

- 2 MEDIAS
- 3 REPERES
- 4 ET TOUJOURS...
- DOSSIER
- 6 CHICAGO
- DOSSIER
- 10 RESISTANCES
- DOSSIER
- 12 RESTAURATION IMMUNITAIRE
- ZOOM
- 14 DOSAGES PLASMATIQUES
- 16 BREVES
- ESSAI
- 17 TRIVIR
- 18 GLOSSAIRE
- 20 LE NERF DE LA GUERRE

[édito]

Si l'arrivée des trithérapies a marqué une étape importante dans la lutte contre le sida, elle n'en a certainement pas placé le point final. Assez rapidement, les malades ont été confrontés aux inconvénients de ces traitements contraignants. Il y a eu, bien sûr, ce cortège inévitable d'effets secondaires propres à tous les traitements lourds et continus : on connaît les nausées et la calvitie du Crixivan®, les douleurs musculaires du Retrovir®, les neuropathies périphériques du Zérit®, et ces troubles inquiétants du métabolisme des graisses (lipotrophie et lipodystrophie) dont on ne sait pas encore tout à fait qui accuser. Il y a aussi, maintenant, de plus en plus nombreux, ces malades «qui échappent». Leur charge virale augmente à mesure que le virus mute et développe des résistances aux traitements, tandis que leur taux de CD4 baisse, affaiblissant leur immunité.

On estime à 5000 en France le nombre de séropositifs en échec thérapeutique, dont les hôpitaux à nouveau se remplissent. Ils ont épuisé toutes les molécules disponibles ; ils attendent que la maladie vienne les prendre. Paradoxe – mais cela fait longtemps que cela ne nous étonne plus – au même moment, de nombreuses molécules, prêtes, finalisées, dorment dans les laboratoires, ou traînent leur dossier d'homologation comme un boulet : c'est le cas de l'IL2, de l'Abacavir®, de l'Amprénavir®, du FTC, du FddA, de l'Adefovir, du PMPA, du Tipranavir, de l'ABT 378, de la Remune, de l'anticyclophiline A de Rhône-Poulenc, ainsi que de la nouvelle antiprotéase de BMS. Ces derniers mois, plus d'une fois la situation s'est résumée à cette ligne de partage : d'un côté, le malade en danger de mort, et de l'autre, des laboratoires qui lambinent, inconscients ou indifférents. Comment se fait-il, comme le rappelle justement l'association Actions-Traitements, que les personnes en échappement ne puissent plus bénéficier de l'accès précoce à un médicament dans le cadre de l'octroi compassionnel ? Comment certains laboratoires peuvent-ils justifier la négligence avec laquelle ils constituent leur dossier de demande d'AMM auprès de l'Agence du

Médicament ? De quel droit d'autres abandonnent-ils la commercialisation d'une molécule sous prétexte qu'elle ne rapportera pas assez (voir Rhône-Poulenc et son anticyclophiline A) ?!

Mais l'échappement pose d'autres questions. La manière, par exemple, dont sont profilées les molécules : quand donc les laboratoires incluront-ils dans les essais cliniques de leurs nouvelles molécules des personnes lourdement pré-traitées ?! L'Agence du Médicament anticipe-t-elle l'arrivée des nouvelles molécules, ou se contente-t-elle de les attendre et parfois de les bloquer ? Et puis il y a «ce qui se dit» : il faut voir avec quelle facilité le discours dominant décrète que le VIH, c'est fini. Le sida serait, par exemple, devenu une maladie chronique, ce qui est faux, le propre d'une maladie chronique étant d'apparaître et d'être soignée seulement par épisode. Autre poncif, le sida ne tuerait plus, ce qui est tout aussi faux : il suffit de consulter les données épidémiologiques. Bref, médias et institutions s'accordent à nous reléguer dans le placard des maladies bénignes ; jusqu'à Joël Ménard, Directeur Général de la Santé, qui projette visiblement, à plus ou moins long terme, de réduire en effectif la division Sida.

Ce retour au silence que nous dénoncions en décembre a pris ces derniers mois des proportions monstrueuses, qui se cristallisent autour du cas des personnes en échappement, nombreuses dans notre entourage.

Act Up-Paris, comme de nombreuses autres associations, est déterminé à faire quelque chose pour eux.

► Viramune®, des intolérances mortelles.

On sait que le traitement par la névirapine doit être interrompu en cas de perturbation modérée à sévère des paramètres fonctionnels hépatiques, ainsi qu'en cas d'éruption cutanée sévère ou s'accompagnant des signes généraux du syndrome de Stevens Johnson. Mais depuis la mise sur le marché du produit, plusieurs cas de réactions cutanées graves (syndrome de Stevens Johnson et syndrome de Lyell) ont été rapportés, de même des manifestations d'hépatotoxicité sévères, menaçant le pronostic vital, y compris des cas d'hépatite fulminante fatale. Pour l'instant nous n'en savons pas plus. Surveillez vos symptômes. Parlez-en à votre médecin.

les médias d'act up-paris

Pour vous informer et lutter efficacement contre le sida, Act Up-Paris a progressivement mis en place une série de médias accessibles à tous. Pour permettre à chacun de puiser aux meilleures sources l'information dont il a besoin. Et parce que plus que jamais, information = pouvoir.

► action, la lettre mensuelle d'Act Up-Paris

Action fait le point sur nos réflexions politiques, nos actions, leurs résultats (disponible par abonnement, 11 numéros par an, 80 F).

► action = vie

Cette publication traite des droits sociaux des personnes atteintes par le VIH. Elle est distribuée dans plus de 120 services hospitaliers à Paris et en Ile de France, sa diffusion s'étend peu à peu aux régions. Elle est également insérée dans Action.

► 3615 ACTUP (1,29 F/mn) et ses rubriques

Info Act Up-Paris, Info sida, Act Up news, opinions publiques, BAL internet, Achetez Act Up, Faire un Don. Les données Info sida concernent la définition de ce syndrome, les traitements disponibles, le dépistage, comment vivre avec le VIH, les relais associatifs, la sexualité, la toxicomanie, etc.

► internet

[http : //www. actupp. org/](http://www.actupp.org/)

Retrouvez protocoles en ligne, mais aussi les communiqués de presse, les infos médicales et sociales, les rendez-vous d'Act Up-Paris.

Sur notre site : <http://www.actupp.org/>

protocoles
est un bulletin édité
par Act Up-Paris.

**Directeur
de la publication**
Philippe Mangeot

**Rédacteur
en chef**
Claire Vannier

Design
Bleu Cobalt

Maquette
Sylvère Beltrando
Didier Billon

**Ont participé
à ce numéro**

Hugues Fischer
Marc Jaffeux
Nicolas Netter
Jean Cazentre
Didier Lestrade
Liza Delaby
Sébastien
Puechbroussoux

Imprimerie
Autographe/Paris

► pif, page des idées folles

La pif est le journal interne d'Act Up-Paris, il a pour but d'améliorer la communication interne.

La pif est ouvert à tous et à toutes.

► les "répi" (réunions publiques d'information)

A Paris, elles ont lieu tous les deux mois depuis deux ans et abordent autant les maladies opportunistes que les traitements antirétroviraux, la nutrition, les essais cliniques, les comptes rendus des principales conférences scientifiques, les droits sociaux etc. Chaque RéPI donne lieu à la publication d'un dossier complet adressé à toute personne qui en fait la demande (contre frais de port, 15 F). Des RéPI sont organisées en province.

► la revue de presse hebdomadaire d'act up-paris

Elle regroupe les principaux articles parus dans la presse française et internationale commentant des actions d'Act Up ou des sujets sur lesquels nous travaillons. Disponible sur demande contre frais de port, 10 F.

► information = pouvoir

Une brochure sur les essais cliniques pour les personnes atteintes par le VIH. Pour mieux comprendre le principe des essais, comment ils sont menés, ce que vous pouvez en attendre, les questions que vous devez vous poser avant d'y participer.

Pour l'obtenir, écrivez à Act Up-Paris, BP 287 75525 Paris cedex 11

► protocoles, bulletin d'information sur les essais cliniques en cours

Protocoles présente une information mise à jour régulièrement sur les essais thérapeutiques, les études physiopathologiques et les études de cohorte menées en France sur l'infection à VIH. Vous y trouverez le **résumé des essais en cours, les conditions d'entrée, ainsi que le commentaire critique** des membres de la commission Traitements & Recherches d'Act Up-Paris. Disponible par **abonnement** (équivalent à la couverture des frais d'envoi) : **50 Francs pour 6 numéros.**

réunion publique d'information

► la 21ème RéPI d'Act Up-Paris a eu pour thème

la co-infection VIH-VHC
Un compte rendu complet sera disponible sur demande.

repères

► essais, les lieux

Nous avons indiqué pour chaque essai les coordonnées de l'investigateur principal. La liste des différents centres qui recrutent à Paris comme en province peut vous être communiquée par téléphone au

01 49 29 04 04,

les lundis et vendredis de 15h00 à 19h00.

► réfléchir

La loi oblige les investigateurs des essais à fournir aux patients une note d'information ainsi qu'un formulaire de consentement éclairé que le patient doit obligatoirement signer avant de participer à un essai. Vous pouvez l'emporter avec vous et prendre le temps qu'il faut pour réfléchir avant de le signer. Il est possible de demander conseil auprès d'un autre médecin, de votre entourage ou d'une association.

► adhésion au traitement

Il est important que vous demandiez à votre médecin quels sont les effets secondaires que vous risquez de ressentir et les contraintes de prise des traitements

proposés dans un essai. En effet - et c'est particulièrement important avec les antiprotéases - 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 d'abord avec votre médecin.

► bilans

Nous vous conseillons de demander systématiquement une photocopie de vos résultats de charge virale et de CD4 à conserver pour garder une trace précise au cas où vous seriez amené à consulter d'autres médecins.

► résultats complets

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

appellations

Les médicaments utilisés dans l'infection à VIH portent souvent plusieurs noms. Trois dénominations sont le plus souvent utilisées au cours du développement du produit, par les médecins, les malades ou encore les médias : l'abréviation de la formule chimique (ex : AZT), la dénomination commune internationale (ex : zidovudine) et le nom commercial (ex : Rétrovir®) qui peut varier d'un pays à l'autre. Dans « protocoles », nous avons choisi le nom le plus couramment utilisé. Pour vous repérer, voici les équivalences pour chacun des antirétroviraux.

Type d'antirétroviral	Abréviation de la formule chimique	Dénomination Commune Internationale	Nom commercial
inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse	AZT	zidovudine	RETROVIR®
	ddl	didanosine	VIDEX®
	ddC	zalcitabine	HIVID®
	d4T	stavudine	ZERIT®
	3TC	lamivudine	EPIVIR®
	1592	abcavir	ZIAGEN®
inhibiteurs de la protéase		saquinavir	INVIRASE®
		ritonavir	NORVIR®
		indinavir	CRIXIVAN®
		nelfinavir	VIRACEPT®
	141 W 94	amprenavir	AGENERASE®
inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse		névirapine	VIRAMUNE®
		delavirdine	RESCRIPTOR®
	DMP 266	efavirenz	SUSTIVA®
	MKC 442	[pas encore]	[pas encore]

trivir [ANRS]

étude des répercussions de trithérapie anti-VIH incluant une antiprotéase, sur le virus de l'hépatite C (VHC).

► à qui s'adresse cet essai?

Cet essai s'adresse aux malades coinfectés par le VIH et le VHC, naïfs de traitement d'antiprotéases à l'entrée dans la cohorte

► commentaire

Le but de cette cohorte est fondamental. En effet, des incertitudes subsistent sur les effets éventuels de la trithérapie anti-VIH, particulièrement des antiprotéases, sur le VHC. Or, nulle preuve tangible ne permet actuellement d'affirmer ou d'infirmer la thèse selon laquelle la restauration du système immunitaire aurait une répercussion sur le virus de l'hépatite C.

► quels sont les critères pour y entrer ?

- Hommes ou femmes âgés de plus de dix huit ans, coinfectés par le VIH et le VHC, naïfs de traitement d'antiprotéases.
- Absence de lésions hépatiques sévères qui nécessiteraient un traitement immédiat.

► quels sont les critères d'évaluation ?

Mise en évidence d'éventuelles modifications des lésions hépatiques à l'entrée et à la sortie de la cohorte.
Quantification par PCR de la virémie VHC et suivi des transaminases.

► quelles analyses seront effectuées ?

Une biopsie du foie avant l'inclusion définitive dans l'essai (ceux chez qui seront décelées des lésions sévères ne seront pas inclus dans la cohorte)
Sur les 250 patient inclus, 50 subiront deux prélèvements d'échantillons durant la biopsie, sous échographie, afin d'effectuer une analyse immunologique et de récupérer les lymphocytes du foie.

Une biopsie, après 12 mois de traitement de trithérapie, en fonction de la réponse immunitaire.

Un comité d'experts se réunira tous les 3 mois, sauf en cas d'événement inattendu provoquant une réunion extraordinaire.

Si l'on constate une aggravation du VHC sous trithérapie, les patients auront accès à un traitement de bithérapie interféron A et ribavirine, pour le moment en ATU (autorisation temporaire d'utilisation). Ces patients resteront intégrés dans la cohorte.

► combien de temps dure cet essai

Suivi de cohorte : 250 personnes.

Début des inclusions : janvier 1999

Situation : essai en démarrage.

Durée de la cohorte : 12 mois.

qui contacter?

► coordinateur clinique de l'essai

Pr Hervé Zylberberg,

Hôpital Necker 75015 Paris

01 44 49 43 32

01 49 29 04 04

LA LIGNE D'INFORMATION D'ACT UP-PARIS SUR LES ESSAIS CLINIQUES
LES LUNDI ET VENDREDI DE 15H00 A 19H00

et toujours...

► narval

Le protocole de l'essai **Narval**, ANRS 088, présenté dans notre n°7, a été depuis modifié. Il s'agissait de comparer l'efficacité d'un traitement antirétroviral, guidé ou non par le RVA (test de résistance phénotypique). Aux deux bras initialement prévus (un bras bénéficiant de tests phénotypiques et un bras n'en bénéficiant pas) a été ajouté un troisième bras, génotypique. Les tests génotypiques établissant les mutations du virus et les tests phénotypiques sa réaction aux traitements, il s'agira de voir lequel de ces deux tests sera le meilleur guide pour un changement de traitement. En cas d'échec thérapeutique au bout de 3 ou 6 mois, les personnes incluses dans le bras génotype se verront proposer un phénotype ; celles incluses dans le bras génotype, un phénotype ; et celles incluses dans le bras ne comportant aucun test de résistance pourront alors bénéficier à la fois des tests de génotype et phénotype.

Lieux de réalisation de l'essai : Avignon, Besançon, Bobigny, Bondy, Bordeaux, Caen, Clamart, Colombes, Créteil, Dijon, Garches, Kremlin-Bicêtre, Limoges, Lyon, Marseille, Montpellier, Montreuil, Nancy, Nantes, Nice, Paris, Reims, Rennes, Rouen, Strasbourg, Toulouse, Tours, Villejuif.

Erratum : le numéro de téléphone du Dr Meynard, investigateur principal, à contacter pour participer à l'essai, est le 01 49 28 24 38.

► ANRS 053B

Une cohorte de patients traités précocement, en primo-infection, dans l'essai ANRS 053, est suivie par l'ANRS. Deux nouveaux essais en découlent et vont permettre le suivi prolongé de l'essai ANRS 053B, afin de savoir si traiter précocement une primo-infection permet d'éliminer le virus à long terme.

► primoféron

Cet essai ANRS 086 traite des patients en primo-infection avec une association de PEG-INTERFERON et une trithérapie antivirale.

Les inclusions n'ont commencé que début janvier 1999. Il y a pour l'instant 2 patients inclus (1 en province et 1 en région parisienne). Les centres disent avoir des problèmes d'inclusion par manque de patients !

Pour ces 2 patients inclus, plusieurs injections de PEG-INTERFERON ont été faites et il n'y a eu aucun problème.

► aproco

La cohorte Aproco a été créée en avril 97 pour suivre plus particulièrement les personnes sous antiprotéase. Une première période d'inclusion a débuté en mai 97 et une deuxième période a commencé à inclure en janvier 98 et continue encore pour une sous-cohorte, Aprovir, qui rajoutera des études virologiques fines (résistances, génotypique et phénotypique). Dans la première période, 657 patients ont été recrutés. Pour la deuxième, 600. Aprovir compte inclure 250 patients prévus et le recrutement devrait être fini dans 2 mois.

Aproco présente l'intérêt de suivre aussi les séropositifs sur les troubles du métabolisme. Ce sujet étant considéré par tous comme important, l'étude comportera 3 questionnaires demandant une participation active des patients eux-mêmes : un dosage pharmacologique est fait et on contrôle le nombre de pilules inutilisées. Toutes les nouvelles antiprotéases en cours de développement sont prises en compte dans les données, ce qui permettra de donner des informations préliminaires sur les effets secondaires de ces molécules.

Tous les patients sont analysés au douzième mois et au vingtième mois : on leur fait un test de morphométrie (plis cutanés) et des prises de sang sont effectuées (on pratique une surcharge de glucose). C'est un interrogatoire clinique assez poussé : on recherche par exemple les antécédents cardio-vasculaires familiaux et la consultation prend une matinée.

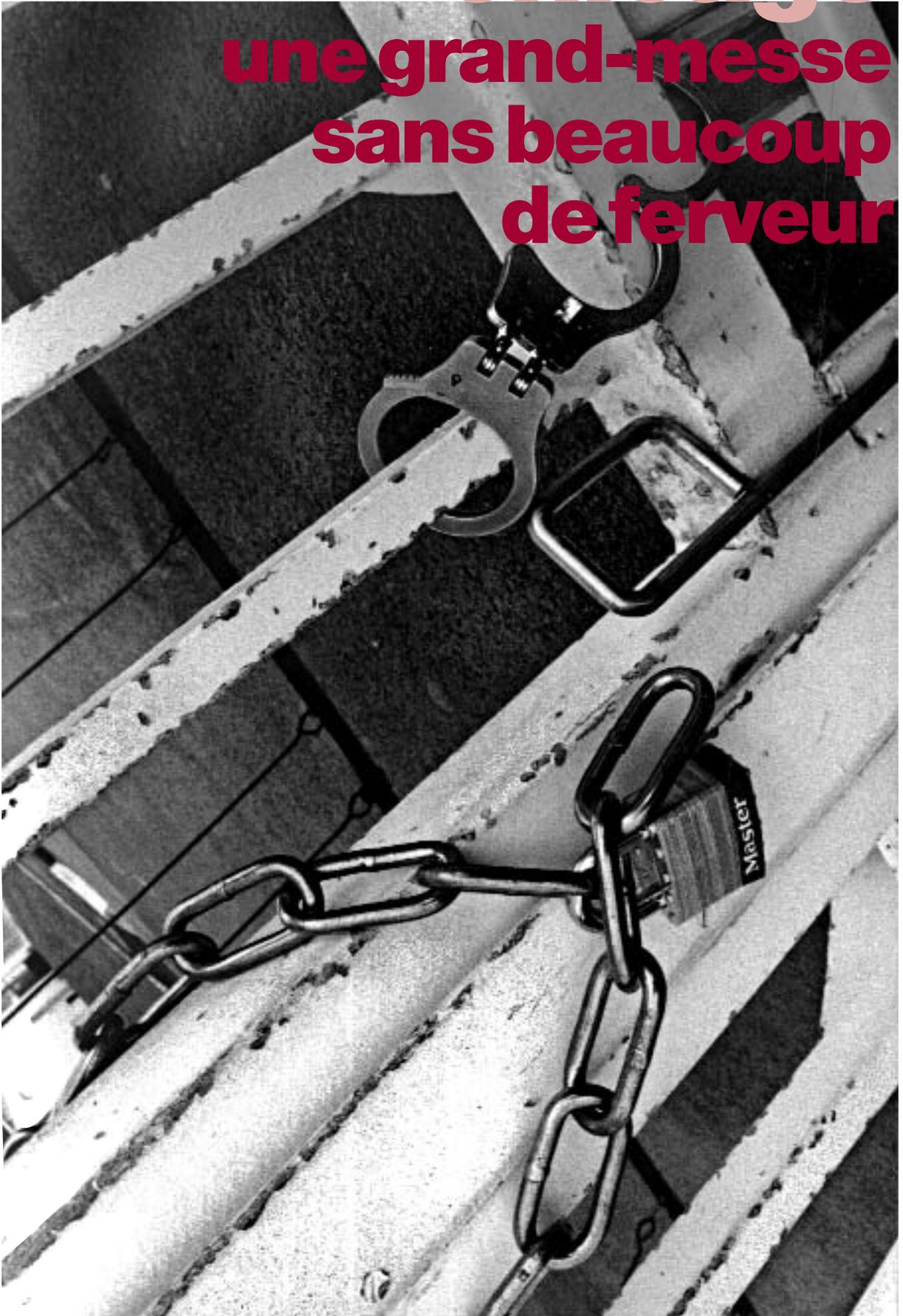
Les premières données seront rendues à l'automne 99. En ce qui concerne le rendu des résultats personnels, les patients y ont accès dès la visite suivante. Mais les investisseurs de la cohorte n'ont pas jugé faisable de pratiquer des scanners à tous (pour vérifier plus scientifiquement la répartition de la masse grasseuse) car le nombre de sujets de la cohorte est assez considérable (1200 patients).

En ce qui concerne les données épidémiologiques, la répartition entre les deux périodes d'inclusion est assez homogène. Les hommes sont représentés à hauteur de 70% de la cohorte. L'âge moyen est de 37 ans. On remarque que le Crixivan était l'antiprotéase la plus utilisée dans la première période (53%) ; alors que dans la seconde, c'est le Nelfinavir qui est en tête (55%), ce qui atteste de l'évolution des prescriptions. De même, la combinaison la plus utilisée en première période était Crixivan+Zérit+Epivir (20%) tandis que pour la seconde, c'est Nelfinavir+Zérit+Epivir (19%).

L'information majeure concerne la compliance. On remarque que 23% des patients ne sont pas compliants avec les antiprotéases. Un patient sur quatre ne parvient pas à adhérer complètement à leur régime thérapeutique. Les principaux effets secondaires ont été présentés à Chicago, avec un questionnaire rempli par les patients et les cliniciens. Il y a eu 18 décès au total mais la moitié ne sont pas dus au VIH (hépatite, etc.). On remarque que les co-infectés VIH/VHC ont six fois plus de troubles hépatiques que les autres. Cette étude pourrait inciter à une plus grande vigilance pour les co-infectés avant initiation du traitement. Enfin, les investigateurs d'Aproco notent un fort sous-dépistage du VHC (30%). Cela veut dire que parmi les patients sous antiprotéase, nécessitant donc un suivi digne de ce nom, près du tiers n'ont pas fait leur test sur l'hépatite C. Il est donc urgent que les séropositifs insistent auprès de leurs médecins pour avoir accès à ce test, qui pourrait influencer grandement leur suivi médical.

chicago

**une grand-messe
sans beaucoup
de ferveur**





un congrès en demi-teinte

Du 31 janvier au 4 février 1999 se déroulait à Chicago la VIème conférence sur les rétrovirus et les infections opportunistes. Ni propos retentissants, ni prises de position hasardeuses, signe de respect et d'humilité, de mise à l'heure actuelle face à l'épidémie et à sa complexité. C'est l'ère de la maturité. Veillons cependant à ce qu'elle n'engendre pas une démobilisation de la communauté scientifique.

Partis comme toujours avec de grandes espérances, nous sommes revenus avec un bilan contrasté, quoique assez fourni. Lors de la conférence ont été présentées de nouvelles et nombreuses molécules antivirales et de nouvelles pistes thérapeutiques intéressantes, notamment sur le plan immunologique. L'efficacité des molécules récentes et de leurs associations a été confirmée. Enfin, au plan épidémiologique, le succès des multithérapies est patent. Mais de nombreux problèmes persistent : l'épidémie continue à progresser, et, de nombreuses personnes sont maintenant contaminées d'emblée par des souches mutantes du virus, du fait de l'apparition de résistances du virus aux médicaments. Cette situation nouvelle est très préoccupante et complique les stratégies thérapeutiques. Le bilan concernant les lipodystrophies est également très maigre, tout comme celui sur la progression vers un vaccin à cause de la grande variabilité du virus.

► des essais transformés

Quelques molécules parmi celles apparues ces dernières années ont franchi la barre de l'industrialisation. De nombreuses études concomitantes, dont voici quelques morceaux choisis, ont cherché à valider leurs effets antiviraux, seules ou en association avec d'autres, et en fonction de groupes de patients divers.

Les thérapies antirétrovirales hautement actives (HAART) contenant une antiprotéase, sont d'une manière générale plus efficaces que les traitements antiviraux simples. De plus, l'équipe belge de l'essai MIRO constate qu'un allègement du traitement par simple suppression de l'antiprotéase augmente le risque de voir remonter la charge virale au dessus de 400 copies/ml (59% dans le bras sans inhibiteur de la protéase (IP) contre 17%).

L'association en quadruple thérapie de saquinavir-Soft Gelatine Capsules (Fortovase®) et nelfinavir (Viracept®) avec 2 inhibiteurs nucléosidiques de la reverse transcriptase (INTI) bénéficie aux patients prétraités qui sont en échappement ainsi qu'à ceux ayant une charge virale élevée, d'après l'étude du Spice Study Group à Londres. On peut ajouter que l'efficacité d'un traitement croît en général avec le nombre de molécules administrées.

L'association indinavir (Crixivan®) 800mg bid/ritonavir (Norvir®) 200 ou 400mg tolérerait selon Merck une prise biquotidienne, indépendante du type d'aliments ingérés au cours du repas. De même, une étude de K.Squires démontre une bonne biodisponibilité sur 12 heures en cas d'association IDV 1200mg/NFV 1250mg.



L'abacavir (Ziagen®) et l'éfavirenz (Sustiva®) sont confirmées comme étant des molécules aux effets inhibiteurs soutenus, et peuvent être administrées à long terme avec ou sans IP.

L'essai Virgo de F. Raffi propose un traitement simple et efficace, névirapine/d4T/ddI, permettant de commencer une thérapie antirétrovirale en réservant les IP. Ceci est en outre confirmé par l'étude Atlantic menée en France par C.

Katlama. L'équipe de F. Raffi à Nantes semble valider l'efficacité à long terme de la substitution des IP par un inhibiteur non nucléosidique de la reverse transcriptase (NNRTI, par ex. Sustiva® ou Viramune®) pour des patients ayant une charge virale indétectable sous IP, mais désirant changer pour des raisons de confort.

La délavirdine augmente la pharmacocinétique de ritonavir saquinavir et nelfinavir. Ces synergies prouvent la complexité des interactions entre médicaments et ouvrent la voie à de nouvelles associations.

L'adéfovir dipivoxy (Preveon®) est bien toléré chez des patients ayant un lourd passé thérapeutique, selon des résultats du laboratoire Gilead Sci. Inc. ne portant toutefois pas sur leur efficacité.

L'amprénavir (Agenerase®) peut s'associer efficacement avec d'autres agents antirétroviraux.

► une nouvelle moisson de molécules

Voici les noms des molécules qui nous ont été présentées, pour la première fois pour certaines d'entre elles, lors de la conférence. Avec elles, les laboratoires essaient évidemment de déjouer les résistances existantes. Il va de soi que la plupart de ces futurs médicaments est encore à un stade d'étude préliminaire.

- Inhibiteurs nucléosidiques de la reverse transcriptase (INTI) : FTC (Triangle Ph.), Lodenosine ou f-ddA, Phosphazid (un AZT hautement amélioré), BCH10652 (BioChem Pharma).

- Inhibiteurs non nucléosidiques de la reverse transcriptase (INNTI) : AG1549 (Agouron Ph.), DMP961 (DuPont Pharma), DMP963 (DuPont Pharma), GW867 (Glaxo Wellcome), Calanolide A et B (Sarawak MediChem Ph.).

Inhibiteurs de la protéase : AG1776 (Agouron Ph.), ABT378 (Abbott Lab.), BMS232632 (Bristol-Myers Squibb Ph.).

► à la recherche de nouvelles pistes

Les stratégies thérapeutiques s'enrichissent aussi de nouveaux points d'attaque du virus.

- Le ribozyme anti-VIH est une enzyme cellulaire chargée de couper un ARN selon une séquence spécifique. Ce ribozyme est dirigé contre la séquence tat de l'ARN viral.

- L'entrée ou la fusion du VIH est inhibée par de nouvelles molécules telles que AR177 (Aronex Ph.), AMD3100 (AnorMED), T140, T20 (Trimeris), FP21399 (Lexigen Ph.), Met-SDF1, PRO542 (Progenics Ph.), ce qui nous donne un nouveau point d'attaque contre le virus et multiplie les chances de bloquer son développement.

- Le glissement du ribosome lors de la traduction du gène gag-pol, mécanisme indispensable à leur expression puisque les deux gènes se recouvrent en partie (c'est-à-dire ont une petite partie en commun), est visé par un anti-

biotique, la sparsomycine.

- Les protéines indispensables à l'assemblage et la libération du virus sont inactivées par un autre antibiotique, la tricitabine.

L'intégration de l'ADN proviral semble plus délicate à prévenir, notamment à cause de la précision des moyens techniques à mettre en œuvre.

- On sait qu'une des spécificités du VIH est de pouvoir s'intégrer dans le génôme de la cellule cible et donc de se cacher pendant une période plus ou moins longue, ceci compliquant les stratégies visant à l'éradiquer. On tente désormais d'induire l'expression de ces virus latents grâce aux médiateurs du système immunitaire qui contrôlent son développement. L'interleukine-2 dont nous parlons déjà depuis quelques années, est utilisée à ces fins, seule (une étude du NIAID associant IL-2 et HAART montre que le réservoir de cellules infectées latentes diminue fortement) ou en association avec l'anticorps monoclonal anti-CD3 OKT3 notamment (cette combinaison induit l'expression des virus mais se révèle assez toxique, avec de nombreux effets secondaires).

L'hydroxyurée a les mêmes effets, comme le prouvent les résultats de F. Lori à l'université de Georgetown (DC), avec en outre la capacité de restaurer la réponse spécifique des lymphocytes pour la moitié des patients.

- De nombreux travaux ont en effet observé que la réponse spécifique des lymphocytes –qui est la capacité du système immunitaire à reconnaître le VIH et à s'en défendre– n'était pas restaurée par les HAART. Il semble que l'on puisse désormais la retrouver en combinant une immunothérapie par virus inactivé avec un traitement médicamenteux. En effet, l'équipe de Remune 816 Study dirigée par F. Valentine au New York Univ. Medical Center le prouve et obtient des résultats très encourageants puisque 87% des patients recevant HAART et Immunogen ont une charge virale <1 copie/ml après 32 semaines de traitement, contre seulement 50% dans l'autre bras. D'autres médiateurs immunitaires ont les mêmes facultés, tels que INFb et Rantes, utilisés par une équipe de la Pitié-Salpêtrière menée par F. Hadida, ces derniers soulignent la possibilité de nouvelles approches thérapeutiques sur le plan immunologique.

- L'équipe de C. Amiel de l'Institut Pasteur à Lille, prouve que la cytokine IL-16 inhibe in vitro la réplication de l'ARN viral et de plus, qu'elle est présente à des taux normaux ou forts chez les non-progresseurs à long terme, jusqu'au déclenchement de la maladie. Ces arguments laissent envisager une utilisation thérapeutique future en combinaison avec une thérapie antivirale classique.

- Concernant la réponse spécifique lymphocytaire, deux études démontrent, quoique sur un nombre limité de patients, qu'une thérapie antivirale intermittente et contrôlée médicalement pourrait induire le contrôle de l'infection par le système immunitaire et cela, même après l'arrêt du traitement, mettant les individus concernés dans une situation semblable aux non-progresseurs à long terme. Les traitements en question sont tous les deux très différents : Ritonavir/AZT/3TC pour l'étude de G.M. Ortiz à New York et HU/ddI/PMPA pour l'équipe de J. Lisziewicz et F. Lori à Washington.

► les lipodystrophies sous le feu des projecteurs

Parmi les effets secondaires des HAART, les complications métaboliques avaient une place de choix au programme de la conférence. Une session très attendue et très suivie a eu lieu le premier après-midi. C'était malheureusement le seul point pour lequel il y avait lieu de se réjouir, car les intervenants s'y sont bornés à faire un état des lieux, sans vouloir se risquer trop sur un sujet, il est vrai, complexe et mal connu. Il est tout de même agaçant d'avoir l'impression, d'une part, que les malades en savent plus sur le sujet que les intervenants et d'autre part, qu'il n'y a pas d'urgence en la matière alors que certains troubles semblent être irréversibles.

Les posters ont toutefois été un peu plus riches en informations.

Il semble se dégager que les IP entraîneraient des dyslipémies de manière plus fréquente que les INNTI et plus encore que les INTI et qu'elles jouent un rôle important dans l'apparition de la résistance à l'insuline observée chez un grand nombre de patients.

La lipoatrophie est reliée de plus en plus fortement aux traitements par certains NRTI (d4T pour Th. Saint-Marc à l'Hôpital E. Herriot de Lyon ou 3TC et d4T pour C.

Gervasoni à Milan) tandis que les causes de l'obésité tronculaire ne sont clairement attribuées ni aux IP ni aux INNTI ou INTI. La plupart de ces altérations prendrait place de manière progressive et peut être traitée par substitution de l'IP (par nelfinavir, névirapine ou éfavirenz par exemple), régimes et exercice (pour les syndromes légers), traitements médicamenteux ou hormonaux (des études américaines ont utilisé avec succès l'hormone de croissance et la testostérone) avec des résultats encourageants, sauf dans le cas de la lipoatrophie.

► transmission materno-fœtale

La transmission du VIH entre la mère et l'enfant préoccupe encore beaucoup la communauté scientifique, entre autre parce que les cas de transmission verticale de souches mutantes du virus se multiplient et compliquent les stratégies thérapeutiques du nourrisson.

De nombreuses études se sont intéressées au taux de transmission, que l'on souhaite le plus faible possible, tout en évitant des effets indésirables sur la mère et sur le développement du fœtus. On connaît bien maintenant les traitements par AZT pendant les dernières semaines de grossesse puis encore pour quelque temps chez le nouveau-né, qui ramènent la transmission aux environs de 6%. Une avancée a été effectuée par S. Blanche de l'hôpital Necker à Paris, qui a administré une bithérapie AZT/3TC, et fait baisser ce taux à 2,6%. Reste que 2 bébés sur 200 sont décédés de manière un peu suspecte, ce qui amène les investigateurs à être prudents quant à la réelle efficacité de leur traitement.

Une étude de A. Morris au Baystate Medical Center, Springfield MA, a observé 89 grossesses de femmes séropositives sous traitement antirétroviral contenant une IP (nelfinavir, saquinavir, indinavir ou ritonavir) et rapporte une bonne tolérance, autant pour la mère que pour l'enfant, ainsi qu'une absence de transmission du virus.

Une autre étude, menée en Côte d'Ivoire et au Burkina Faso par F. Dabis de l'unité 330 de l'Inserm, prouve l'efficacité à 6 mois d'un traitement court d'une durée de 8 jours par AZT (il n'y a que dans les pays en voie de développement où l'on propose encore des protocoles contre placebo) au moment de l'accouchement chez une population pratiquant l'allaitement du nouveau-né. Les résultats montrent une baisse de 31% de la transmission (17,8% contre 25,8%). C'est sans doute une piètre consolation face à l'étendue de l'épidémie en Afrique mais cette étude tient compte des réalités économiques et sociales de ses habitants, relayées par le cynisme des industries pharmaceutiques occidentales et l'immobilisme des gouvernements.

► ne pas relâcher la pression

Les données épidémiologiques globales semblent rassurantes si l'on n'y jette qu'un coup d'œil rapide : les cas de Sida déclarés, les maladies opportunistes et le nombre de décès décroissent toujours chez les personnes qui suivent une thérapie antirétrovirale. C'est justement le piège dans lequel il ne faut pas tomber. En effet, on observe de plus en plus l'apparition de nombreuses résistances aux médicaments non seulement chez les personnes traitées, mais également chez les sujets primo-infectés.

La lutte contre le VIH doit donc s'intensifier. Il faut favoriser un dépistage toujours plus large, car nombreux sont ceux qui ignorent leur statut sérologique, proposer une prise en charge précoce et appropriée des malades (par des tests phénotypiques et génotypiques –pour lesquels bien peu de résultats ont été présentés–, ainsi que des mesures de la charge virale ultrasensibles <50 copies/ml) de manière à leur assurer une qualité de vie optimale. Il est également nécessaire de veiller à la compliance dont l'absence est fréquemment un facteur d'apparition des résistances, par des mesures plasmatiques du taux de médicaments la charge virale n'étant pas un assez bon témoin de l'adhésion, et des traitements mieux adaptés. Il faut en effet savoir qu'une adhésion au traitement supérieur à 95% est généralement associée au succès thérapeutique.

Les pratiques sexuelles à risques sont à éviter à tout prix, car, on ne le rappellera jamais assez, une personne infectée est et reste toujours contaminante. Même quand la charge virale est indétectable et que le taux de virus dans le liquide séminal suit une évolution similaire, on ne doit pas oublier que la réplication du virus continue dans les cellules infectées, ou y demeure latente.



résistances tests en attente





inertie des autorités sanitaires

La survenue de résistance du VIH aux traitements est synonyme d'échec thérapeutique, aggravée par l'importance des résistances croisées entre les antiviraux. Les tests de résistance génotypiques et phénotypiques améliorent la pratique clinique en optimisant la puissance antivirale de la combinaison thérapeutique suivie par un patient : ils permettent la mise en évidence des résistances du VIH à tel ou tel antiviral, afin de choisir ceux qui doivent être utilisés. Ces tests sont de deux sortes, les génotypiques et les phénotypiques : les premiers déterminent les mutations dont le virus est porteur ; les seconds analysent sa capacité à résister aux traitements.

Dans quatre cas de figure, le recours à un test génotypique s'impose, afin d'établir le profil de résistance et d'adapter la thérapie en conséquence : la transmission materno-foetale, les accidents d'exposition, la primo-infection, et l'épidémiologie.

L'utilisation de tests de résistance phénotypiques s'impose au fur et à mesure que s'étoffe le profil de résistance du virus (les mutations génétiques qui confèrent une résistance), car les génotests sont alors de moins en moins instructifs sur les stratégies à suivre : **ils sont donc essentiels dans les cas d'échappement viral à un traitement**, afin d'éviter un nouvel échec dû aux résistances croisées, ainsi que pour les séropositifs nouvellement contaminés, afin de savoir s'ils sont infectés par un virus résistant. Plusieurs laboratoires ont développé des tests de résistance. La société Virco commercialise les tests génotypiques Vircogene® et le test phénotypique Antivirogramme® ; la société Visible Genetic, le test génotypique Actgène®, la société ABI un autre test génotypique, et la société Murex le test Lipa®.

Mais **en raison du manque de moyens financiers, l'accès à ces tests est fortement restreint**. Seuls quelques patients y ont accès lorsque des budgets de recherche sont utilisés pour leur achat. Un accès égal des séropositifs aux tests de résistance nécessite l'engagement financier de l'Etat. Or celui-ci le refuse, aux dépens de leur santé et de leur vie. L'utilisation de ces tests pour limiter les échecs thérapeutiques est d'autant plus urgente que **les phénomènes de résistance vont grandissants**. Ainsi, les contaminations par des virus résistants sont nombreuses et croissantes (Dr Yerli,

Genève). Par ailleurs, au moins 40% des patients ont déjà eu un échappement viral à leur première trithérapie (Dr Kazatchkine, Paris), faisant craindre, en raison de la succession de traitements inefficaces, une généralisation des mégathérapies alors que déjà plus de 10% des patients prennent plus de trois antirétroviraux (Direction des Hôpitaux). Les contraintes, la lourdeur et la toxicité de ces thérapies, altèrent rapidement les bénéfices thérapeutiques obtenus par les séropositifs qui suivent ces traitements.

De nombreux essais ont mis en évidence, rétrospectivement, la corrélation entre la présence de virus résistant lors de l'initiation d'un traitement et l'échec à ce traitement (études BVI 22, CNAAB 3008). Deux autres essais prospectifs (Viradapt, France et GART, USA), présentés à la dernière conférence de Chicago, ont conclu que l'utilisation d'un test de résistance pour guide du choix des antiviraux apporte un bénéfice thérapeutique important (la diminution de la charge virale est plus forte lorsque ces tests sont utilisés).

Mais l'Etat refuse l'accès aux tests de résistances. Lors d'une réunion au secrétariat d'Etat à la santé, le 5 mars, François Bourdillon, chef de la section sida à la Direction des Hôpitaux, a réitéré son refus de favoriser un accès immédiat aux tests de résistances. Les autorités sanitaires ont choisi l'attentisme, alors que ces tests sont nécessaires au suivi des patients. **Depuis que des essais ont montré leur intérêt thérapeutique, le refus de financer les tests de résistance n'est plus justifiable**. En 1996, le gouvernement de l'époque avait su réagir et débloquer des fonds pour mettre à disposition les antiprotéases. L'accès rapide à ces médicaments avait permis de sauver des vies et d'éviter de nombreuses hospitalisations. C'est au gouvernement actuel de donner un signe fort de son intérêt pour les malades du sida en dégageant dès maintenant les crédits nécessaires à la mise à disposition des tests de résistance.

restauration immunitaire état des lieux



La RéPI du 17 février 1999 était consacrée à la restauration immunitaire. Nos invités, les professeurs Yves LEVI et Daniel VITTECOQ, nous ont éclairés sur ce sujet très en pointe et parfois un peu ardu.

Voici, en substance, ce qui s'y est dit.

Le VIH, chez une personne infectée, contamine les cellules du système immunitaire. Parmi celles-ci, les lymphocytes T CD4+ (en raccourci, les T4), capables de reconnaître spécifiquement diverses infections, forment ce que l'on appelle des répertoires, c'est à dire des ensembles de cellules spécialisées dans la reconnaissance d'un type précis d'agents infectieux. Ce sont les lymphocytes T CD4+ capables de reconnaître le VIH qui, s'attaquant courageusement au virus, sont les premiers infectés et donc les premiers détruits. Ainsi, **l'immunité compétente pour détruire le VIH est la première à être atteinte par l'infection, le premier répertoire à disparaître** et ceci très tôt après la contamination. Il va de soi que le virus dès lors, va poursuivre l'infection en rencontrant de moins en moins d'obstacles et toucher de plus en plus de cellules T CD4+. Ainsi, plus une personne avance dans la maladie sans être capable de lui résister, plus ses répertoires disparaissent. C'est pourquoi, les personnes atteintes au début de l'épidémie, où l'on avait peu, ou pas, de médicaments pour lutter contre le VIH, se voyaient progressivement

exposées à toutes sortes de maladies dites opportunistes, c'est à dire des infections auxquelles leur système immunitaire était progressivement incapable de réagir.

Avec l'apparition de médicaments de plus en plus nombreux et efficaces pour lutter contre le virus, on a progressivement limité sa prolifération, et actuellement, une bonne trithérapie permet de stopper peu ou prou sa progression, permettant ainsi au système immunitaire de reconstituer ses forces et donc ses répertoires. Mais pas totalement, et pas très rapidement. En effet, il apparaît au travers des études menées depuis que l'on dispose de ces traitements que **le répertoire spécifique au VIH ne se reconstitue pas. C'est pourquoi, les immunologistes recherchent activement un moyen thérapeutique de le rétablir** en même temps que de reconstituer les autres répertoires détruits chez les personnes les plus atteintes. C'est ce que l'on appelle la restauration immunitaire.

► vers un système immunitaire efficace

La recherche médicale s'est penchée depuis le début de l'épidémie sur **deux pistes, autres que la découverte de molécules capables de lutter directement contre le VIH** qui, aujourd'hui, sont à la base des principes de la restauration immunitaire :

- **l'étude de ce qui se passe chez les personnes dites « non progressseurs à long terme »**, c'est à dire chez ceux qui, bien qu'ils soient infectés au même titre que



les autres personnes atteintes, voient leur infection contenue et, semble-t-il, maîtrisée,

- **l'étude de médicaments capables de stimuler efficacement le système immunitaire**, voire de le renforcer, plutôt que de lutter contre le virus (voir « Les interleukines » dans Protocoles n°4).

Dans un contexte où il apparaît que les traitements contre le VIH sont incapables d'aboutir à une éradication du virus, il semble clair que **seul le système immunitaire, si on l'aide, peut venir à bout de l'infection**. C'est d'ailleurs de cette manière que l'on soigne la plupart des maladies infectieuses : les traitements ne sont là que pour permettre au système immunitaire de ne pas être débordé et finalement c'est toujours lui qui achève le travail. C'est particulièrement vrai pour certaines maladies virales - et pour le VIH en particulier -, pour lesquelles, si l'on considère que le virus qui a infecté une personne sera probablement toujours présent chez elle de façon plus ou moins latente, la seule façon de se préserver d'une évolution vers la maladie est de compter sur un système immunitaire efficace, comme c'est le cas chez les personnes non progresseurs à long terme.

► l'interleukine 2

De tous les essais cliniques menés pour mettre en évidence un traitement immuno-stimulant efficace, il ressort que l'interleukine 2 est la molécule la plus intéressante. En effet, c'est un agent de communication entre lymphocytes qui produit précisément l'effet le plus utile : stimuler la réplication des lymphocytes T CD4+ d'une part, et stimuler la production de nouveaux lymphocytes du même type d'autre part, et à plus long terme. C'est donc un résultat tout à fait intéressant mais il ne faut pas perdre de vue que **cela ne marche vraiment que si la prolifération du VIH est maîtrisée**, c'est à dire si l'utilisation de l'interleukine 2 accompagne une thérapie antivirale qui marche car, comme l'ont montré des essais de thérapies à l'interleukine 2 au début de l'épidémie, stimuler des T4 infectés au milieu d'une charge virale forte ne conduit qu'à favoriser encore la réplication virale. Par ailleurs, une étude toute récente, présentée à la dernière conférence de Chicago, a montré que la création de cellules souches de T4 tout neufs dans la moelle osseuse (d'où sont issues toutes les cellules sanguines) est freinée par la présence du VIH. Les diverses études cliniques réalisées avec l'interleukine 2 ont montré qu'on pouvait reconstituer une immunité à peu près normale chez une personne infectée. **Ce traitement permet une reconstitution du stock de lymphocytes T CD4+ et par-là même, des différents répertoires**. Mais il a aussi été montré qu'on ne reconstitue pas l'immunité spécifique au VIH. A ce stade des connaissances, le nouveau défi des chercheurs est de permettre cette reconstitution. Les pistes qu'ils explorent pour ce faire ne manquent pas. Il s'agit pour l'essentiel de techniques qui s'inspirent de la méthode de fonctionnement des vaccins : on recherche le produit proche de la structure

du VIH que l'on peut inoculer à un patient de telle sorte que son système immunitaire réagisse en fabriquant des T4 capables de le reconnaître et de le neutraliser. On aura ainsi reconstitué un répertoire anti-VIH. Ces études sont encore au **stade expérimental**. La dernière conférence sur les rétrovirus à Chicago a apporté son lot de publications fort intéressantes sur ce sujet. Une substance immunogène, REMUNE, sorte d'extrait de virus désactivé, fait partie des candidats les plus prometteurs à cette fonction. Mais il reste encore beaucoup à faire pour passer à un stade où ces traitements feront partie du domaine du quotidien de tous les malades.

► effets indésirables

L'utilisation de l'interleukine 2 est en passe de devenir un standard de la pratique clinique : nous attendons pour cette année son ATU pour le traitement de l'infection à VIH à l'Agence du Médicament. Pour autant, ce n'est pas un traitement anodin : de nombreux effets secondaires rendent tout de même son utilisation délicate chez la plupart des personnes qui l'utilisent. Nous en avons fait état en commentant les divers essais utilisant l'interleukine 2 dans ces colonnes (ANRS079 dans Protocoles n°2, ILSTIM dans Protocoles n°3, « l'IL2 tient ses promesses » dans Protocoles n°6). C'est, semble-t-il, l'un des éléments les plus déterminants à l'Agence du Médicament pour formuler correctement une autorisation d'utilisation. Et puis il reste le problème de la restauration de l'immunité spécifique au VIH. Les chercheurs travaillent activement à un moyen efficace d'y parvenir. Soyez certains que nous suivons ces travaux avec tout l'intérêt qu'ils méritent. Nous espérons organiser bientôt une nouvelle RéPI sur les restaurations immunitaires, en compagnie du professeur Yves LEVI qui nous a tant passionnés en nous faisant partager l'objet de ses recherches, pour comprendre comment ces thérapies, qui font parfois figure de science-fiction, peuvent aboutir au contrôle du virus par notre système immunitaire.

dosages plasmatiques

De plus en plus au coeur de l'actualité scientifique, les dosages plasmatiques ont montré leur intérêt dans la décision thérapeutique. Ce dossier a été présenté en première partie de la 21^{ème} RéPI le 14 avril dernier.

C'est à l'occasion de l'essai Trilège que l'on a pu constater une grande variation, d'un malade à l'autre, des quantités de médicament effectivement présentes dans le sang, alors que les doses absorbées sont les mêmes. **Ces variations, allant de 1 à 6**, ont pu être établies grâce au dosage plasmatique, qui consiste en une série de prélèvements sanguins (pour certaines antiprotéases, un prélèvement sanguin juste avant la prise du médicament et un second, trois heures plus tard). **Aujourd'hui, cette évaluation est pratiquée seulement dans le cadre des pharmacies hospitalières de l'AP-HP**, sous la surveillance d'un pharmacologue clinique. Mais le dosage plasmatique devrait connaître un rapide développement, dans la mesure où a été démontrée la corrélation entre les concentrations d'un médicament dans le plasma d'un patient et l'efficacité de ce médicament ou sa tolérance ; le Rapport du Groupe d'experts sur la prise en charge des personnes atteintes d'infection par le VIH publiera d'ailleurs des recommandations précises à ce sujet dès le mois de juin.

► à quel moment les demander ?

D'ores et déjà, on peut citer quatre cas de figure à propos desquels ce dosage s'impose :

- **En cas de remontée de la charge virale**, un dosage plasmatique permet d'établir si l'échappement n'est pas simplement dû à un dosage trop faible du médicament. Aussi, avant d'abandonner un traitement supposé inefficace, avant même de recourir à un test de résistance, il vérifiera simplement si le dosage standard correspond à ce dont le malade a véritablement besoin ; augmenter alors le nombre de prises (ou le dosage du médicament) permettra ainsi de sauver une molécule parmi un arsenal relativement limité. Le dosage peut aussi indiquer si le malade prend régulièrement ses traitements, et, en cas d'échappement, lui permettre d'en comprendre l'origine.

- **En cas d'intolérance aux traitements**, un dosage plasmatique établira si les effets indésirables sont, oui ou non, imputables à une trop forte concentration du médicament dans le sang, c'est à dire à une concentration supérieure à la concentration efficace du médicament. Dans ce cas, on pourra baisser

les doses sans crainte, et peut-être éliminer les effets secondaires (nausées, diarrhées, neuropathies périphériques).

- **En cas d'interactions médicamenteuses**, de manière à établir la posologie d'un médicament en fonction de ses interactions possibles avec un autre. On sait, par exemple, que le Norvir® inhibe le cytochrome P450 et empêche ainsi le foie d'éliminer ou de métaboliser trop rapidement les autres antiprotéases qui lui sont associées, ce qui les rend plus efficaces. Ainsi, en association avec le Norvir®, les concentrations de l'Invirase® se trouvent démultipliées ; de même avec le Crixivan®, ou (à l'étude en ce moment) avec le Viracept®. Le dosage plasmatique permettra d'harmoniser de nombreux autres mariages de molécules, comme celle de la méthadone avec les antiprotéases.

- Enfin, **en cas d'absence de forme galénique adaptée à la pédiatrie**, le dosage permet d'adapter les doses des médicaments aux besoins réels de l'enfant.

► le doigté de l'interprète

Il n'y a pourtant pas de règle qui permette de tirer des conclusions à partir des résultats du dosage plasmatique. Comme, le rappelle le Dr Gilles Peytavin (pharmacologue clinique à Bichat, qui a élaboré un véritable « mode d'emploi » du Norvir®), tout est affaire d'interprétation, de rapprochement avec d'autres données (charge virale, immunité, historique des traitements, etc.). En effet, **l'essentiel est de réussir, dans l'interprétation d'un dosage, à corrélérer les concentrations plasmatiques à l'état du malade**. L'exemple du Sustiva® démontre la complexité du problème. Le RCP américain, rappelle le Dr Peytavin, établit en effet que **le Sustiva® auto-induit son métabolisme**, ce qui veut dire qu'au début du traitement, son action est beaucoup plus forte qu'elle ne le sera par la suite, les enzymes du foie n'ayant pas encore appris à métaboliser cette nouvelle molécule. Il semblait donc logique d'initier un traitement au Sustiva® par une escalade des doses (400mg au début puis 600 mg, qui est la dose quotidienne), d'autant plus qu'il n'y aurait pas de risque de développer la mutation K103N, dans la mesure où le sous-dosage ne se prolongerait pas au-delà de 15 jours, et que le Sustiva® est pris en multithérapie. Mais avant de recourir à l'escalade des doses, il est nécessaire d'établir que les effets perturbateurs sur le système nerveux central sont imputables à un surdosage du Sustiva® : cela n'a pas été constaté par le laboratoire, ni dans les dosages opérés par Gilles Peytavin. Celui-ci s'interroge alors sur

la valeur du RCP américain : le Sustiva® ne serait-il pas plutôt auto-inhibant ? La communication du laboratoire DuPont Pharma est une fois de plus mise en cause. Impossible pour les chercheurs de disposer des données complètes des essais joints au dossier d'AMM. Impossible de connaître ce que le laboratoire sait vraiment sur la toxicité ou les interactions avec le système nerveux central, sur lesquelles personne n'est rassuré. Impossible d'obtenir de DuPont Pharma cette poudre (la molécule pure sans les excipients) nécessaire à l'élaboration des dosages plasmatiques (alors qu'Abbott et Merck ont joué le jeu d'emblée). Ainsi, par exemple, la combinaison amprénavir et Sustiva®, dont on attend beaucoup dans le cadre de l'essai Narval, ne pourra pas être analysée dans de bonnes conditions. **Il serait temps que DuPont Pharma se montre plus coopératif.**

En règle générale, il demeure difficile de faire la part entre une prudence légitime et peut-être la crainte des laboratoires à voir leurs produits, du fait des dosages plasmatiques, achetés en quantités moins importantes. Il est vrai que le dosage plasmatique n'est pas encore entré dans les mœurs. On peut espérer, dans l'intérêt des malades, que les laboratoires comprendront qu'à doser correctement leurs médicaments, ils permettront une meilleure observance des traitements, et donc une meilleure consommation de leurs produits.



réunion publique d'information

► la 21^{ème} RéPI
d'Act Up-Paris
a eu pour thème

la co-infection VIH-VHC

En prologue, un point a été fait sur
les dosages plasmatiques.

Un compte rendu complet sera
disponible sur demande.

brèves

► **biafine®**

Un des effets du VIH, qui n'est pas le moins gênant, est de dessécher la peau : celle-ci alors vous démange, vous gratte, et vous empêche de dormir. Pour calmer l'irritation, il est conseillé d'appliquer aussitôt un peu de crème hydratante. La Biafine®, utilisée en principe dans les cas de brûlures, permet à certains un soulagement presque immédiat. Elle est commercialisée par le Laboratoire Médix. Seul le tube de 93 g. (19,20 frs) est remboursé par la sécurité sociale à hauteur de 35%. Demandez à votre médecin de vous le prescrire.

► **sida, un glossaire**

Vous avez été nombreux à nous témoigner de l'utilité des deux pages du glossaire présentes dans chaque numéro de Protocoles. C'est pourquoi il nous a paru évident que nous devions travailler à un guide pratique du sida regroupant sous forme de définitions claires les principaux termes nécessaires à une bonne compréhension de l'infection à VIH. Après un premier numéro consacré aux essais cliniques, le deuxième exemplaire de la collection «information = pouvoir» y sera consacré. Prêt début juin il sortira à l'occasion des 10 ans d'Act Up-Paris. Ce guide gratuit intitulé «sida, un glossaire» sera disponible au local d'Act Up et dans les lieux de prévention et d'information aux côtés de Protocoles.

► **problèmes d'organisation à l'ANRS**

Début mars nous avons été alerté par le Dr. Dellamonica de graves problèmes au laboratoire du CHU de l'hôpital L'Archet à Nice. Ce labo gère et centralise les prélèvements des essais ANRS hors essais pédiatriques. Fin octobre Dr. Dellamonica a appris par hasard que M. Bernard, responsable de ce laboratoire faisait jeter les prélèvements qu'il devait techniquer. Ce n'est pas la première fois que cet homme agit de cette manière. L'ANRS n'a répondu que fin février aux appels de M. Dellamonica. Les prélèvements pour l'essai Trianon ont été retirés et son investisseur Pr. Lévy a constaté qu'il y avait des pertes, mais M. Bernard dit ne pas être au courant. Depuis mi-mars la situation s'est arrangée, sur le plan pratique, un laboratoire universitaire traite maintenant les prélèvements. Mais ce labo ne peut pas techniquer les cellules et personne n'a été retiré de l'équipe de l'hôpital pour les aider. M. Bernard n'a jamais daigné répondre à nos appels. Cette situation si elle ne nuit pas au suivi des malades, ne permettra pas une validation complète des essais concernés. Il est important que l'ANRS contrôle la qualité des prélèvements mais surtout la qualité de l'organisation. Nous avons contacté l'ANRS pour leur dire notre mécontentement et exiger plus d'attention et de soin de leur part. Nous saurons être vigilant sur les suites de ce problème.

► **calendrier de la commission traitements & recherches**

Si vous vous posez des questions, si vous rencontrez des problèmes avec vos traitements, si vous voulez participer au travail de la commission médicale ou si vous voulez nous aider, vous pouvez rejoindre Act Up-Paris. Tous les 15 jours, le jeudi la commission médicale se réunit à 19H30 au local d'Act Up, 45 rue sedaine, Paris 11^{ème}. N'hésitez pas à venir nous rejoindre, pour vous informer mais aussi pour nous aider ; les dossiers sont multiples et plus nous serons nombreux à y travailler plus nous serons forts. Actuellement certains sujets restent en attente faute de personnes pour y travailler ; Dosages plasmatiques, douleur articulaire, ostéoporose, tests de résistances, troubles de la libido et troubles psychiatriques. La commission se réunira les jeudis 22/04, 06/05, 20/05, 03/06, 17/06 et 01/07. Vous pouvez également nous rejoindre chaque mardi soir à 19H30 à l'Ecole des Beaux Arts, 14 rue Bonaparte, Paris 6^{ème} pour notre réunion hebdomadaire. A cette occasion les différentes commissions de l'association font état de leur travail, de leurs difficultés ou de leurs avancées.

Traitement/dosage	Effets secondaires	Principales interactions	Recommandations
-------------------	--------------------	--------------------------	-----------------

Inhibiteur analogue nucléosidique de la transcriptase inverse

Retrovir® (AZT/zidovudine) Glaxo Wellcome 300-600 mg/jour approuvé pour usage pédiatrique	nausées, vomissements, anémie, neutropénie, rash, démangeaisons, fatigue, perte d'appétit.	d4T, méthadone, ganciclovir, chimiothérapies, Dilantin, fluconazole, dapsonne, pentamidine, interféron, rifabutin, rifampin.	prendre de la vitamine E ou du G-CSF pour prévenir les problèmes sanguins.
Videx® (ddl/didanosine) Bristol-Myers Squibb 400 mg/jour approuvé pour usage pédiatrique	maux d'estomac, diarrhées, pancréatites, neuropathies, maux de tête.	pentamidine, éthambutol, ddC. Tetracycline, Nizoral, Crixivan, ganciclovir, ciprofloxacine: doivent être pris à 2 heures de la ddl.	prendre à jeun, éviter l'alcool qui augmente le risque de pancréatite.
Hivid® (ddC/zalcitabine) Laboratoires Roche 0,75 mg trois fois/jour approuvé pour usage pédiatrique	rashes, aphtes, nausées, neuropathie, maux d'estomac, pancréatites.	rayons, amphotéricin B, pzrimethamine, ddl, 3TC, d4T, sulfadiazine, Bactrim en IV, ganciclovir, acyclovir, foscarnet, pentamidine.	surveiller les risques de neuropathie et de pancréatite.
Epivir® (3TC, lamivudine) Glaxo Wellcome 300 mg/jour (150 mg deux fois par jour) en solution pour usage pédiatrique	maux de tête, fatigue, neutropénie, neuropathie, perte de cheveux (rare) .	le Bactrim peut potentialiser le 3TC. ddC.	surveiller les risques d'aménie et de neutropénie. Surveiller les triglycérides, spécialement chez les enfants.
Zerit® (d4T/stavudine) Bristol-Myers Squibb 40 mg deux fois/jour en solution pour usage pédiatrique	neuropathie, pancréatite, insomnie, hyperactivité, élévation des transaminases et anémie.	AZT, ganciclovir, pentamidine, ddC. interaction positive : avec le ddl.	surveiller les risques de neuropathie et de pancréatite.
*Abacavir Glaxo Wellcome 300 mg/jour à l'étude pour usage pédiatrique	fatigue, douleurs abdominales, rash, fièvres, nausées.	encore mal connues.	problèmes d'hypersensibilité qui peuvent nécessiter l'arrêt du traitement. Ne jamais reprendre le traitement.

Inhibiteur non-nucléosidique de la transcriptase inverse

*Viramune® (nevirapine) Boehringer Ingelheim 200 mg /jour pendant 14 jours puis 200 mg deux fois/jour	Fièvres, rash (pouvant conduire à un syndrome de Steven-Johnson dans de rares cas).	Rifabutin, rifampin, fluconazole, erythromycin, stéroïdes. La nevirapine peut affecter la biodisponibilité des antiprotéases.	surveiller l'apparition de rash.
*Rescriptor® (delavirdine) Pharmacia & Upjohn 400 mg trois fois/jour à l'étude pour usage pédiatrique	rash (pouvant conduire à un syndrome de Steven-Johnson dans de rares cas).	concentration des inhibiteurs de protéase. Eviter rifabutin, rifampin, phénobarbital, carbamazépine, également certaines amphétamines.	surveiller l'apparition de rash.
*Sustiva® (efavirenz, DMP-266) DuPont Pharma 600 mg une fois/jour à l'étude pour usage pédiatrique	ébrioité, rash, sinusites, diarrhées, nausées, symptôme grippal, vertiges, cauchemars.	diminue les concentrations de Crixivan.	à prendre avant de se coucher. Les effets secondaires sur le système nerveux central durent en général près de 3 semaines

Inhibiteur de protéase

Invirase® (saquinavir) Laboratoires Roche 1,800-7,200 mg/jour *Fortovase® : nouvelle formule de saquinavir	peu. La mauvaise biodisponibilité nuit à l'efficacité.	rifabutin, rifampine, neuroleptiques, crixivan.	à prendre après le repas. N'est pas recommandé comme premier traitement en raison de sa mauvaise biodisponibilité.
Norvir® (ritonavir) Laboratoires Abbott 1,000-1,200 mg/jour en solution pour les enfants	nausées, vomissements, fatigue, diarrhées, bouche pâteuse, élévation des transaminases.	nombreux. lire la notice attentivement, peu d'interactions avec les antihistaminiques communs et les antidépresseurs comme le prozac.	à prendre pendant le repas. Le yoghourt peut réduire les effets secondaires.
Crixivan® (indinavir) Merck Sharpe & Dohme Chibret 800 mg trois fois/jour à l'étude pour usage pédiatrique	calculs rénaux, anémie, effets sur le métabolisme.	rifabutin, rifampine, neuroleptiques. Invirase.	à prendre à jeun, avec de l'eau, toutes les huit heures. Boire au minimum 1,5l d'eau pour éviter les calculs rénaux.
Viracept® (nelfinavir) Laboratoires Roche 750 mg trois fois/jour approuvé pour usage pédiatrique	diarrhées, élévation des transaminases.	réduit l'effet du contraceptif oral ethinyl estradiol de 50%.	surveiller les diarrhées.

* médicament sans AMM à ce jour.

d'après Out Magazine, vol.11, hiver 97-98.

glossaire

► analogue nucléosidique

Composé synthétique similaire à l'un des nucléotides présents dans l'ADN ou l'ARN d'un virus ou d'un rétrovirus. On utilise généralement ce terme pour désigner les médicaments de la première famille historique des antirétroviraux, les inhibiteurs de la transcriptase inverse (AZT, ddC, ddI, d4T, 3TC à ce jour).

► ANRS

Agence Nationale de Recherche sur le Sida. Elle initie et coordonne les essais cliniques réalisés sur le sida, en France ou en collaboration avec d'autres pays. Ses fonds sont publics. Directeur : Pr. Michel Kazatchkine.

► antiprotéase

Antiviral utilisé dans le traitement du VIH, agissant sur le virus au niveau de sa protéase : INVIRASE®, CRIVIVAN®, NORVIR®, VIRACEPT®.

► antivirogramme

On utilise ce terme par analogie à l'antibiogramme, un test qui détermine la sensibilité ou la résistance d'une bactérie à des antibiotiques. L'antivirogramme établira le degré de sensibilité du VIH aux antirétroviraux disponibles.

► aveugle

Traitement en aveugle se dit, dans un essai, lorsque le patient ne sait pas quel produit lui est effectivement administré.

► B.P.C. (Bonnes Pratiques Cliniques)

Ensemble de dispositions qui garantissent la qualité dans la conduite d'un essai, le recueil des résultats, les droits et la sécurité des personnes participantes, ainsi que la confidentialité des informations.

► biodisponibilité

Efficacité biologique d'un produit (hormone, médicament, etc.) au niveau de son organe cible.

► biopsie

Prélèvement sur un patient ou un animal vivant d'un fragment d'organe, de tissu ou d'une tumeur pour un examen histologique (étude à l'échelle microscopique de l'aspect des cellules, de leurs propriétés chimiques et fonctionnelles). Peut se faire sous anesthésie locale.

► CCPPRB

Comité de Consultation pour la Protection des Personnes se prêtant à la Recherche Biomédicale. Comité émettant un avis chaque fois qu'un essai thérapeutique est mis en place, en vue de protéger les personnes participant à l'essai, soit sur le plan moral, soit sur le plan médical. Un tel comité existe pour des groupes d'hôpitaux et son refus entraîne un refus d'autorisation de l'essai.

► CD4

Protéine de surface caractéristique de certaines cellules comme les macrophages et surtout les lymphocytes T4. Le VIH utilise cette protéine pour pénétrer à l'intérieur de ceux-ci et les détruire. On emploie souvent le terme CD4 pour désigner les lymphocytes T4.

► CD8

Protéine de surface caractéristique des lymphocytes T8. On emploie souvent ce terme pour désigner les lymphocytes T8.

► charge virale

La charge virale plasmatique correspond au nombre de particules virales contenues dans un échantillon de sang. La charge virale, dans le cas du VIH, est de plus en plus utilisée comme marqueur afin de suivre la progression de la maladie et d'autre part mesurer l'efficacité des traitements. Elle s'évalue aujourd'hui à l'aide de deux techniques (PCR et bDNA) et s'exprime en nombre de copies ou en log.

► cohorte

Ensemble de sujets inclus en même temps et suivis dans une étude épidémiologique.

► compassionnel (accès)

Programme sous l'autorité de l'Agence du Médicament qui permet aux personnes atteintes de maladies graves d'accéder à des médicaments expérimentaux.

► compliance

Correspond à l'attitude générale d'un patient au cours d'un essai. Elle consiste entre autre à observer strictement les recommandations concernant les visites et la prise des médicaments.

► consentement éclairé

Nom donné à la procédure par laquelle une personne pèse les avantages et inconvénients de participer à un essai et au bout duquel elle accepte ou renonce librement.

► double aveugle

Les volontaires participant à un essai en double aveugle sont répartis au hasard dans différents groupes (l'un des groupes reçoit le médicament expérimental, un autre le placebo ou le même médicament expérimental mais à une autre dose, ou bien encore un traitement de référence). Ni le volontaire, ni le médecin qui le suit au cours de l'essai ne savent dans quel groupe le hasard l'a affecté.

► échappement

Il peut être soit virologique, soit biologique, clinique ou encore défini par la variation du nombre de CD4.

► escalade de dose

Dans ce type d'essai, quelques volontaires reçoivent une faible dose d'un produit expérimental. Si tout se passe bien, un autre groupe sera autorisé à tester une dose supérieure, et ainsi de suite jusqu'à la dose qui occasionne trop d'effets secondaires (dose maximale tolérée).

► essai clinique

Test d'un produit expérimental chez l'être humain. On parle aussi parfois d'étude clinique. Il peut être **comparatif** (un médicament expérimental est comparé à un médicament de référence ou à un autre produit expérimental), **contrôlé** (dans le cas où le médicament est comparé soit à un placebo, soit à un traitement de référence), **en ouvert** (dans ce cas, les participants et les médecins savent quel produit est donné).

► galénique

Se dit de la forme sous laquelle se présente un médicament (gélule, comprimé, sirop, suppositoire).

► génotypie

L'analyse génotypique détermine la structure des gènes du VIH liés à l'action du virus. Les différentes parties du gène sont numérotées. Si des changements, c'est-à-dire des mutations, interviennent à des endroits donnés, il s'agit d'une résistance génotypique. Mais la présence de mutations ne veut pas forcément dire perte de sensibilité ou résistance du VIH au médicament (voir phénotypie).

► in vitro/in vivo

In vitro : expression latine faisant référence à des expériences de laboratoire conduites sur des cellules ou des germes en culture dans un environnement artificiel.

In vivo : expression latine faisant référence à des études conduites sur des humains ou des animaux vivants dans un contexte naturel.

► INNTI

Inhibiteurs Non Nucléosidiques de la Transcriptase Inverse. Classe de médicaments agissant au niveau de la transcriptase inverse du VIH mais de manière différente des analogues nucléosidiques. Trois sont disponibles : la delavirdine, l'efavirenz et la névirapine.

► lymphocytes T

Les lymphocytes T4 sont les coordinateurs des différentes réactions immunitaires, ils sont la cible principale du VIH qui les détruit. Les lymphocytes T8 agissent en éliminant les cellules malades.

► MEC

Moniteur d'études cliniques.

► phénotypie

L'analyse phénotypique consiste à cultiver le virus en laboratoire, en lui donnant des cellules à infecter. On ajoute le médicament à tester dans la culture et on examine s'il inhibe la multiplication virale. Si le VIH n'est plus inhibé par ce médicament, c'est qu'il y est résistant : on parle alors de résistance phénotypique. Le plus souvent, celle-ci existe parce le VIH a développé une résistance ou une mutation génotypique (voir génotypie). Théoriquement, si le virus montre une résistance phénotypique à un médicament, alors celui-ci ne sera pas efficace pour traiter le patient mais ce n'est pas une vérité absolue.

► PCR

Polymérase Chain Reaction. Technique biologique de haute sensibilité qui permet de détecter dans le sang et dans les tissus des fragments d'ADN et d'ARN de virus (ex: VIH ou CMV) ou d'autres organismes vivants. C'est la technique, avec ses variantes, qui sert à mesurer la charge virale.

► placebo

Substance inerte, sans activité pharmacologique, ayant la même apparence que le produit auquel on souhaite le comparer.

► primo-infection

Désigne la période pendant laquelle un sujet est pour la première fois en contact avec un micro-organisme donné. Il correspond à la période d'invasion de l'organisme par le VIH, avant l'apparition des anticorps. Une primo-infection peut être symptomatique ou asymptomatique.

► protocole

Plan détaillé du déroulement d'un essai, de ses justifications scientifiques, de son calendrier, de la population choisie, etc.

► randomisation

Vient du terme anglais "random", qui signifie "hasard", l'équivalent de tirage au sort. Le but de la randomisation dans un essai est de créer deux groupes de sujets comparables pour que les différences observées entre ces groupes de patients soient bien attribuables aux traitements reçus.

► résistance

La résistance correspond à l'aptitude d'un micro-organisme ou d'un parasite à survivre et même à se reproduire en présence de médicaments qui normalement devraient les détruire ou les empêcher de se multiplier. La résistance croisée signifie que deux médicaments produisent le même type de résistances.

► synergie

Interaction de deux ou plusieurs agents dont l'effet conjoint est supérieur à l'effet de chacun. C'est parfois le cas de certains médicaments.

► toxicité

Décrit les effets secondaires liés à un produit et dont la gravité est appréciée selon des échelles décrites dans le protocole.

► transcriptase inverse

Enzyme virale nécessaire à la copie de l'ARN viral en ADN, étape essentielle dans le cycle de vie du virus. Cette enzyme est la cible principale des traitements antiviraux.

► versus

Signifie en latin contre, opposé à. Ce terme indique que, dans un essai, le produit est comparé, soit à un traitement de référence, soit à un placebo.

► *Oui, je souhaite soutenir Act Up-Paris dans son combat quotidien contre le sida.*

Par prélèvement mensuel :
 j'autorise Act Up-Paris à prélever la somme de :

50F

100F

200F

autre montant :

sur mon compte tous les 10 du mois je remplis l'autorisation de prélèvement ci-dessus, et je joins à moi-même un relevé d'identité bancaire ou postal.

Par chèque bancaire ou postal
 (CCP Paris 56141D)
 à l'ordre d'Act Up-Paris

200F

300F*

500F

autre montant

* après déduction fiscale mon don ne me revient qu'à 150F.

J'ai bien noté que je recevrai par retour du courrier un reçu fiscal me permettant de déduire 50% du montant de ce don de mes impôts.
 Pour les prélèvements, je recevrai un reçu récapitulatif des sommes versées pendant l'année courant janvier.

ACT UP-PARIS
 BP 287
 75525 Paris cedex 11
 Tél: 01 40 28 44 75
 Fax: 01 40 06 16 74
 0015@dup(129-fm)
 Email: adup@compuserve.com
 Web: http://www.actup.org
 tel: 034 035 520 0025 - APE: 013E

Par carte bancaire :

500F

300F

200F

autre montant :

numéro de carte :

date d'expiration : mm/aa

merci de noter ici vos nom et adresse pour l'établissement du reçu :

Signature :

PENSEZ AU PRELEVEMENT MENSUEL :
 LA FORMULE EST SOUPLE ET AINSI VOUS CONCRETISEZ VOTRE SOUTIEN TOUT AU LONG DE L'ANNEE

LES INFORMATIONS CONTENUES DANS LA PRESENTEE ENQUETE NE SERONT UTILISEES QUE POUR LES BESOINS SPECIFIQUES DE LA GESTION ET POUR PERMETTRE D'EXERCER LE DROIT INDIVIDUEL D'ACCES ET DE MODIFICATION, DANS LES CONDITIONS PREVUES PAR LA REGLEMENTATION EN VIGUEUR DE LA COMMISSION INFORMATIQUE ET LIBERTES. VOTRE DONNERA ACT UP.

AUTORISATION DE PRELEVEMENT :

J'AUTORISE L'ASSUREMENT TENEUR DE MON COMPTE A PRELEVER SUR CE DEBITEUR LA SOMME DE MON PRÉLÈVEMENT. TOUS LES PRÉLÈVEMENTS ORDONNÉS PAR LE CRÉANCIER CI-DESSOUS EN VALENT TOUT SUR UN PRÉLÈVEMENT. JE POURRAI EN FAIRE SUSPENDRE L'EXÉCUTION PAR SIMPLE DEMANDE À L'ASSUREMENT TENEUR DE MON COMPTE. JE RÉSERVE LE DROIT DE MODIFIER ÉVENTUELLEMENT LE CRÉANCIER.

N° NATIONAL ÉMETTEUR

421 849

NOM, PRÉNOMS ET ADRESSE DU DÉBITEUR :

NOM ET ADRESSE DU CRÉANCIER :

ACT UP-PARIS
 BP 287
 75525 PARIS CEDEX 11

nom et adresse postale de l'établissement teneur du compte à débiter :

CODE ÉVÉNEMENT

CODE GLANIER

N° DE COMPTE

CLEF

DATE

Signature :

AUTORISATION DE LA POSTE :
 PA / B / 07 / 96

PRÉRE DE RENVoyer CET IMPRIME A ACT UP, ENY JOIGNANT, SVP, UN RELEVÉ D'IDENTITÉ BANCAIRE (RIB), POSTAL (RIP) OU DE CARBONÉ (RIPC) (RIB).