis thérapeutique, c'est peut-être pas principalement le THC qui est responsable. C'est là que la découverte des récepteurs au cannabis a permis de développer des antagonistes qui permettent de bloquer l'effet de stone, ce qui a été développé pour le Sativex®. Il y a des gens qui ne supportent pas cet effet stone donc avoir des thérapeutiques qui ne soient pas psychoactives présente un intérêt. Et ça permet de recadrer vraiment le débat du cannabis thérapeutique en le séparant du cannabis récréatif : contrairement à ce que l'on peut croire, **le débat sur le cannabis thérapeutique, en tout cas tel qu'on le perçoit à Act Up, ce n'est pas un débat déguisé de recherche pour se défoncer la tête, on est assez grand, on n'a pas besoin des médecins pour ça.**

Bertrand Lebeau, président de CECT (Coordination pour l'Étude du Cannabis Thérapeutique) :

L'histoire du cannabis est compliquée. Le cannabis comme médecine a été abandonné bien avant la prohibition du cannabis comme drogue récréative. A partir de la fin du 19ème, on utilise de moins en moins le cannabis dans le champ médical. Et ce n'est qu'en 1937 aux Etats-Unis que le cannabis récréatif est interdit. Que s'est-il passé ?

Une brève histoire moderne des drogues, en remontant à deux siècles : la morphine est isolée de l'opium en 1805, ensuite pendant tout le 19ème siècle, on isole les principes actifs des plantes qui sont habituellement les alcaloïdes. On isole ensuite un autre alcaloïde de l'opium, la codéine. Puis la cocaïne vers 1860. Pour le cannabis, on ne comprend pas pourquoi, mais on n'arrive pas à en isoler le principe actif. Première difficulté. Deuxième difficulté : le cannabis n'aime pas l'eau et se lie plutôt aux graisses. Or à l'époque, un médicament moderne se présente sous forme de poudre, soluble dans l'eau et idéalement injectable. Le cannabis ne répond donc à aucune des caractéristiques de ce qui est en train de devenir, fin 19ème, début 20ème, un médicament moderne. Et c'est pour ces raisons-là qu'il est abandonné. L'autre raison qui explique cet abandon, est que l'usage de cannabis par voie digestive est lent et que ses effets sont extrêmement erratiques : selon les personnes, selon qu'elles aient mangé ou pas, on a du mal à avoir des éléments de reproductibilité. Il y a donc ce paradoxe : lorsqu'il est interdit comme drogue récréative, ça fait bien longtemps qu'il a disparu de la pharmacopée.

Le cannabis réapparaît à l'occasion de l'épidémie de sida, en Californie dans les années 80, avec une de ses propriétés intéressantes qui est son effet orexigène, de stimulation de l'appétit. On dispose de substances puissantes pour couper l'appétit (cocaïne, amphétamines, etc.) mais peu stimulent l'appétit. A l'époque, il n'y a pas de traitement et les patients VIH sont fréquemment confrontés à des amaigrissements impressionnants, à des

syndromes cachectiques. Entre temps, le principal principe psychoactif du cannabis, le THC a été isolé (en 1964) et le cannabis va devenir le symbole de la contre-culture et sa consommation va beaucoup augmenter.

Qu'est-ce qui fait que la question du cannabis thérapeutique a tant de mal à avancer ?

D'abord, pour l'immense majorité des gens, qui sont prohibitionnistes - qui pensent que les drogues sont dangereuses et qu'il faut les interdire - le cannabis thérapeutique, c'est le faux-nez de la légalisation du cannabis récréatif. Pourtant le cannabis thérapeutique n'a pas de lien avec la question du cannabis récréatif.

Ensuite, le deuxième problème, c'est la question des galéniques* [Mise en forme des médicaments (sirop, comprimé, crème, suppositoire, formes injectables, etc.) avec un conditionnement adapté à l'âge.]. Aujourd'hui, quelle que soit la sympathie qu'on peut avoir pour le cannabis, on ne peut imaginer qu'un médicament se présente sous une forme fumable. La fumée comporte toutes sortes de substances toxiques pour les poumons et pour les bronches. Un certain nombre de galéniques non-fumables existent aujourd'hui : le Dronabinol, le Marinol® qui se présentent sous forme de gélules, mais c'est la voie digestive, la voie lente et compliquée, la voie un peu erratique.

Enfin, le THC est le principal cannabinoïde psychoactif mais il y en a beaucoup d'autres et beaucoup d'études montrent que l'utilisation du THC seul a des effets anxiogènes et que ça gêne souvent les gens. J'ai lu dans certaines études que le principal motif d'arrêt du THC seul était son effet anxiogène. Dès qu'il y a une association, par exemple dans le spray de Sativex® (THC) et de Cannabidiol (CBD), alors cet effet anxiogène est beaucoup diminué. Il y a un effet plutôt anxiolytique du CBD et on retrouve alors un équilibre qui est présent dans la plante.

J'en viens à **la situation française**. Peu de temps avant qu'il quitte le Ministère de la Santé, vers 2001 ou 2002, Bernard Kouchner a demandé à ce qu'il y ait un accès possible au cannabis thérapeutique en France. Un dispositif a été mis en place mais très contraignant : l'ATU* [Autorisation Temporaire d'Utilisation] nominative. Contrairement à l'ATU de cohorte, elle est donnée à une personne, pour une situation particulière et habituellement pour une durée limitée. On peut avoir accès par cet ATU au Dronabinol, le Marinol®. Problèmes de cette ATU nominative : 1) la plupart des médecins ne savent pas qu'elle existe 2) quand on veut la demander pour une personne on se rend compte qu'elle a été faite pour dissuader les médecins de l'utiliser. A ma connaissance il n'y a pas de liste explicite de pathologie relevant de cette ATU nominative. Donc, lorsqu'on fait une demande concernant un patient, il y a une réponse de l'AFSSAPS – l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé - et il y a une unité des ATU et à l'intérieur de cette unité une personne qui est en charge des ATU de Marinol® – on reçoit une réponse dans laquelle on nous demande une bibliographie, et/ou une liste de médicaments que le patient a essayés. On doit donc justifier longuement cette demande et on finit par abandonner.

Il faut distinguer deux situations différentes. Il y a les gens qui sont déjà des usagers de cannabis récréatif ; leur situation n'est pas formidable, mais ils savent déjà comment s'en procurer, ils connaissent le produit. L'autre situation concerne des personnes, parfois âgées, qui n'ont jamais fumé un joint de leur vie mais qui ont entendu dire que pour la maladie de Parkinson ou la sclérose en plaque, le cannabis avait une certaine efficacité et veulent essayer le Marinol®. Et là le cannabis thérapeutique a manifestement une existence au-delà du cheval de Troie de la légalisation du cannabis récréatif.

A propos des liens entre hépatite C et cannabis.

Je travaille dans le champ de l'addictologie. J'avais beaucoup de patients qui étaient VIH+, ou VHC+, ou co-infectés VIH-VHC. Avant que ne sortent les études qui semblent indiquer que la fibrose est accélérée par la consommation de cannabis, beaucoup de patients me disaient que sans cannabis, ils auraient arrêté depuis longtemps leurs bithérapies du VHC, Interféron / Ribavirine - un traitement avec des effets secondaires lourds. Par ailleurs, certains patients avaient tendance à mieux contrôler leur consommation d'alcool, voire à la diminuer franchement s'ils consommaient du cannabis. Là-dessus sont tombées les études en question et je ne savais plus quoi dire à mes patients. J'ai eu des discussions avec un hépatologue respectable, qui m'a dit que cet effet est dose dépendant (plus on fume, plus il va se manifester). Et aussi qu'un traitement, pour l'hépatite C, ça dure entre six mois et un an, et après c'est terminé, si ça marche (même si ça ne marche pas toujours du premier coup, mais en tout cas ce n'est pas comme avec le VIH). En conséquence, il faudrait peut-être essayer de limiter la consommation de cannabis à la période du traitement ?

A la Coordination pour l'Etude du Cannabis Thérapeutique (CECT), nous souhaitons :

- entrer en discussion avec l'AFSSAPS pour demander d'abandonner l'ATU nominative et passer à l'ATU de cohorte pour le Marinol®.
- demander qu'on dispose au moins des trois dosages de Marinol® : 2,5, 5 et 10, et qu'on dispose aussi du Sativex®. Le Sativex® est un spray qui contient du THC et du Cannabidiol (du CBD).

Aujourd'hui, environ quatre-vingt personnes ont eu accès à du Marinol®. Et il y a eu quelques demandes de Sativex® qui ont toutes été refusées, sans qu'on sache pourquoi, à ma connaissance. Ce qu'il faudrait, c'est submerger l'AFSSAPS de demande d'utilisation.

Nous voulons aussi recueillir des témoignages de gens sur l'utilisation qu'ils font du cannabis à des fins thérapeutiques. Et aider les personnes malades inculpées.

sécurité du médicament

réel enjeu politique ou alibi médiatique ?

Au moment où nous bouclons, la loi-phare de Xavier Bertrand est passée en première lecture à l'Assemblée Nationale. Le Sénat, qui vient de basculer dans l'opposition gouvernementale, est susceptible de l'améliorer. Tout comme nous avons travaillé avec les députéEs, nous nous emploierons à convaincre les sénateurRICEs de la nécessité d'améliorer ce texte trop timide sur de nombreux sujets : présence des femmes et des minorités dans les essais, souplesse des ATU, transparence du prix du médicament. Nous ferons le bilan du texte définitif dans le prochain numéro.

Le 1er août 2011, Xavier Bertrand déposait un projet de loi "relatif au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé". Le gouvernement aurait tiré les leçons du "drame" du Mediator et consulté touTEs les acteurRICEs de la politique du médicament pour aboutir à ce texte.

La démocratie sanitaire en spectacle

Sur le papier, en effet, il y a eu consultation : un rapport de l'IGAS*, deux rapports parlementaires, et tenue d'assises du médicament. Xavier Bertrand y a réuni toutes les parties prenantes, y compris des associations, et a mobilisé en un temps record des fonctionnaires de la Cour des comptes, des administrations sanitaires et de son cabinet. C'est bien la preuve que des moyens peuvent être dégagés pour des consultations, y compris dans l'urgence. Aides, le CISS*, d'autres associations de malades, la revue *Prescrire* ont contribué aux débats et aux propositions.

Le hic, c'est que des assises ne servent à rien si la parole des premiErEs concernéEs, les malades, et celle des "lanceurSEs d'alerte" n'est pas écoutée. Très peu de propositions des associations ont été retenues à la fin de ces assises. Et la loi a encore procédé à un nouveau filtre. Aides a par exemple porté 14 propositions dans lesquelles nous pouvons nous retrouver. L'une qui nous tient particulièrement à coeur : l'inclusion dans les essais de populations ignorées (femmes, personnes âgées, trans, usagErEs de drogues, coinfectedEs) a été tout simplement mise de côté. De même, la cinquantaine de propositions, des plus pertinentes, de la revue indépendante *Prescrire*, sont passés par un filtre politique conséquent.

On a donc au final un projet de loi qui aurait pu être rédigé sans mobiliser des assises, celles-ci n'ayant servi que d'alibi-spectacle pour faire croire à un quelconque intérêt du gouvernement pour la démocratie sanitaire.

Révolution et bouts de ficelle

Pour Xavier Bertrand et l'UMP, il faut faire vite. On déclare une procédure d'urgence. Le texte, au lieu de passer deux fois à l'Assemblée nationale et au Sénat, ne fera l'objet que d'une seule lecture. Autant d'occasions en moins pour les associations de convaincre les députéEs de la pertinence de tel ou tel amendement. Rien ne vient justifier cette rapidité – hormis, bien sûr, le fait de pouvoir dire à quelques mois des élections que l'UMP se bouge pour la sécurité du médicament. Difficile par contre de dire si le texte, en son état initial, va réellement faire bouger les choses en matière de sécurité du médicament.

La mesure-phare ravira les amateurs d'acronymes. L'AFSSAPS* devient Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM). C'est plus court à écrire, mais moins pratique à dire. La loi dote la nouvelle agence des mêmes compétences que sa prédécesseuse. Elle a pour missions principales "l'évaluation des bénéfiques et des risques liés à l'utilisation des produits à finalité sanitaire destinés à l'homme et des produits à finalité cosmétiques et (...) leur réévaluation" ; elle "encourage la recherche, assure la coordination et, le cas échéant, conduit des études de suivi des patients et de recueil des données d'efficacité et de tolérance" ; elle "peut accéder dans des conditions préservant la confidentialité des données à l'égard des tiers, aux informations nécessaires à l'exercice de ses missions qui sont détenues par toute personne physique ou morale responsable de la mise sur le marché, de la mise en service ou de l'utilisation des produits concernés". Tout cela, l'AFSSAPS le faisait, mais c'est bien sûr différent puisque on a une ANSM ! Malgré des amendements de l'opposition, le secret commercial peut être opposé aux requêtes de l'agence. Une fois de plus, la santé passe après les intérêts des labos.

* IGAS :
Inspection Générale
des Affaires Sociales

* CISS :
Collectif interassociatif
sur la santé

* AFSSAPS :
Agence Française de
Sécurité Sanitaire des
Produits de Santé

C'est à ce genre de choses que l'on peut juger du volontarisme réel de Xavier Bertrand en matière de santé.

Quelques ajouts, tout de même : la nouvelle agence pourra alerter les professionnelLES des dangers d'un produit – jusqu'à présent l'AFSSAPS avait pour seule compétence d'alerter l'opinion publique. Les frais de ces mobilisations pourront être supportés par les groupes détenteurs des produits dangereux. Elle pourra aussi sanctionner administrativement des personnes ou des groupes commercialisant des produits non autorisés. Elle peut interdire la prescription ou la délivrance de médicaments quand la santé publique est en jeu.

Elle pourra exiger des entreprises présentant des médicaments des essais contre comparateurs (c'est-à-dire contre des médicaments existant déjà dans cette indication), afin de juger de la nouveauté et de l'intérêt réels des produits présentés comme nouveaux. Mais, malgré les demandes de l'opposition, les industriels pourront "justifier" leur opposition à des essais contre comparateurs : quel pouvoir aura alors l'agence ? Mystère. Là encore, une telle disposition montre à quel point ce texte est avant tout un alibi, dont l'impact réel sur la politique du médicament sera bien moindre que ce qu'annonce Xavier Bertrand.

Les réunions des commissions de l'ANSM devront faire l'objet d'un compte-rendu, dans lequel les avis minoritaires doivent être mentionnés. Le compte-rendu sera public – mesure de transparence dont on pourrait se réjouir si la loi ne précisait que les conditions de sa publicité sont fixées par décret. Des parlementaires et des associations seront présentEs au Conseil d'administration (CA), dont ont été excluEs par amendement, proposé par les groupes de l'opposition, les représentantEs de l'industrie pharmaceutique. L'UMP et le gouvernement ont soutenu cette mesure, tout en précisant que le CA n'aurait qu'un rôle de gestion, pas de contrôle. Mais alors, qui va contrôler ?

Enfin, l'agence est financée par des subventions de l'État et de l'Assurance maladie, et met à contribution les entreprises du médicament. Xavier Bertrand a évalué le budget de l'ANSM entre 141 et 151 millions, soit 30 millions de plus que le celui de l'AFSSAPS.

Du côté du ministre, un "comité stratégique" sur la sécurité du médicament se réunira une fois par semaine. Le dispositif est censé renforcer la responsabilité des politiques face au médicament.

Transparence et conflits d'intérêt

L'obligation qu'a une entreprise du médicament de déclarer les avantages

qu'elles donnent est étendue à d'autres bénéficiaires, comme les médias. Mais cette obligation, et c'est un recul, ne tient qu'à partir d'un certain seuil, fixé par décret. Cela contredit les déclarations de Xavier Bertrand qui entendait faire preuve de transparence "dès le premier euro".

Le texte étend l'obligation de déclarer un intérêt à tous les groupes de travail des agences et commissions travaillant sur les questions de santé et prévoit des sanctions pénales en cas de non-respect de cette contrainte. Les conflits d'intérêt des proches de la personnes soumise à cette déclaration doivent aussi être mentionnés. Les membres des commissions et groupes de travail ayant déclaré un intérêt ne pourront pas participer aux réunions évoquant un laboratoire concerné. Dans le cas contraire, la décision de la commission serait annulée.

Aussi importantes soient-elles, ces mesures ne constituent même pas le minimum de ce qu'on est en droit d'attendre d'un système transparent. Les conflits d'intérêt ne doivent pas être simplement déclarés, ils doivent être interdits à des postes-clés : direction d'agence, cabinet de ministère. Comment croire à une lutte valide contre ces conflits quand elle serait menée par une Nora Berra, qui a travaillé dix ans pour l'industrie !

La transparence chez les députésEs

On peut prendre l'exemple des parlementaires. Alors que les discussions sur la loi s'ouvrait, nous leur avons envoyé un questionnaire sur leurs relations avec l'industrie. Moins de 40 d'entre elles-eux ont répondu. Proportionnellement, les élus de l'opposition ont plus répondu. L'écrasante majorité déclarait ne pas en avoir. Trois députéEs reconnaissaient avoir été invitéEs à des "réunions de travail" (à une seule occasion pour deux d'entre elles-eux). Un participe au club "Hippocrate" de l'Assemblée, un club d'économistes de la santé financé par l'industrie, notamment GSK. Le hic de ce sondage, c'est que 93 % des député-es n'ont pas répondu. On sait par exemple que le club Hippocrate réunit des dizaines de parlementaires. On sait aussi que les petit-déjeuners et les déjeuners de travail associant des éluEs sont légion. Pourquoi ne pas le dire ?

Publicité et visite médicale

Quelques mesurètes augmentent le contrôle de la publicité au grand public et aux professionnelLES ; mais rien d'exceptionnel. Comme le dit Xavier Bertrand lui-même en séance, le 27 septembre : « *le dispositif ne doit pas être trop contraignant* ». La visite médicale fait l'objet d'une démarche pilote, uniquement dans le secteur hospitalier : elle ne pourra avoir lieu que devant plusieurs

professionnellEs de santé en même temps. Le projet fera l'objet d'une évaluation en 2013. Mesure pathétique quand on sait à quel point la visite médicale est au coeur de la corruption du système de santé par l'industrie, de la confusion générale entre publicité et information et de la sous-estimation par les médecins des effets indésirables.

Pharmacovigilance

Des sanctions seront prises pour toute entreprise qui aurait volontairement ignoré le système de pharmacovigilance ou refusé de signaler un effet indésirable. Elles devront annoncer en France les produits qui auraient été interdits dans d'autres pays – ce qui n'implique pas que l'AMM* soit retirée en France.

La loi reconnaît le rôle des associations agréées dans la notification d'effets indésirables et créé ainsi un statut de "lanceur d'alerte", selon les termes du rapporteur. Elle met aussi en place une protection juridique et administrative des personnes qui auraient déclaré de tels effets, notamment des salariéEs d'une entreprise du médicament, afin d'éviter les pressions, les intimidations et les pertes d'emploi. De telles dispositions sont bénéfiques. Encore faut-il que les décrets qui vont organiser concrètement la pharmacovigilance ne tournent pas à l'usine à gaz inefficace.

Prescription hors AMM

La prescription hors AMM était, avec la dissimulation des effets indésirables sur laquelle la justice est amenée à se prononcer, au coeur du scandale politique et administratif du Mediator. Il était donc indispensable de mieux la contrôler. Il ne faut pourtant pas oublier qu'elle est indispensable, par exemple dans le cas des maladies orphelines, ou pour les personnes séropositives. Très souvent, des médicaments, comme les anti-cancéreux, ou les traitements contre l'hépatite C, ont une AMM qui n'inclut pas les personnes vivant avec le VIH. En attendant des essais validant l'indication sur les séropos, ces dernierEs n'ont d'autres choix que l'ATU* ou une prescription hors AMM. Ce fait a été souligné par touTEs et le rapporteur UMP, comme le ministre, ont donné des garanties à ce sujet. Nous veillerons à ce que cela ne reste pas lettre morte.

ATU

Comme nous l'écrivions avec le TRT-5 : « *Le dispositif d'autorisation temporaire d'utilisation permet à une personne atteinte d'une pathologie mortelle d'avoir accès, à un ou plusieurs nouveaux médicaments avant que ceux-ci obtiennent une autorisation de mise sur le marché (AMM). Depuis leur mise en place, au milieu des*

années 1990, pour répondre aux besoins des malades du sida, les ATU ont permis de faire face à des situations intolérables où des personnes allaient mourir faute de traitements. Aujourd'hui, les ATU continuent de répondre aux besoins des personnes vivant avec le VIH/sida. » La loi prévoit un plus grand contrôle de ces autorisations, qui ont vu le jour grâce au travail de fond des associations de lutte contre le sida.

Des dispositions sont intéressantes : le projet tend à favoriser un protocole et le recueil d'information sur le traitement. Mais il risque par là même de rendre plus difficile l'accès aux ATU nominatives, dont la souplesse a depuis 15 ans permis de donner à des milliers de personnes des traitements qui ont sauvé leur vie.

Le TRT-5 a donc rédigé un argumentaire* que nous avons diffusé à l'ensemble des éluEs. Nous avons contacté aussi les parlementaires de l'opposition, et notamment travaillé avec la socialiste Catherine Lemorton et les communistes Jacqueline Fraysse et Roland Muzeau. Leur groupe respectif a déposé des amendements allant dans le sens d'un plus grand assouplissement.

La discussion sur les ATU a eu lieu le mercredi 28 septembre, à 22 h 35. Il y avait moins de 15 députéEs dans l'hémicycle. Le ministre, dont nous avions contacté le cabinet, a déposé au dernier moment ses propres amendements. S'ils allaient dans le sens que nous souhaitions, ceux des groupes de l'opposition étaient plus clairs et allaient bien plus loin. Ce ne sont pas eux qui ont été retenus.

Le projet initial prévoyait qu'on ne puisse bénéficier d'une ATU nominative que si une ATU de cohorte ou une AMM avait été déposée. Cela aurait signifié concrètement le blocage quasi-général des ATU. L'amendement gouvernemental a assoupli cette contrainte. Par contre, il n'assouplit que trop peu le critère de l'état de la santé. L'« issue fatale à court terme », qui n'était qu'un critère parmi d'autres pour l'octroi d'une ATU, devenait une condition sine qua non. Or, de nombreuses ATU sont indispensables même si nous ne risquons pas de mourir demain. L'amendement gouvernemental propose la formulation, « lorsque le pronostic vital est engagé », plus ouverte – mais nettement moins précise que ce que proposait le TRT-5.

Ce nouveau dispositif ne concernerait que les ATU déposées dans trois ans. Le ministre a par ailleurs été très clair : « *Jamais nous n'aurions présenté ce texte s'il faisait courir un risque plus élevé aux patients. Mais il faut bien comprendre que, si les ATU nominatives sont certes importantes, il ne faut pas hésiter à passer aux ATU de cohorte*

* AMM :
Autorisation de Mise
sur le Marché

* argumentaire
du TRT-5 :
trt-5.org/article357.html

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

* ATU :
Autorisation Temporaire
d'Utilisation

déclarer ses effets indésirables

Les malades et les associations peuvent désormais déclarer directement les effets indésirables des traitements. Retrouvez le formulaire à adresser au centre régional de pharmacovigilance dont vous dépendez et le guide d'utilisation de l'Afssaps sur notre site : actupparis.org/article4595 Pour en savoir plus sur le système de pharmacovigilance, consultez le site afssaps.fr, rubrique "Activités", sous-rubrique "Pharmacovigilance".

chaque fois que c'est possible. ». Cela a été confirmé par le rapporteur Arnaud Robinet. Nous veillerons donc à ce que cette intention soit effectivement respectée.

Ruptures d'approvisionnement

Les ruptures d'approvisionnement pourrissent notre prise en charge et celles de toutes les personnes vivant avec des pathologies graves. Elles ont été, avec le Mediator, un des grands sujets médiatiques de Xavier Bertrand ces derniers mois. Malgré cela, la loi ne proposait rien sur le sujet. Le ministre faisait même preuve d'une mauvaise foi impayable, en affirmant devant les députés de la commission des affaires sociales, qui examinaient le projet de loi le 23 septembre, qu'il avait réuni « tous » les acteurs concernés par la question des ruptures. Or, comme le lui a rappelé le TRT-5 par voie de presse, le ministre avait oublié d'inviter les associations, alors que ce sont elles qui ont alerté, et gèrent le problème par le biais d'un observatoire. Mentir à la représentation nationale est-il le meilleur moyen de nous convaincre de sa volonté de résoudre les problèmes sanitaires ?

En séance, le député UMP Yves Bur a présenté un amendement visant à mieux contrôler, et pénaliser financièrement, les exportations massives par les grossistes et les répartiteurs des médicaments – cause première des ruptures. L'amendement a été adopté. Il reste à voir son application réelle.

Pas de lumière sur les vampires

Prétendre refondre la politique du médicament sans s'attaquer à la question du prix est une aberration. C'est pourtant ce qu'a fait Xavier Bertrand. Or, on le sait, les prix exorbitants "négociés" entre l'industrie et la CEPS* sont une des premières causes du déficit de l'Assurance Maladie. Mais l'UMP préfère taxer notre maladie à coup de forfaits et autres franchises médicales plutôt que de s'attaquer aux bénéfices des entreprises du médicaments.

Nous avons insisté auprès des députés pour une plus grande transparence. Aucune mesure défendue par amendement visant à mettre un peu de transparence dans la fixation du prix n'a été acceptée. Les arguments du rapporteur UMP Arnaud Robinet sont éloquentes : « *Les conventions passées entre le CEPS et les entreprises contiennent des clauses financières établies sur la base des prévisions et des stratégies de vente des entreprises. Les publier serait contraire au respect du secret industriel et fausserait la concurrence.* » Et Bertrand de nuancer, tout en restant dans la même logique : les parlementaires pourront y avoir accès, mais pas les divulguer. Sauf les députés du club Hippocrate.

La CEPS brasse des milliards d'euros. On oppose à un contrôle citoyen sur les dépenses de santé une logique commerciale. Mais il s'agit de financements publics ! En quoi la publicité des coûts réels de production et des perspectives de vente d'un industriel fausserait-il la concurrence ? Surtout si tout le monde est logé à la même enseigne. Quand un appel d'offre est lancé pour une construction publique, va-t-on s'offusquer que les budgets soient rendus publics ?

Il y a dans ce refus un véritable scandale qui témoigne des alliances et de l'objectif réels de Bertrand et de l'UMP.

Les oubliés de la recherche

De même, comment peut-on réformer la pharmacovigilance sans s'assurer d'une plus grande attention envers toutes les populations, notamment celles négligées par la recherche clinique. Les femmes, les enfants, les personnes âgées ou les personnes présentant plusieurs pathologies sont sous-représentés dans les essais. Une fois le médicament autorisé, les populations méprisées par la recherche clinique vont découvrir à leur corps défendant les effets spécifiques des traitements, qui auraient pu être anticipés si elles avaient été mieux incluses dans les essais. Et il en va de même pour toutes sortes de minorités : les trans, les usagers de drogues, les coinfectés VIH-VHC dont nous ne cessons de parler depuis des années.

Il est donc indispensable que la loi contraigne les entreprises à diversifier les populations incluses dans les essais. Mais les amendements déposés par le groupe GDR à notre demande n'ont pas été retenus – sans explications. Une fois de plus, la Grande République Universelle nous rappelle que l'égalité concerne avant tout les hommes hétérosexuels de 30 à 60 ans.

Le Sénat, et puis 2012

Le Sénat changera-t-il la donne ? On peut l'espérer. Act Up-Paris testera en tout cas la nouvelle majorité sénatoriale à l'aune de ses efforts pour mettre au cœur de cette loi l'usager du système de soins et les personnes vivant avec une maladie grave. Chaque responsable politique doit comprendre que tout ce qui ne sera pas dans la loi deviendra un enjeu crucial des élections de 2012 : prix du traitement, pharmacovigilance, accès précoce aux nouvelles molécules, diversité des populations dans les essais. Les discussions autour de cette loi nous éclaireront sur les programmes réels des partis en matière de santé.

* CEPS :
Comité Économique
des Produits de Santé

recherche et mobilisation le plus dur est-il derrière nous ?

Le 5 juin 1981, le Centre de contrôle des maladies (CDC) d'Atlanta (Etats-Unis) publie une note sur la découverte de symptômes communs chez un certain nombre de personnes à Los Angeles. C'est le début de l'histoire qui nous réunit depuis 30 ans. 30 ans de sida. Peut-on se dire aujourd'hui que ça va aller mieux ? Ou se laisser aller à une fatalité plus sombre, se dire qu'on a peut-être pas vu le pire » ? Retour sur la Répi du 22 juin 2011, où nous avons invité Christophe Martet et Willy Rozenbaum.

Comment cela a-t-il commencé ?

Willy Rozenbaum, premier médecin en France à s'être intéressé au sida et aujourd'hui Président du Conseil National du Sida :

Pour moi, ça a commencé le 7 juin 1981, lorsque j'ai reçu le *Morbidity and Mortality Weekly Report* (MMWR) du CDC d'Atlanta qui signalait les premiers cas de patients souffrant de déficits immunitaires d'origine inconnue. L'augmentation inhabituelle de pneumocystoses chez les hommes homosexuels avait donné l'alerte. Dès le mois d'août, il y avait 240 cas décrits et on savait déjà que 10% n'étaient pas homosexuels. La définition de l'époque : une infection opportuniste ou une tumeur (syndrome de Kaposi), survenant chez une personne qui n'avait aucune cause connue de déficit immunitaire.

Il a fallu attendre fin 1981 pour faire le lien avec les usagers de drogues, et début 1982 celui avec les transfusés et les hémophiles. Dès le début 1982, il y avait deux grandes hypothèses. La première, celle d'un produit toxique, puisque les déficits immunitaires acquis sont souvent la conséquence de toxicité chimique ou physique. La seconde, celle d'un agent transmissible par voie sexuelle ou par voie sanguine.

Deux éléments ont fait que je me suis intéressé au sujet : j'ai lu ce MMWR et, l'après-midi même, je recevais un patient - qui affichait ouvertement son homosexualité - qui toussait, avait de la fièvre : exactement ce qui était décrit dans ce journal. Il a fallu une quinzaine de jours pour diagnostiquer ce patient. Il avait effectivement une pneumocystose pulmonaire. J'ai commencé à en parler autour de moi, et tout le monde trouvait que j'avais des drôles de fantasmes autour de l'homosexualité. Pourtant je pensais que ça n'avait pas obligatoirement quelque chose à voir, que c'était avant tout un problème médical. Puis on a identifié cinq personnes - dont deux femmes - qui pouvaient avoir été atteintes par la même maladie. Cette maladie inconnue existait donc en France. Il y a eu une publication dans le *New England of Medicine*, mais personne ne considérait que ça pouvait être

important. J'ai donc voulu mettre en place un **système de surveillance épidémiologique**, car la déclaration obligatoire des maladies transmissibles était peu performante. Il fallait un système qui permettrait à la fois de récolter de l'information, de la traiter et de la diffuser, afin de faire connaître ce qui se passait et de commencer des travaux de recherche sur l'origine virale, déjà soupçonnée. Un groupe de travail s'est donc créé. Le cytomégalovirus donnait des symptômes similaires, était lui-même responsable de déficits immunitaires, mais transitoires. On imaginait alors qu'il puisse y avoir une mutation de ce virus et qu'il serait devenu plus agressif. Mais on n'avait pas les outils biologiques qu'on a actuellement pour différencier des souches virales, donc pas la capacité de regarder son génome rapidement. C'est à partir d'août que l'hypothèse d'un **rétrovirus** a été évoquée dans un journal de vulgarisation médicale. En novembre, on a eu des résultats plutôt décevants de l'équipe de Gallo qui cherchait un rétrovirus appelé HTLV, identifié chez l'homme deux ans auparavant. Seuls deux patients étaient positifs à ce rétrovirus sur les trente premiers qu'il avait explorés. J'ai eu une idée assez saugrenue, qui était de dire : « *il faut peut-être chercher avant le malade* », car on avait déjà identifié un syndrome qui semblait être initiateur d'une maladie grave qu'on appelait à l'époque sida, caractérisé par l'apparition de ganglions. J'ai donc cherché dans les ganglions, j'ai retrouvé l'équipe de Montagné à Pasteur qui travaillait sur les rétrovirus et j'ai fait faire des biopsies ganglionnaires à tous mes patients. Le 4 décembre 1983, la biopsie d'un patient est partie à Pasteur et vous connaissez la suite... l'hypothèse qu'on pouvait découvrir des choses dans les ganglions a porté ses fruits.

Tout cela s'est fait dans des délais extrêmement rapides et rien n'aurait été possible sans l'absence de préjugés d'un certain nombre de personnes, comme le groupe avec lequel je travaillais. Ca m'a même valu d'être viré de l'hôpital dans lequel je me trouvais à l'époque parce qu'on considérait qu'il n'était pas fait pour la population qui s'y présentait...

Dès le début, il y a eu dans ce groupe des personnes représentantes des personnes touchées (Association des médecins gays, Vaincre le sida...). Et **c'est la multidisciplinarité qui a été déterminante dans cette découverte**, au-delà des compétences particulières de l'un ou l'autre. Ce n'est pas parce certaines personnes ont été mises en avant pour la découverte du virus que pour autant cette découverte permettait d'aller au-delà. Il a fallu démontrer que le virus était réellement responsable de la maladie, faire des enquêtes dans les populations touchées, exposées à la maladie, tester et rechercher le virus. On ne s'intéressait pas simplement à l'aspect technique de la maladie, mais au patient dans sa globalité. C'est à partir de cette multidisciplinarité que nous avons pu construire une réponse un peu plus globale. Cette spécificité s'est construite autour du sida. Je ne suis pas sûr qu'elle soit maintenue aujourd'hui, qu'on aie valorisé suffisamment cet enseignement très riche, malgré tous les drames que nous avons vécus. On a enrichi l'expérience humaine, mais on n'a pas suffisamment transmis le fonctionnement, car c'est là que le concept de démocratie sanitaire s'est imposé. **Quand on regarde ce qui se passe aujourd'hui face au sida et sa prise en charge globale, ce concept de multidisciplinarité et de transversalité s'est perdu.** Il y a des gens qui font des essais thérapeutiques, d'autres des sciences sociales, des actions de terrain, mais tout ça ne communique pas. Chacun s'est de nouveau spécialisé dans son domaine et il y a peu de réflexion globale autour de la maladie. C'est assez banal dans l'histoire des sociétés, mais j'espère qu'on pourra un jour se réapproprier l'ensemble de ces concepts.

Après la découverte du virus, ça a été la **mise au point d'un test diagnostic**. Les gens oublient qu'initialement, l'étendue de l'épidémie était relativement peu appréciable. On n'avait que des visions transversales sur des critères uniquement cliniques au moment où la maladie se manifestait physiquement. Pour refaire l'histoire naturelle de la maladie et essayer d'apprécier son étendue ce n'était pas facile. Le test, c'est en 1985 et il a fallu attendre que des enquêtes épidémiologiques se mettent en place (1986-87-88) pour se rendre compte qu'à chaque cas de sida correspondait au moins une dizaine de cas de personnes contaminées par le VIH. La partie immergée de l'iceberg était encore beaucoup plus importante qu'on ne l'imaginait.

On a dit beaucoup de bêtises à l'époque, on était dans une double contrainte : il fallait alerter parce qu'on observait une augmentation exponentielle du nombre de cas de ce qu'on appelait le sida, la forme avancée de la maladie, et il fallait rassurer parce qu'à chaque fois qu'on annonçait un diagnostic de séropositivité, les gens entendaient "sida" et se voyaient condamnés à mort dans des délais très brefs. On avait à gérer cette émotion qui aujourd'hui est retombée complètement. L'annonce de la séropositivité en 1985-87-88 et aujourd'hui, ça n'a rien à voir. C'était annoncer la mort à court terme. Ça m'est arrivé de dire qu'on pouvait être séropositif sans jamais avoir le sida et il a fallu attendre longtemps pour savoir que finalement, ce n'était pas tout à fait vrai : que des

malades pouvaient arriver au stade sida très rapidement et d'autres en beaucoup plus de temps mais qu'au bout du compte la dégradation était inéluctable. Il a fallu attendre 1994-95 et même aujourd'hui on continue à dire qu'il y a peut-être 5% des gens qui éviteraient de passer à un stade de maladie clinique mais quand on suit ces 5% au cours du temps on s'aperçoit qu'on en perd à chaque fois.

Les premiers traitements. En 1985, c'était un produit qu'on appelait la HP23, puis ça a été la suramine qui était carrément toxique, sur des bases biologiques extrêmement fragiles. Mais on était dans une situation où les gens allaient très mal et *in vitro*, ces produits semblaient tuer le virus. Il a fallu attendre 1986-87 pour s'apercevoir que c'était parce qu'ils tuaient les cellules qu'ils tuaient le virus. L'AZT a été construit en 1986 sur les échecs de l'HP23. Au bout de six mois, on s'est aperçu qu'il y avait eu 19 décès dans le bras placebo et 6 dans le bras traité. L'essai a été interrompu sous la pression des associations comme Act Up New-York qui traité le laboratoire Wellcome d'assassin en dénonçant que 19 personnes étaient mortes de façon illégitime. Il a donc fallu attendre les cohortes mises en place pour traiter les patients et les essais Concorde et des Vétérans, dont on a eu les résultats qu'en 1992. La première cohorte à Claude Bernard avait montré une légère suspicion sur l'effet transitoire de l'AZT, mais pour que ce soit accepté par la communauté, il a fallu les résultats de l'étude Concorde : traiter tôt par l'AZT versus traiter tard - on traitait à l'époque à 200 CD4 ou au-dessus. Concorde a montré que, qu'on traite tôt ou tard, au bout d'un certain temps, le résultat était le même, mais ça ne voulait pas dire que ça échouait. Les journaux ont titré « *l'AZT ne sert à rien* ». Il y avait des centaines de patients traités par l'AZT, imaginez ce que ces annonces ont provoqué. C'était une période terrible. On savait qu'il y avait cet effet transitoire lié à la résistance du virus, mais on avait déjà des résultats d'essais, de bithérapie. **1993-94, c'est la diminution du risque de transmission entre la mère et l'enfant par l'utilisation d'un anti-rétroviral.** L'autre étape importante pas simplement dans le fait d'éviter la transmission de la mère à l'enfant mais aussi pour asseoir les concepts qu'on a envie de défendre aujourd'hui c'est-à-dire les traitements en prévention.

1997-2001, c'est la création du Fonds mondial. L'idée était qu'il fallait que tout ce qui avait été découvert sur cette maladie, les bénéfices apportés par les multithérapies, l'efficacité des traitements, puissent bénéficier aux personnes concernées.

Alors quel enjeu pour demain ? Je crois qu'on a, même si c'est insatisfaisant, à faire que les traitements bénéficient à tous ceux qui en ont besoin, y compris en France.

L'implication des personnes concernées dans la lutte contre une maladie paraît majeure.

Il ne suffit pas d'avoir les moyens, il faut qu'il y ait la volonté politique de le faire : sans engagement politique, les multithérapies peuvent être totalement inefficaces. C'est l'un des enseignements que j'ai pu tirer de ces trente ans de bagarre.

La participation de la société civile

Christophe Martet était jeune journaliste en 81. Puis il a rejoint Act Up et en a été président de 94 à 96 :

1981, c'est l'arrivée de François Mitterrand au pouvoir, la libéralisation de la société, la dépénalisation de l'homosexualité. J'avais 22 ans, j'avais à la fois envie d'être journaliste et aussi beaucoup envie de baiser... Dans l'idée d'être homosexuel à l'époque, la sexualité était vraiment le moyen de s'affirmer, d'avoir son identité. Quelques mois après, nous arrive cette nouvelle, de façon très diffuse au départ.

1982, un député alerte l'Assemblée nationale et le ministre de la santé de l'époque en disant « il se développe au Etats-Unis, et un peu en France, une maladie, dont on ne connaît même pas le nom. Qu'est-ce que vous comptez faire pour lutter contre cette maladie ? ». Les gens commencent à être malades, à s'y intéresser de façon associative, médicale et clinique mais il ne se passera quasiment rien en termes de prévention, on ne parle pas encore d'épidémie et il faudra attendre 1987 pour que les premières campagnes arrivent.

1983, je suis frappé de lire à la lettre « sida » dans « gay à votre santé », une brochure encartée dans le magazine Gai Pied : « la maladie a traversé le champ de nos désirs. En passe d'être circonscrite ». Nous pensions alors que c'était quelque chose qui allait être transitoire.

1985, c'est la mort de Rock Hudson : le monde entier prend conscience que cette maladie existe. Liz Taylor se mobilise, beaucoup de choses commencent à se mettre en place aux Etats-Unis. De mon côté, ce sont les dernières vacances avant d'être séropo. Je suis parti avec mes deux meilleurs amis, Laurent et Olivier, qui sont morts depuis. C'est vrai qu'on était fatigués, on a décidé de faire le test et on n'a pas eu besoin de le refaire depuis... Sur les résultats du test on pouvait lire à l'époque que « seul une petite partie des personnes qui ont le HTLV ou LAV (on ne parlait pas encore du VIH) développeront la maladie ».

1986-1987, Michèle Barzach ministre de la santé du gouvernement Chirac, met en place des mesures importantes en termes de prévention. Elle autorise la publicité sur le préservatif, libéralise la vente de seringues, met en place des centres de dépistage gratuit et donne un peu d'argent à la recherche. Bref, commence à se mettre en place une politique de santé publique, un peu à la hauteur des enjeux, même si les campagnes n'étaient pas suffisamment ciblées vers les populations les plus à risques.

1987, Larry Kramer créé à New York un groupe de « services aux personnes ». Il fait un discours enflammé lors d'un meeting et dit « tout le monde est en train de mourir, c'est un holocauste ». Il fait le parallèle avec le fait que pendant la guerre, les américains et les européens n'ont rien fait contre le massacre des juifs en Europe. Les rues de New-York sont placardées du poster « Silence = Death », avec le triangle renversé, et quelques semaines après, se crée Act Up-New-York. C'est l'apparition des malades dans l'épidémie. Je ne veux pas faire de détail de tout ce qu'Act Up a pu faire pour faire avancer la recherche, les soins, la visibilité des malades. Il faut imaginer qu'à l'époque, à la télé,

les séropos étaient présentés à visage masqué. Jean-Paul Aron, philosophe fait une interview au Nouvel Observateur, « Mon sida » puis c'est Hervé Guibert, sur un mode très littéraire, mais les malades « lambda », on ne les voit pas.

En 1987 l'AZT arrive sur le marché. J'en ai pris en 1989 - c'était une prise toutes les quatre heures - et quand vous commenciez, vous vous disiez que ça n'allait sans doute pas durer très longtemps, parce que tous les copains qui en avaient pris étaient morts.... En même temps, on prenait quelque chose, on avait l'impression d'agir.

1989, c'est à l'occasion de la Gay Pride qu'Act Up-Paris est créée avec un die-in, cette action de se coucher sur le sol pour symboliser les morts du sida, qui avait beaucoup choqué à l'époque les militants gays. C'était la gay pride, un moment de fête, et, tout à coup, on nous rappelait qu'il y avait cette épidémie. On était encore dans une forme de déni.

1989, c'est la mort de mon ami Olivier : on ne dit pas à ses parents qu'il est mort du sida, on dit qu'il a attrapé une maladie au Mexique alors que l'épidémie est présente depuis 8 ans.

C'est la création de l'ANRS (Agence Nationale de la Recherche contre le Sida), du Conseil National du Sida (CNS), et de l'AFLS (Agence française de lutte contre le sida). On commence à installer les structures qui vont pouvoir répondre de manière efficace à l'épidémie.

1989-1994, ce sont des années extrêmement noires, dures. Chaque association a des perspectives différentes : AIDES, Act Up, ARCAT, Vaincre le sida, Solidarité Sida, Sol en Si... Act Up, c'est le bras armé de la lutte contre le sida, le groupe qui avait les positions les plus radicales, qui arrivait dans une réunion en tapant du poing sur la table et qui obtenait à mon sens, quand même, les résultats les plus rapides. Toutes les semaines, on rappelait que quelqu'un venait de mourir du sida et on envoyait une carte postale au Président de la République afin de lui rappeler que c'était de sa faute. François Mitterrand, élu en 1981, n'a quasiment jamais prononcé le mot « sida ». Une fois, il s'est vaguement excusé pour les hémophiles concernant le scandale du sang contaminé, mais on a à la tête de l'Etat des gens qui sont dans un déni complet de cette épidémie alors que nous nous voyons tous vos amis mourir.

1er décembre 1994, c'est à la fois la plus grande manifestation interassociative - plus de 10000 personnes dans la rue - et c'est aussi le premier Sidaction. Le sida rentre dans tous les foyers, sur toutes les chaînes de télévision.

1981-1994, le sida est la première cause de mortalité chez les hommes jeunes, et personne n'en parle.

1994, c'est aussi la mort de Clews Vellay, un président d'Act Up extrêmement important, le premier qui a compris que le sida n'était pas uniquement une maladie de gay, que toutes les populations fragilisées pouvaient être touchées et qu'on devait aussi se préoccuper du sort des prisonniers, des femmes, des toxicomanes, des personnes migrantes, etc. Clews est mort en octobre 1994, et il a reçu son AAH (l'allocation adulte handicapé) en décembre 1994.

Simone Veil organise un sommet des chefs d'Etat

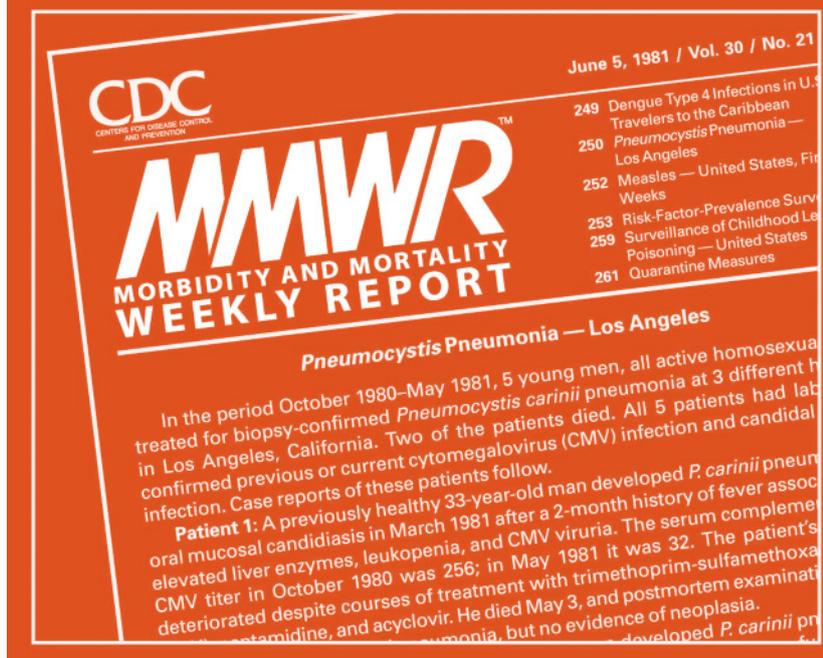
sur le thème du sida, c'est une forte mobilisation des pouvoirs publics. Act Up organise un contre-sommet, avec des malades du Sud avec cette idée qu'il faut mobiliser les activistes, les forces vives de ces pays, les personnes atteintes du Sud. Mais en 1994, la logique est : traitements au Nord, prévention au Sud. Doctrine qui restera en vigueur jusqu'à la création du Fonds mondial.

1996, l'arrivée des anti-protéases. David Ho présente à la conférence de Vancouver, devant une salle archi-comble, les résultats de son essai : il traite des patients avec des anti-protéases qui éliminent le virus. Il annonce qu'il va éradiquer le virus, que nous allons sans doute vivre... Même s'il avait tort sur l'idée d'éradication, il n'avait pas tort sur l'efficacité extrêmement forte des anti-protéases. Pendant très longtemps on s'était dit, « on va mourir de cette maladie » et soudain on vous dit non, vous n'allez pas mourir.

2000, c'est la conférence de Durban, la première qui a lieu dans un pays du Sud, elle marque un tournant. Il a fallu les témoignages de personnes atteintes africaines pour que le monde prenne conscience que l'épidémie était mondiale. En Afrique, le virus circulait déjà avant 1981. En 1995 on est allé au Cap avec Act Up pour organiser avec des activistes du sud un forum de personnes atteintes mais il faut attendre 2000 pour que le monde entier prenne conscience que cette épidémie doit être traitée de façon globale. C'est aussi l'année où le Conseil de sécurité de l'ONU se réunit pour parler du sida comme une question de sécurité internationale.

2009, c'est l'étude Prevagay, première étude de prévalence biologique du VIH conduite en France auprès de la population gay. Elle consiste à réaliser des tests rapides dans des établissements gays parisiens. Elle a révélé que, sur 900 personnes, une sur cinq est séropositive, dont 20% qui ignoraient leur séropositivité. C'est énorme. Aujourd'hui en France l'épidémie reste très active chez les gays. C'est la première fois que l'OMS fait des recommandations en trente ans incitant à traiter la question du sida et du VIH chez les homosexuels et les trans... Les gays sont dans un déni de cela. Comment faire pour continuer à les mobiliser ? Par ailleurs, il ne faut pas oublier qu'aujourd'hui dans le monde, plus de 50% des personnes vivant avec le VIH sont des femmes. **Ce n'est pas terminé, il faut continuer à se battre encore pour faire en sorte que moins de personnes se contaminent et que toutes les personnes touchées aient accès au traitement.**

Willy Rozenbaum : Cela illustre la question: « le plus dur est-il derrière nous ? ». Non ! Le plus dur est devant nous. Même en France, beaucoup considèrent que la situation est stabilisée, mais si on regarde les chiffres : il y a 6500 nouveaux diagnostics par an, c'est le reflet de la fréquence de la maladie dans la population, mais aussi de la manière dont on dépiste. Un deuxième chiffre : 7500 nouvelles contaminations. C'est déjà plus que celui des nouveaux diagnostics. Si c'est vrai, ça veut dire que tous les ans, il y a de nouveau 1000 personnes qui ignorent leur contamination. Or 70% des contaminations se font à partir de gens qui ignorent leur statut. Il y a là un enjeu majeur.



Heureusement, le nombre de décès a considérablement diminué, mais d'autres contaminations s'ajoutent et le nombre total de personnes contaminées ne fait qu'augmenter en France. Dans le monde, on estime que deux millions et demi de personnes se contaminent chaque année. L'épidémie est très loin d'être stabilisée. **Pour une personne mise aujourd'hui sous traitement il y a 2,7 personnes qui se contaminent...** C'est donc une course qu'on est en train de perdre. On est très loin, même dans les pays développés, d'une situation de stabilité. On n'est pas dans une situation où on peut dire que le pire est derrière nous. A titre individuel, pour les gens qui bénéficient de traitement, on est arrivé dans une étape acceptable, mais l'épidémie est loin d'être sous contrôle.

Christophe Martet : La leçon que je tire, c'est qu'on obtient rien de ce qu'on arrache pas. L'exemple le plus frappant c'est celui des anti-protéases. Début 1996, on sait que ces médicaments marchent bien, qu'ils vont être approuvés aux Etats-Unis pour les malades américains donc que d'immenses stocks ont été faits pour approvisionner toutes les pharmacies. A Act Up on reçoit le patron français d'Abott – laboratoire qui fabrique le Norvir – il nous dit qu'il n'y a pas de traitement disponible pour la France et l'Europe et qu'un système de loterie va être mis en place. Ce sera pour 100 malades par semaines, puis 200 etc. alors que les gens mourraient, qu'on en avait besoin et que du jour au lendemain vous pouviez revenir à la vie. Nous sommes donc allé à l'usine d'Abott à Evreux, qu'on a bloquée jusqu'à ce qu'ils trouvent une solution. La pression était extrêmement forte sur le gouvernement à ce moment là, tout le monde s'y mettait et Sidaction approchait, il fallait faire quelque chose. Alors Hervé Gaymard a annoncé une enveloppe de 800 millions de francs pour acheter des anti-protéases. Et, du jour au lendemain, des tonnes d'anti-protéases ont été livrées en France. Et on voit sur les courbes des décès une diminution brutale, alors que dans d'autres pays d'Europe, ça continue à monter jusqu'en 1998. Si on ne demande pas quelque chose, on ne l'obtient pas !

l'intégralité du compte-rendu de cette RéPI : actupparis.org/rubrique53/

ruptures d'antirétroviraux des avancées ?

* TRT-5 est un collectif interassociatif qui rassemble 9 associations de lutte contre le VIH/sida impliquées sur les questions thérapeutiques et de recherche (Actions Traitements, Act Up-Paris, Act Up-Sud Ouest, AIDES, ARCAT, Dessine-moi un mouton, Nova Dona, Sida Info Service et SolEnSi). TRT-5 poursuit 2 objectifs : faire valoir les besoins des personnes infectées par le VIH auprès des acteurs du système de recherche et de prise en charge médicale et s'assurer de la diffusion par les associations membres d'informations actualisées auprès des personnes concernées.

Depuis le printemps 2010, le TRT-5* recueille et analyse des témoignages de personnes qui se trouvent confrontées à des difficultés pour se faire délivrer leurs traitements en pharmacie de ville.

Ce travail a conduit le TRT-5 à proposer aux autorités sanitaires une modification du cadre réglementaire de la distribution des médicaments. La proposition principale consiste à donner un statut particulier aux médicaments vitaux afin d'assurer leur constante disponibilité sur le territoire national.

Au printemps dernier, le ministère de la Santé informait le TRT-5 qu'un projet de décret serait soumis à concertation avant l'été. Le TRT-5 multiplie les interpellations publiques pour faire aboutir ce projet.

La mobilisation continue, l'observatoire est toujours actif sur le site du TRT-5. Continuez à y apporter vos expériences : trt-5.org/article259.html

ruptures et ARV : attention danger

Le niveau d'observance exigé dans le traitement antirétroviral anti-VIH doit être très élevé pour le maintien permanent d'une efficacité optimale de la multithérapie antirétrovirale permettant le contrôle de la charge virale et une restauration immunitaire partielle. L'interruption d'un seul des médicaments de la multithérapie expose à une sélection de mutants résistants aux autres molécules prises, grevant la palette des thérapies utilisables à l'avenir en raison de l'archivage de ces mutations.

Les arrêts de traitements peuvent provoquer des syndromes allergiques et d'hypersensibilité (notamment pour les traitements comportant Viramune®, névirapine). Toute interruption de plus de 7 jours de la prise de cette spécialité doit se faire, selon les recommandations (Rapport Yeni), avec une reprise à demi-dose pendant un temps donné pour minimiser ce risque potentiellement grave, voire mortel.

Compte tenu des demi-vies différentes des molécules antirétrovirales, la suspension d'une molécule selon un schéma aléatoire expose à un risque accru de mutation sur les molécules à demi-vie longue comme les non nucléosides Viramune® (névirapine) et Sustiva® (efavirenz). Chez les personnes en échec thérapeutique sévère, la palette très restreinte de médicaments disponibles encore efficaces rend ce risque hautement délétère chez ces personnes dont la longue histoire avec la maladie a, de plus, fragilisé l'organisme. Chez elles, les risques d'échappement au traitement et le peu d'alternatives thérapeutiques encore disponibles les exposent à des risques vitaux potentiels.

En attendant que les ruptures de médicaments anti-VIH deviennent de l'histoire ancienne, quelques conseils pour prévenir ces difficultés :

- ne vous laissez pas prendre au dépourvu, pensez à faire renouveler votre ordonnance une semaine avant la fin du traitement.
- si possible, faites-vous identifier par votre pharmacien "réfèrent" afin de lui demander d'avoir un mois de traitement en réserve (les pharmaciens sont soumis au secret médical).

En cas de rupture de stock dans votre pharmacie de ville :

- demandez à votre pharmacien de contacter au plus vite le laboratoire pharmaceutique concerné par la rupture (cf. numéros ci-contre), les laboratoires s'étant engagés à réagir en 24 à 48h maxi.
- pensez à contacter une pharmacie hospitalière.
- ne changez pas de traitement sur l'avis de votre pharmacien. Toute modification de traitement doit être discutée avec le médecin qui vous suit pour le VIH.

numéros utiles

Si vous vous retrouvez en rupture d'antirétroviraux nous vous incitons à appeler - idéalement en lien avec votre pharmacien - les numéros suivants, en fonction du traitement que vous prenez :

Atripla®, Viread®, Emtriva®, Truvada®
Gilead : 01 46 09 41 00

Atripla®, Zerit®, Sustiva®, Reyataz®
BMS : 0 810 410 500

Combivir®, Kivexa®, Trizivir®, Epivir®, Ziagen®, Telzir®, Celsentri®
ViiV Healthcare : 01 39 17 69 69

Crixivan®, Isentress®
MSD : 01 47 54 88 00

Kaletra®, Norvir®
Abbott : 0 800 21 26 29

Intelence®, Prezista®
Janssen Cilag : 0 800 25 50 75

Invirase®, Viracept®, Fuzeon®
Roche :
Pour les médecins et personnes prenant des traitements : 01 46 40 51 91
Pour les pharmaciens : 01 49 35 80 37

Viramune®, Aptivus®
Boehringer Ingelheim : 03 26 50 45 33

états généraux de la prise en charge des personnes vivant avec le VIH

Les 26 et 27 novembre derniers, se sont tenus les Etats Généraux sur la prise en charge globale des personnes vivant avec le VIH en Ile-de-France.

Les retranscriptions des débats ont fait l'objet de la publication récente des Cahiers de ces Etats Généraux. Ils sont accessibles au format PDF sur le site de l'ARS* : ars.iledefrance.sante.fr/VIH-en-Ile-de-France-des-pro.117315.0.html

L'ARS a d'ores et déjà engagé une réflexion interne sur les suites concrètes à donner à ces travaux, notamment dans le cadre du Projet régional de santé. Espérons que la parole des malades y soit enfin prise en compte.

* ARS :
Agence Régionale
de Santé

HTA sévère n'est plus une ALD

Un décret sans aucune justification paru le 27 juin dernier stipule que l'hypertension artérielle (HTA) sévère ne figure plus dans la liste des affections de longue durée (ALD). Cette décision s'appuierait sur le fait que l'HTA sévère est la « seule ALD à constituer un facteur de risque et non une pathologie avérée. » Le décret précise toutefois que la suppression sera sans incidence sur les exonérations en cours de validité et ne prendra effet qu'au terme de celles-ci. A se demander si l'argumentation se base sur des facteurs médicaux ou économiques.

cerveau contre microscope : 1-0

Les adeptes de Foldit*, un jeu vidéo sur internet ont réussi à décoder en trois semaines la structure d'une enzyme proche de celle du VIH, une énigme qui tenait en échec depuis dix ans les plus éminents scientifiques. Le but de ce jeu est de faire résoudre par les joueurs humains un problème auquel se heurtent encore les ordinateurs, en l'occurrence comment une molécule se plie pour former une structure en trois dimensions et donner ainsi naissance à une protéine. La découverte des joueurs concerne une enzyme, la protéase rétrovirale, utilisée par un rétrovirus, famille à laquelle appartient le VIH. Trouver la configuration exacte d'une protéine permet de comprendre comment une maladie se développe au sein de l'organisme et d'élaborer ensuite une stratégie thérapeutique capable de la stopper. Malheureusement pour les biologistes, un microscope ne fournit qu'une image écrasée de la protéine. L'une des tâches les plus ardues pour les scientifiques est de démêler cet écheveau pour reconstruire la molécule en 3D et identifier les zones où les médicaments pourraient agir. Répartis en équipes concurrentes, des milliers de joueurs du monde entier ont manipulé dans le cyberspace des chaînes d'acides aminés, les pliant et les repliant dans toutes les combinaisons imaginables pour tenter d'aboutir à une structure viable. Les modèles de protéines transmis par les joueurs via internet étaient tellement proches de la réalité qu'il n'a fallu que quelques jours aux chercheurs pour les affiner et établir la structure exacte de l'enzyme. Reste maintenant aux scientifiques de mettre en application les résultats obtenus pour mener de nouvelles recherches.

* Foldit :
littéralement « plie-le »
voir le site fold.it

baisse des troubles neurocognitifs

Les troubles neurocognitifs sont légèrement moins fréquents chez les personnes vivant avec le VIH depuis l'arrivée des multithérapies. C'est ce qu'a présenté une équipe italienne à Rome, durant la 6ème conférence de l'International Aids Society (IAS). Même si ces troubles demeurent fréquents, et insuffisamment diagnostiqués. Après la forte baisse des taux de démence liée au VIH grâce aux multithérapies, aujourd'hui on constate que l'ensemble des troubles symptomatiques, dont ceux considérés comme modérés, ont diminué. L'étude italienne a été menée sur 1.375 personnes, et révèle en effet une baisse, de 29,9% à 18,4% des troubles neurocognitifs modérés et sévères (dont la démence) entre les périodes 1996-98 et 2008-10. En cause, l'effet des traitements sur la baisse de la charge virale et l'augmentation des taux de CD4.

traitement VHC nouvelle piste prometteuse

Le BMS-790052 est le premier médicament d'une nouvelle classe d'antiviraux, un inhibiteur hautement sélectif de la protéine NS5A du virus de l'hépatite C, qui est impliquée dans le complexe d'initiation de la réplication du virus. Les premiers résultats d'un essai de phase IIb, contre placebo pour le BMS-790052 montrent une efficacité, avec l'obtention d'un taux élevé de réponse virologique soutenue chez des personnes ayant le génotype 1. Les 48 participantEs, naïfVEs de traitements, ont reçu l'association interféron pégylé-ribavirine, selon leur groupe, elles et ils ont reçu en plus soit du BMS-790052 (3, 10 ou 60 mg) soit un placebo. A 24 semaines après la fin du traitement, le taux de réponse virologique soutenue s'élevait à 25% dans le groupe placebo, 42% avec la faible dose de BMS-790052 et 83% avec les deux doses les plus élevées du médicament.

Le Pr. Stanislas Pol de l'hôpital Cochin à Paris estime qu'une suppression rapide de l'ARN viral pourrait constituer un critère d'identification des répondeurs.

TMC435 contre VHC

Le TMC435 de Tibotec est un nouvel inhibiteur de la protéase du virus de l'hépatite C, en prise unique. Ce médicament est actuellement en phase III, les résultats des phases II indiquent de bons résultats. Il a été évalué dans une étude avec 386 personnes n'ayant jamais pris de traitements et porteurs du génotype 1, et dans une autre avec 462 participantEs pré-traitéEs, et porteurSEs du même génotype. Deux doses du médicament étaient comparées à un placebo, en association avec la bithérapie pégylée. Les résultats indiquent que les personnes naïves de traitement obtiennent une réponse virologique rapide (respectivement 68% et 79% avec les deux doses contre 5% avec le placebo). Le traitement a pu être arrêté au bout de 24 semaines chez respectivement 79% et 86% de ces participantEs. Parmi les personnes pré-traitées, 54% et 71% (selon les doses) ont obtenu une réponse virologique rapide contre 2% avec le placebo.

hépatite E et VIH

En France, le virus de l'hépatite E circule de façon épisodique. En 2009, plus de 250 cas ont été recensés, dont plus de la moitié localisée dans la moitié Sud de la France. Deux épisodes d'infection liée à une alimentation collective se sont également produits entre 2007 et 2009. Le virus de l'hépatite E se transmet essentiellement par la consommation d'eau non traitée et d'aliments contaminés, mais rarement de personne à personne. Sur le plan clinique, l'hépatite E se présente comme une hépatite aiguë, l'évolution est favorable dans la majorité des cas, mais peut prendre une forme grave chez certaines personnes à risque : hépatites fulminantes, ou une évolution vers le portage chronique du virus. La Direction générale de la santé (DGS) a donc rappelé cet été que la consommation de certains produits alimentaires* même cuits n'était pas recommandée pour les personnes à risque de développer une forme grave d'hépatite E. Ces personnes sont caractérisées par une immuno-dépression (porteurs du VIH, greffés, etc.) une hépatopathie chronique et une grossesse. En France, 25 à 30 nouveaux cas d'hépatite E sont diagnostiqués chaque année chez des personnes immuno-déprimées, dont plus de la moitié ont été en contact avec le virus plusieurs années auparavant. Il n'existe pas actuellement de traitement spécifique de l'hépatite E, ni de vaccin commercialisé. D'où l'importance des mesures de prévention.

* produits à base de foie cru de porc, comme les figatelli ou saucisses fumées corses et produits à base de sanglier ou de cerf

nouveau site pour le planning familial

Le Planning Familial vient de lancer sa nouvelle plateforme internet. Nouvelle identité visuelle, données enrichies, accessible aux smartphones et toujours aussi informatif et militant : planning-familial.org

avortement
contraception
sida
violences
ist
sexualités

trouver des informations
poser une question
localiser un lieu d'accueil

 le planning familial



SUR INTERNET
planning-familial.org

Cervarix® et cancer anal

Utilisé en prévention du cancer du col chez les jeunes filles, le vaccin Cervarix® est également efficace contre les infections à HPV associées au cancer anal. On le savait pour les hommes, c'est maintenant confirmé pour les femmes. L'incidence de ce cancer, assez rare dans la population générale, est deux fois plus élevée chez les femmes que chez les hommes. Les sous types HPV 16 et HPV 18 sont responsables de 75 à 80% de ces cancers. Un essai a été mené aux États-Unis sur 4.210 femmes de 18 à 25 ans en bonne santé, et montre que 4 ans après l'injection du vaccin, l'efficacité est de 62% contre les infections anales à HPV pour ces femmes (exposées ou non au HPV avant) et de près de 77% pour les infections cervicales à HPV. Pour la première fois, ce vaccin a aussi montré une efficacité croisée contre d'autres souches à l'origine de cancers sur un site extragénital, une protection qui dépasse les sous-types inclus dans la formulation et qui s'étend du col de l'utérus, au vagin, et de la vulve à l'anus. Une bonne nouvelle.

Gardasil® et les garçons

Jusqu'alors principalement testé et autorisé pour la prévention des infections à HPV pour les jeunes filles, à partir de 9 ans, l'agence du médicament européenne vient de donner son accord pour une prescription du vaccin chez les jeunes garçons, jusqu'à 26 ans. La composition du vaccin est la même, mais l'efficacité sur la prévention des verrues génitales, prouvée par une récente étude chez les jeunes garçons a permis d'élargir les critères d'utilisation du vaccin. Le fait que les verrues génitales puissent survenir à des âges précoces et que leur fréquence soit en augmentation a sans doute influé sur la décision de la commission européenne.

statines anti-cancéreuses et lymphome non hodgkinien

Une récente étude américaine montre que les statines sont associées à une baisse du risque de lymphome non hodgkinien chez les personnes vivant avec le VIH. Déclarer un lymphome non hodgkinien est synonyme de passage de la séropositivité au sida, c'est un cancer très fréquent qui demeure la première cause de mortalité chez personnes vivant avec le VIH en France, malgré les multithérapies. Les statines sont déjà connues pour leur activité anti-inflammatoire et anticancéreuse, dans la population générale, mais une étude rétrospective sur 1554 personnes indique une baisse de 45 % du risque de lymphome non hodgkinien chez les personnes séropositives (contre 40 % chez les séronégatives). De plus, selon la durée du traitement, l'effet pourrait être meilleur, ainsi que la précocité de la prise des statines, car l'effet de ces agents pris très tôt est associé à une baisse de 46% du risque après moins d'un an d'utilisation. Pourquoi ne pas imaginer une prise en prévention ? C'est ce que détermineront de prochaines études actuellement mises en place.



11-14 octobre 2011

THS-10 : colloque européen et international Toxicomanies Hépatites Sida

Casino Bellevue - Biarritz

ths-biarritz.com

Le programme portera sur la légalisation du cannabis, les traitements de substitution aux opiacés, les salles de consommation à moindre risques, la prise en charge des hépatites, l'usage de drogues et le VIH, etc.

Parmi les ateliers : "de la prohibition à la domestication du dragon/ quelle place pour l'éducation ?" ; "cannabis, autour du soin" ; "les nouveaux défis de la réduction des risques" ; "tabac, aspects cliniques à ne pas méconnaître" ; "la prison et les soins"

mercredi 19 octobre 2011 - 18h30

VIH & secret médical

rencontre organisée par le laboratoire Janssen
en partenariat avec le COREVIH Languedoc Roussillon

corevih-lr.fr

inscription auprès de
Florence LANZA
06 82 84 82 18
Flanza1@its.jnj.com

Hôtel Mercure Antigone 285 bd de l'aéroport 34 000 Montpellier

19h Secret médical & VIH : d'hier à aujourd'hui

20h Aspects juridiques de la prise en charge du patient VIH :

Droits, devoirs et responsabilités

Ces réunions régionales d'échanges, organisées par le laboratoire Janssen en partenariat avec les COREVIHs, sont l'occasion d'aborder les codes historiques et juridiques en s'appuyant sur des présentations, des vidéos, des témoignages ... Un juriste interviendra à partir de cas qui lui seront proposés et répondra aux questions des participants.

La réunion sera suivie d'un cocktail dinatoire

jeudi 20 octobre 2011 - 19h à 21h

Réunion Qualité de Vie & VIH : nutrition et VIH Équilibre alimentaire, compléments et vitamines

organisée par Actions-Traitements

à Sida Info Service - 190 bd de Charonne 75020 Paris
(salle de réunion, 2ème étage)

actions-traitements.org
entrée libre

Quand on est séropositif, il est conseillé de faire attention à son alimentation. Parfois, il est même suggéré à certains patients de prendre quelques compléments et/ou vitamines. Alors existe-t-il un modèle alimentaire ? Quels compléments et/ou vitamines prendre et dans quelles circonstances ?

3 & 4 novembre 2011

Congrès de la Société Française de Lutte contre le Sida (SFLS)

Centre des Congrès - Lyon

sfls.aei.fr
08 20 82 01 51
sfls@wanadoo.fr

Les 17èmes Assises & 12ème Congrès de la Société Française de Lutte contre le Sida se tiendront les 3 et 4 novembre 2011 au Centre des Congrès à Lyon. La journée nationale des Corevih et celle des infirmières diplômées d'Etat se tiendront le 2 novembre au même endroit. Au menu des journées de la SFLS : définitions de la santé sexuelle, combinée ; TASP ; Génération II : entrée dans la vie sexuelle des adolescents séropositifs ; tROD, PREP, tASP, tPE : s'y retrouver dans la prévention combinée ; Désir d'enfant en 2011 : le CECOS ou la Couette ? ; Let's talk about Sex : Comment aborder la sexualité dans la relation soignants-soignés ; Dans la vraie vie : la santé sexuelle, cadre général, offres spécifiques...

16 & 17 novembre 2011

Conférence internationale de l'Unicef sur la transmission mère enfant

institut Pasteur - Paris

Plus que des débats épidémiologiques et scientifiques, cet événement vise la mobilisation de la volonté politique et de ressources financières disponibles pour atteindre l'élimination réelle de la transmission verticale mère-enfant en 2015. La conférence réunira des chercheurs, pédiatres, gynécologues, épidémiologistes, responsables politiques et membres d'organisations internationales ou associatives, en grande partie venus des pays d'Afrique de l'Ouest et du Centre. Placée sous le Haut patronage du docteur Françoise Barré-Sinoussi (prix Nobel de médecine en 2008), la conférence offrira également l'opportunité de faire entendre la voix d'un public francophone, souvent oublié dans les conférences internationales consacrées à ce sujet.

unicef.fr

lundi 12 décembre 2011 - 9h à 17h

Nouvelles perspectives dans le traitement de l'infection à VIH : la recherche autour des concepts de guérison, d'éradication et de rémission

Journée scientifique annuelle du TRT-5

au FIAP Jean Monnet - 30 rue Cabanis 75014 Paris

trt-5.org
accès libre
inscription obligatoire

La journée de réflexion scientifique 2011 sera consacrée aux nouvelles perspectives thérapeutiques qu'ouvrent les travaux de recherche menés sur les idées de guérison, d'éradication ou de rémission, appliqués à l'échelle des individus ou des populations. TRT-5 souhaite qu'elle permette de dresser un état des lieux des données scientifiques disponibles et des orientations de recherche à venir, en particulier dans les domaines de la virologie, de l'immunologie ou de la génétique. Il s'attachera également à ce qu'elle mette en relation ces recherches à visée thérapeutique avec celles qui sont menées dans le domaine de la santé publique, qui manient également la notion d'éradication. La Journée sera inscrite dans une dimension fortement prospective, et s'articulera autour des nouvelles stratégies et des nouveaux outils de lutte contre l'infection.

25-28 mars 2012

conférence francophone AFRAVIH

CICG - Genève (Suisse)

La 6ème Conférence francophone de lutte contre le VIH/sida se tiendra du 25 au 28 mars 2012, à Genève. Les inscriptions sont ouvertes. Demandes de bourse possibles jusqu'au 25 novembre.

vihgeneve2012.com

Traitements	Classe	Effets indésirables les plus fréquents	Associations contre-indiquées	Recommandations & commentaires
APTIVUS® (TPV tipranavir) 2 gélules, 2 fois/jour Boehringer - AMM du 23/10/05 révision le 23/06/09	INHIBITEUR DE LA PROTÉASE	<ul style="list-style-type: none"> • Diarrhées • Éruptions cutanées • Troubles digestifs • Hyperglycémie • Hypertriglycéridémie • Hypercholestérolémie. 		<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.
ATRIPLA® (efavirenz/emtricitabine/tenofovir) 1 comprimé, 1 fois/jour BMS/GILEAD - AMM du 13/12/07 révision le 10/05/10	NUCLÉOSIDE, NUCLÉOTIDE ET NON NUCLÉOSIDE	<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. 	Astemizole, cisapride, midazolam, triazolam, dérivés de l'ergot, voriconazole, methysergide, ergotamine, dihydroergotamin mesylate, millepertuis officinal, efavirenz, emtricitabine, tenofovir, atazanavir, lamivudine.	<ul style="list-style-type: none"> - 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.
CESENTRI® (MVC maraviroc) 1 comprimé, 2 fois/jour (sauf exception) Pfizer - AMM du 24/09/07 révision le 06/06/10	INHIBITEUR D'ENTRÉE	<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"> - Suivi hépatique attentif, pour cause de réaction allergique. - Suivi attentif pour risque d'infection herpétique.
COMBIVIR® (3TC/AZT) 1 comprimé, 2 fois/jour GSK - AMM du 18/03/98 révision le 10/05/10	INHIBITEUR NUCLÉOSIDIQUE DE LA TRANSCRIPTASE INVERSE	<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.
CRIVAN® (IDV indinavir) 2 gélules, 2 fois/jour MSD - AMM du 04/10/96 révision le 14/07/09	INHIBITEUR DE LA PROTÉASE	<ul style="list-style-type: none"> • Calculs rénaux • Troubles digestifs • Sensations anormales autour de la bouche • Sécheresse cutanée • Perte de cheveux • Hypertriglycéridémie • Hypercholestérolémie • Hyperglycémie • Lipodystrophie • Ongles incarnés. 	Rifampicine, astémizole, millepertuis, cisapride, dérivés de l'ergot de seigle, terféndine, ethinyloestradiol.	<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.
EMTRIVA® (FTC emtricitabine) 1 gélule/jour Gilead - AMM du 24/10/03 révision le 26/08/10	INHIBITEUR NUCLÉOSIDIQUE DE LA TRANSCRIPTASE INVERSE	<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.
EPIVIR® (3TC lamivudine) 1 comprimé/jour GSK - AMM du 08/08/96 révision le 29/04/10	INHIBITEUR NUCLÉOSIDIQUE DE LA TRANSCRIPTASE INVERSE	<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.
FUZEON® (T20 enfuvirtide) Injection sous-cutanée, 2 fois/jour Roche - AMM du 27/05/03 révision le 27/04/10	INHIBITEUR DE FUSION	<ul style="list-style-type: none"> • Au niveau du 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) 2 comprimés, 2 fois/jour Janssen Cilag - AMM du 26/06/08 révision le 02/07/10	INHIBITEUR NON NUCLÉOSIDIQUE DE LA TRANSCRIPTASE INVERSE	<ul style="list-style-type: none"> • Maux de tête • Nausées • Diarrhées • Rash. 		À prendre au cours du repas.
INVIRASE® (SQV saquinavir) 2 comprimés, 2 fois/jour Roche - AMM du 04/10/96 révision le 28/07/10	INHIBITEUR DE LA PROTÉASE	<ul style="list-style-type: none"> • Diarrhées • Lipodystrophie • Hyperglycémie • Hypertriglycéridémie • Hypercholestérolémie. 	Carbamazépine, efavirenz, névirapine, phénobarbital, phénytoïne, primidone, rifabutine, rifampicine, astémizole, cisapride, terféndine, 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. - La posologie d'Invirase® dépend du dosage plasmatique effectué après 2 semaines de traitement.
ISENTRESS® (MK 0518 raltegravir) 1 comprimé, 2 fois/jour MSD - AMM du 20/12/07 révision le 31/08/10	INHIBITEUR D'INTÉGRASE	<ul style="list-style-type: none"> • Maux de tête • Fatigue • Vertiges. 		
KALETRA® (LPV.r/lopinavir + ritonavir) 2 comprimés, 2 fois/jour ou 4 comprimés, 1 fois/jour Abbott - AMM du 20/03/01 révision le 26/08/10	INHIBITEUR DE LA PROTÉASE	<ul style="list-style-type: none"> • Diarrhées • Nausées • Vomissements • Éruptions cutanées • Fatigue • Lipodystrophie • Hyperglycémie • Hypertriglycéridémie • Hypercholestérolémie. 	Astémizole, terféndine, flécaïnide, midazolam, triazolam, cisapride, primozide, amiodarone, dérivés de l'ergot de seigle, millepertuis, rifampicine, disulfirame, propafénone, métronidazole.	<ul style="list-style-type: none"> - Contre-indiqué en cas d'insuffisance hépatique sévère. - Contient du ritonavir, comme booster. - À prendre à 1h de distance du Videx®.
KIVEXA® (abacavir/lamivudine) 1 comprimé/jour ViV Healthcare - AMM du 17/09/04 révision le 28/07/10	INHIBITEUR NUCLÉOSIDIQUE DE LA TRANSCRIPTASE INVERSE	<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.

Traitements	Classe	Effets indésirables les plus fréquents	Associations contre-indiquées	Recommandations & commentaires
NORVIR® (ritonavir) comprimés en association Abbott - AMM du 26/08/96 révision le 23/03/10	INHIBITEUR DE LA PROTÉASE	<ul style="list-style-type: none"> • Troubles digestifs, diarrhées • Sensations anormales autour de la bouche • Neuropathies périphériques • Hypertriglycéridémie • Hyperglycémie • Hypercholestérolémie. 	Astémizole, cisapride, dérivés de l'ergot de seigle, terféridine, 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) 1 comprimé, 2 fois/jour Janssen Cilag - AMM 21/02/07 révision le 31/03/11	INHIBITEUR DE LA PROTÉASE	<ul style="list-style-type: none"> • Maux de tête • Nausées • Diarrhées. 	Terféridine, 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) 1 comprimé, 2 fois/jour Viiv Healthcare - AMM du 13/03/87 révision le 03/04/09	INHIBITEUR NUCLEOSIDIQUE DE LA TRANSCRIPTASE INVERSE	<ul style="list-style-type: none"> • Anémie (baisse des globules rouges) • Leucopénie et neutropénie (baisse des globules blancs dont neutrophiles) • Maux de tête • Fatigue • Chez les nouveaux-nés, risque de cytopathies mitochondriales si la mère a reçu AZT+3TC. 	Stavudine, ribavirine.	<ul style="list-style-type: none"> - Suivi sanguin pour surveiller l'apparition éventuelle d'anémie ou de neutropénie.
REYATAZ® (atazanavir) 1 gélule, 1 fois/jour BMS - AMM du 02/03/04 révision le 07/07/10	INHIBITEUR DE LA PROTÉASE	<ul style="list-style-type: none"> • Troubles digestifs • En début de traitement, peut entraîner une jaunisse (par l'augmentation de la bilirubine sanguine) • Troubles de la vision. 	Nombreuses interactions avec d'autres médicaments éliminés par le foie.	<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) 1 comprimé/jour BMS - AMM du 28/05/99 révision le 20/01/10	INHIBITEUR NON NUCLEOSIDIQUE DE LA TRANSCRIPTASE INVERSE	<ul style="list-style-type: none"> • Sensations d'ébriété, vertiges, cauchemars, hallucinations • Hypercholestérolémie • Troubles du comportement et de l'humeur • Eruption cutanée parfois sévère (rash). 	Saquinavir, astémizole, cisapride, midazolam, terféridine, 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.
TELZIR® (APV fosamprenavir) 1 comprimé, 2 fois/jour Viiv Healthcare - AMM du 12/07/04 révision le 15/05/09	INHIBITEUR DE LA PROTÉASE	<ul style="list-style-type: none"> • Nausées • Hypertriglycéridémie • Hypercholestérolémie • Hyperglycémie. 		<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.
TRIZIVIR® (abacavir/lamivudine/zidovudine) 1 comprimé, 2 fois/jour Viiv Healthcare - AMM du 28/12/00 révision le 26/05/10	INHIBITEUR NUCLEOSIDIQUE DE LA TRANSCRIPTASE INVERSE	<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 Retrovir®), 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) 1 comprimé/jour Gilead - AMM du 21/02/05 révision le 31/08/10	NUCLEOSIDE ET NUCLEOTIDE	<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.
VIDEX® (ddl didanosine) 1 gélule/jour BMS - AMM du 05/05/92 révision le 22/07/10	INHIBITEUR NUCLEOSIDIQUE DE LA TRANSCRIPTASE INVERSE	<ul style="list-style-type: none"> • Troubles digestifs • Troubles hépatiques et risques de pancréatite aiguë en association avec Zérit® (arrêt immédiat) • Neuropathies périphériques (fourmillements et diminution de la sensibilité au niveau des pieds et des mains). 	Ganciclovir, stavudine, ténofovir, zalcitabine.	<ul style="list-style-type: none"> - Vigilance sur l'apparition de neuropathies périphériques. - Prendre à jeun strict, et à distance des autres médicaments, 2h avant ou après le repas. - Risque de pancréatite, surtout en cas de consommation d'alcool.
VIRACEPT® (NFV nelfinavir) 3 comprimés, 3 fois/jour Roche - AMM du 22/01/98 révision le 20/01/10	INHIBITEUR DE LA PROTÉASE	<ul style="list-style-type: none"> • Diarrhées, parfois importantes • Lipodystrophie • Hyperglycémie • Hypertriglycéridémie • Hypercholestérolémie. 	Rifampicine, astémizole, cisapride, dérivés de l'ergot de seigle, terféridine.	<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 névirapine) 1 comprimé/jour sur 14 jours ; puis 2/jour Boehringer - AMM du 05/02/98 révision le 26/08/10	INHIBITEUR NON NUCLEOSIDIQUE DE LA TRANSCRIPTASE INVERSE	<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. - Risques d'allergie à Viramune® pouvant atteindre la peau et le foie. - L'initiation doit être progressive et nécessite une surveillance accrue, surtout en cas de co-infection.
VIREAD® (TDF tenofovir) 1 comprimé/jour Gilead - AMM du 05/02/02 révision le 26/09/10	INHIBITEUR NUCLEOTIDIQUE DE LA TRANSCRIPTASE INVERSE	<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 recommandée. - Le tenofovir agit aussi contre le VHB, en tenir compte en cas de co-infection.
ZERIT® (d4T stavudine) 1 gélule, 2 fois/jour BMS - AMM du 08/05/96 révision le 06/09/10	INHIBITEUR NUCLEOSIDIQUE DE LA TRANSCRIPTASE INVERSE	<ul style="list-style-type: none"> • Toxicité hépatique et pancréatique • Neuropathies périphériques • Troubles métaboliques : diabète, lipodystrophie, etc. 	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) 2 comprimés, 1 fois/jour Viiv Healthcare - AMM du 08/07/99 révision le 10/05/10	INHIBITEUR NUCLEOSIDIQUE DE LA TRANSCRIPTASE INVERSE	<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.

**ACT UP
PARIS**

www.actupparis.org

GUIDES

des bases
pour comprendre

RéPI

sida, un glossaire

ACTION

information = pouvoir

protocoles

droits sociaux
www.reactup.fr

Pour permettre à chacunE de lutter contre le sida, nous éditons des revues, des guides, organisons des réunions publiques. Ces publications & comptes-rendus sont disponibles par courrier (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

ACTION

le journal d'Act Up-Paris

5 numéros par an
abonnement : 8€ (soutien : 18€)

PROTOCOLES

l'information thérapeutique

5 numéros par an
abonnement : 8€ (soutien : 18€)

RéPI

5 Réunions Publiques
d'Information par an

envoi des dossiers : 2,50€

INFOS

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

**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) :