

- 2 MEDIAS
- 3 REPERES
- 4 ESSAIS
- 9 ET TOUJOURS...
- 11 ADRESSES NET
- ZOOM
- 12 PSYCHIATRIE
- ZOOM
- 14 NUTRITION
- 16 BREVES
- DOSSIER
- 17 PRIMO INFECTION
- DOSSIER
- 23 LABO SOUS SURVEILLANCE
- ZOOM
- 28 CO-INFECTION
- 32 TABLEAU
- 34 GLOSSAIRE
- 36 LE NERF DE LA GUERRE

[édito]

Il s'agit bien de **8000 personnes en échec thérapeutique**, soit à peu près **8%** des séropositifs traités. Le chiffre a été confirmé par la Direction des Hôpitaux lors d'une **réunion provoquée par B.Kouchner sous la pression des associations** entre l'Agence des Produits de Santé, l'ANRS, le groupe d'experts et le groupe interassociatif TRT5. Face à cette réalité dorénavant indéniable, les interlocuteurs se devaient de mettre en place au plus vite un dispositif permettant à ces malades un accès rapide aux nouveaux médicaments : c'est chose faite, avec, dès septembre, la mise en place d'essais cliniques par l'ANRS évaluant ces nouvelles molécules sur des personnes en échec thérapeutique et, simultanément, mise en place par l'Agence des Produits de Santé d'Autorisations Temporaires d'Utilisation pour ces médicaments. Reste à obtenir des laboratoires américains assez de produit pour alimenter ce dispositif d'urgence : c'est là où le bât blesse.

Les trois laboratoires sélectionnés (**Us Bioscience pour la F-dda, Gilead pour le PMPA et Pharmacia & Upjohn pour le tipranavir**), qui disposent tous de molécules très intéressantes pour les personnes dont le virus, du fait de mutations, échappe aux traitements, **ne s'engagent que sur de très petites quantités de produits**, assez pour fournir des traitements à 20 ou 30 personnes... sur 8000. Plusieurs raisons sont invoquées : les risques de toxicité cardiaque liés au F-dda, dont on ne mesure pas très bien l'importance ; le peu de moyens de Gilead qui envisage néanmoins de fusionner avec un laboratoire européen ; le manque de stock de Pharmacia & Upjohn. Pourtant, une conférence téléphonique organisée par le TRT5 avec ces laboratoires, a surtout laissé l'impression qu'**ils ne mesurent pas véritablement l'urgence du problème** et les conséquences des retards qui sont en train de s'accumuler. Act Up-Paris sera néanmoins là pour le leur rappeler. Une série d'actions à l'encontre des laboratoires est en train de se mettre en place ; **le sentiment domine qu'on ne nous écoute plus.**

Peut-être fortifiés par le succès relatif des trithérapies, les laboratoires prennent à la légère le désir qu'ont les séropositifs de partir en vacances sans se trimbalier un sirop à doser à la seringue (voir le compte-rendu de notre

action chez Abbott p.22) ; lambinent à financer des études sur les troubles du métabolisme des graisses, dont on sait bien qu'ils ne sont pas liés seulement à l'alimentation mais aussi aux effets secondaires de certains anti-rétroviraux (voir nos précédents articles sur les lipodystrophies) ; certains dont les produits sont spécifiquement incrimés, comme le Zérit® dans les problèmes de lipoatrophie et de perte des graisses (voir article p.24), ou le Sustiva® dans les troubles du système nerveux central (voir nos articles précédents et la brève p.14), font la sourde oreille, traînent à conclure (ou seulement à initier) les études qu'ils nous ont promises. A quand des recommandations pour les personnes lipodystrophiées, pour les personnes souffrant de diarrhées chroniques, de neuropathies périphériques, de nausées, de douleurs musculaires, de cauchemars ou d'hallucinations ? A quand un véritable travail sur les suppléments et sur les micro-nutriments, dont on a pu constater, de manière anecdotique, qu'ils pouvaient soulager certains effets secondaires ?

Il serait temps que les laboratoires comprennent qu'un traitement efficace c'est aussi un traitement sans effets secondaires violents. Il serait temps que les laboratoires investissent dans les études qui permettront d'aller à l'encontre de tous ces effets toxiques.

[la grille]

la grille de lecture des essais cliniques en cours ou à venir (ci-dessous) vous aide à repérer le protocole qui vous conviendrait.

Pour le détail des conditions d'entrée dans les essais, reportez-vous aux différentes rubriques des pages qui leur sont consacrées (pages 4 à 8), notamment à qui s'adresse cet essai, et quels sont les critères pour y entrer. Enfin, repérez au-dessus de chaque titre d'essai la section qui définit le genre auquel il appartient (antirétroviraux, infections opportunistes, primo-infection, études de médicaments).

CRITÈRES	ANRS096	AMP-NECO	CORIST	M98-863	M98-888 M98-957
NAÏFS	NON	NON	NON	OUI	NON
PRÉ-TRAITÉS	INDIFFÉRENT	INDIFFÉRENT	OUI	INDIFFÉRENT	OUI
CHARGE VIRALE	<3000	<1000	<3000	>400	>1000 ET <100 000
NOMBRE DE CD4	>350	>200	>200	INDIFFÉRENT	
INFECTIONS OPPORTUNISTES	NON	NON	NON	NON	NON
BÉNÉFICE DIRECT	OUI	OUI	OUI	NON	NON

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/>**

► 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 ouverte à tous et à toutes.

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

À 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

Pour le moment deux brochures ont été éditées dans cette collection d'Act Up-Paris : **La première concerne les essais cliniques** pour les personnes atteintes par le VIH. Pour mieux comprendre le principe des essais, comment ils sont menés, ce que vous pouvez en attendre, les questions que vous devez vous poser avant d'y participer.

La deuxième est un glossaire ayant pour but de mieux comprendre les termes médicaux, d'interpréter son bilan sanguin, de participer plus activement au dialogue avec son médecin. Une liste des institutions et associations de lutte contre le sida complète ce deuxième exemplaire de la collection information = pouvoir.

Pour en obtenir, écrivez à Act Up-Paris, BP 287 75525 Paris cedex 11. (contre frais de port, 15F)

► 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.**

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**
Marc Jaffeux
Hugues Fisher
Maryvonne Molina
Jean Cazentre
Aude Lalande
Nicolas Roche
Christophe Martet
Christophe Ledréan
Catherine Favereau
Eudes Panel
Serge Hefez
Aude Marzloff
Tim Greacen

Iconographie
Claire Vannier
Nicolas Maalouly

Imprimerie
Autographe/Paris

nous contacter

► permanence téléphonique d'Act Up-Paris sur les essais cliniques et les traitements, les lundi et vendredi de 15h à 19h.

01 49 29 04 04

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 et de les conserver pour garder une trace précise de votre histoire au cas où vous seriez amené à consulter d'autres médecins.

► résultats complets

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

vigilance

► au préalable

Avant d'entrer dans un essai, il est important de bien réfléchir. N'hésitez pas à poser toutes vos questions à votre médecin, ou à l'investigateur, **ne laissez subsister aucun doute**, votre décision n'en sera que mieux éclairée. Quelques points notamment doivent être éclaircis, avant d'accepter ou de refuser l'entrée dans un essai.

- **L'essai prévoit-il des actes invasifs ?** (biopsie, endoscopie, prélèvement, prise de cheveux, fibroscopie, ponction lombaire...). Ces actes peuvent prendre du temps, provoquer des douleurs ou être éprouvants. Mieux vaut en être averti avant.

- **Les examens nécessitent-ils d'être à jeun ?** Dans ce cas vérifier que cela ne fasse pas sauter une prise de votre traitement.

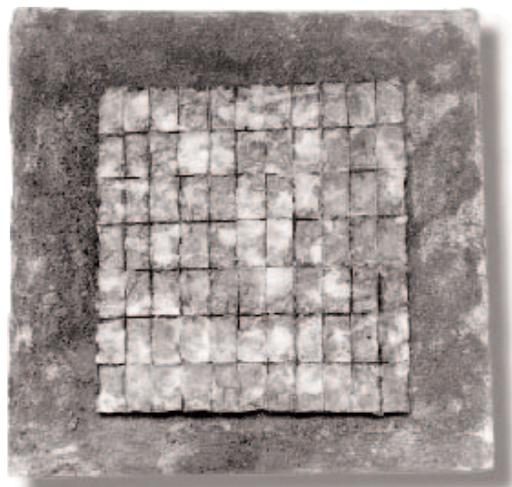
- **En cas de prélèvements de sang importants** (plus de 7 tubes, soit environ 40 ml) **serai-je prévenu au préalable ?** Il est important de le savoir afin de pouvoir vous restaurer avant.

- **En cas d'effets secondaires dus à l'essai** (actes, examens ou traitements), **des traitements sont-ils prévus ?** Une panoplie de médicaments anti-effets secondaires existe (douleur, nausées, diarrhées, etc.), vous pouvez l'exiger.

► frais, organisation

La participation à un essai vous permet de bénéficier de quelques avantages.

- **remboursements de frais de transport** (défraiement).
- **bonnes conditions de soins** (ambulance avec position allongée après une ponction lombaire, salle d'attente correcte, nourriture en bonne quantité et de bonne qualité).



AMP-NECO [ANRS 092]

Protocole d'aide à la procréation chez les couples séro-différents pour le VIH.

► à qui s'adresse cet essai ?

Aux couples qui s'engagent à avoir des rapports sexuels toujours protégés, qui ont une vie commune depuis plus de 2 ans, et qui bénéficient de l'assurance maladie.

► commentaire

Cette étude pilote de faisabilité a pour objectif de permettre à un couple sérodifférent, dont **l'homme est infecté par le VIH**, de concevoir un enfant avec le minimum de risque de contamination pour la partenaire et l'enfant, grâce à une **technique de préparation et d'isolement des spermatozoïdes**. Aujourd'hui, les traitements antirétroviraux ont beaucoup modifié le pronostic vital des personnes infectées par le VIH, ce qui peut leur permettre de faire des projets de vie et de souhaiter devenir parents. Il est possible maintenant de réduire le risque de transmission **en utilisant des populations de spermatozoïdes ayant une charge virale indétectable** selon des techniques de haute sensibilité.

► quel est le déroulement de l'étude ?

Etape de pré-inclusion pour évaluer les possibilités cliniques et biologiques.

Etape d'inclusion pour évaluer les caractéristiques virologiques du sperme.

Etape de procréation médicalement assistée.

Calendrier :

40 tentatives entre le 15 et le 31 juillet 1999.

40 tentatives entre le 12 et le 25 décembre 1999.

Bilan et synthèse fin 2000.

► quels sont les critères pour l'homme ?

Séropositif VIH, **âge compris entre 18 et 55 ans**. Un taux de CD4 > 200/mm³, une charge virale < 1000 copies/ml en l'absence de traitement antirétroviral ou < 200 copies/ml en cas de traitement, et ceci contrôlé à deux reprises dans les 4 derniers mois. **Etre asymptomatique au moment de la demande**. Enfin un spermogramme avec un nombre de spermatozoïdes mobiles au moins égal à 20 millions par éjaculat.

► quels sont les critères pour la femme ?

Sérologie VIH négative dans les 2 derniers mois, âge compris entre 18 et 40 ans. **Absence de toxicomanie active et de traitement de substitution**.

► quelles sont les techniques proposées ?

L'insémination artificielle (IA). Cette technique consiste à introduire dans l'utérus quelques millions de spermatozoïdes ; elle est associée à une stimulation ovarienne.

La fécondation in vitro (FIV). Cette technique est plus lourde. Elle nécessite une stimulation ovarienne plus forte, une ponction des ovaires, la manipulation des embryons au laboratoire et un transfert de ceux-ci dans l'utérus.

La fécondation in vitro par microinjection d'un spermatozoïde dans l'ovocyte est appelée ICSI.

C'est cette technique qui est proposée dans l'étude AMP-NECO. Elle nécessite une stimulation de l'ovulation, une ponction des ovaires pour prélever des ovocytes, ainsi qu'un recueil du sperme dont les constituants seront séparés. Un échantillon de celui-ci sera testé pour détecter la présence de particules virales par des tests de laboratoires ultrasensibles.

Il est clair que si la procréation par ICSI donne en moyenne 25 % de chances de grossesse et réduit très fortement le risque de contamination virale, **elle ne garantit pas que le risque de transmission virale sera nul**.

► quels sont les critères d'évaluation ?

Ils reposeront sur le bilan de la **prise en charge des couples et des résultats de l'AMP**, particulièrement sur l'analyse du nombre de couples choisis, de leurs caractéristiques virologiques et de leur fertilité, sur le taux de succès de l'AMP, sur la fréquence des complications de la grossesse et de l'accouchement. La sérologie des femmes et des enfants sera faite jusqu'à **6 mois après la naissance** pour vérifier l'absence de transmission du VIH. En cas d'échec, si des embryons sont conservés, ceux-ci pourront être transférés lors des cycles suivants, ou **une nouvelle tentative d'ICSI pourra être envisagée**.

qui contacter ?

► coordinateur clinique de l'essai

Pr. Pierre Jouannet

CECOS Laboratoire pour la reproduction

Hôpital Cochin 75014 Paris

01 42 34 50 29

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

ANRS 096

Prise en charge des couples séro-discordants désirant un enfant, dont l'homme a une sérologie VIH positive, par assistance médicale à la procréation.

► à qui s'adresse cet essai ?

Cet essai s'adresse à des couples en âge de procréer, ayant des rapports sexuels systématiquement protégés par préservatifs, **ayant accepté la notion de risque potentiel.**

► commentaire

Ce protocole est présenté par une équipe regroupant le CECOS Midi-Pyrénées, les services d'Uro-andrologie, de Virologie, d'Infectiologie et de Gynécologie du CHU de Toulouse. Il propose des **inséminations intra-conjugales de spermatozoïdes préalablement préparés et virologiquement contrôlés** et qui ont été congelés. La technique comprend la préparation du sperme, l'isolement des seuls spermatozoïdes mobiles et leur congélation. Si toutes les analyses virologiques au niveau des spermatozoïdes sont négatives, on pourra réaliser des inséminations après stimulation ovarienne. L'ensemble des techniques utilisées, si elles n'autorisent pas à conclure à un risque nul, **réduisent de façon très significative le risque encouru de contamination de la mère et de l'enfant.**

► quel est l'objectif de cet essai ?

Ce protocole répond à une demande croissante de couples sérodiscordants, dont l'homme est VIH positif, en accord avec les recommandations du Conseil National du SIDA et du Comité Consultatif d'Éthique pour les Sciences de la Vie et de la Santé. Son but à long terme, si possible, est de **faire sortir la procréation médicalement assistée dans l'infection à VIH du cadre de la recherche** pour qu'un plus grand nombre de couples puissent en bénéficier.

► quels sont les critères pour l'homme ?

Examen clinique normal ou stable depuis 6 mois.

- Taux de CD4 > 350/mm³ depuis au moins 6 mois.

- Charge virale plasmatique indétectable (test à 200 copies/ml) ou stable depuis 1 an < 3000 copies/ml.

Si la charge virale est > 3000 copies/ml un traitement sera mis en place ou optimisé afin de négativer la charge virale ou de l'abaisser sous le seuil de 3000 copies. Ceci permettra de se mettre dans des conditions favorables pour **abaisser également la charge virale dans le sperme.**

Le critère décisif permettant la réalisation des inséminations sera l'absence d'ARN et d'ADN proviral dans la fraction ascendante des spermatozoïdes lors de quatre prélèvements de sperme.

► quels sont les critères pour la femme ?

Etre **séronégative** pour le **VIH**, le **HTLV-1 ou 2**, avec une virémie négative pour le **VHC**.

► comment va se dérouler cet essai ?

Le déroulement du protocole est prévu sur **2 ans**. Le nombre de couples attendu est de **60**. **Très peu de centres en France prévoient une telle prise en charge.** Le centre de Toulouse pourra être amené à prendre en charge des couples d'autres centres, en particulier des couples n'ayant pu être inclus dans le protocole AMP-NECO parce qu'ils ne répondaient pas aux critères d'inclusion de ce dernier.

Etape de pré-inclusion avec **évaluation andrologique et gynécologique** (spermogramme, spermoculture, dépistage sérologique d'infection virale ou bactérienne chez l'homme, évaluation virologique du sperme avant et après préparation, évaluation virologique de la partenaire, évaluation psychologique devant la demande parentale). Etape d'inclusion, début septembre 1999 si possible. Les inséminations seront réalisées en intra-utérin en association avec une stimulation ovarienne. Ce protocole utilise une technique différente de l'ICSI employée dans le protocole AMP-NECO. Elle est sans doute moins contraignante.

Etape de post-inclusion avec surveillance virologique de la patiente. En cas de grossesse, surveillance à 20 jours, 3 mois et 6 mois.

► quels sont les critères d'évaluation ?

Le critère d'évaluation sera le nombre de grossesses obtenues sans de contamination de la partenaire par le VIH, le VHC ou le CMV. Evaluation finale fin 2001. **Un suivi des mères et des enfants est prévu.**

qui contacter ?

► investigateur principal

Dr. Louis BUJAN,
CECOS Midi Pyrénées
Hôpital La Grave
31052 Toulouse Cedex

05 61 77 78 41

0149 29 04 04

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

corist

[ANRS HC W001]

Etude pilote de l'interaction Ribavirine/Stavudine (d4T) chez les patients co-infectés VIH-VHC.

► à qui s'adresse cet essai ?

A toute personne infectée par le VIH et porteuse d'une hépatite C active chronique, désirant commencer un traitement interféron-ribavirine et dont le traitement anti-VIH comprend la d4T. Les patients doivent être **sans antécédent de traitement, soit par interféron, soit par ribavirine.**

► commentaire

Il s'agit d'un **essai de phase II, multicentrique, randomisé, sans insu**, destiné à comparer à 1 et à 3 mois la charge virale plasmatique VIH, l'évolution des lymphocytes CD4, la concentration intracellulaire de la forme active de la d4T, selon que le traitement correspond ou non au début de la prise de l'association interféron / ribavirine. Cet essai concernera **60 patients.**

Un **antagonisme entre la ribavirine antivirale contre le VHC et certains traitements anti-VIH de la classe des «analogues nucléosidiques» comme l'AZT et la d4T** a été mis en évidence par des analyses de laboratoires. Aussi s'il est constaté une augmentation de la charge virale VIH après quelques semaines de traitement, ceci pourrait être attribué à l'interaction entre la ribavirine et les analogues nucléosidiques, ici la d4T.

► quels sont les critères d'inclusion ?

Etre âgé(e) de 18 ans et plus, co-infecté(e) VIH et VHC, taux de CD4 > 200/mm³, **traitement stable depuis au moins 3 mois** avec une bi ou une trithérapie comprenant de la D4T, ARN-VIH < 3000 copies/mm³. Une **biopsie hépatique aura été réalisée au cours**

des 18 mois précédents.

► quels sont les critères d'exclusion ?

Hépatopathie autre que l'infection virale VHC, hépatopathie décompensée, traitement à l'AZT, toxicomanie active intraveineuse, alcoolisme.

► quels sont les traitements proposés ?

Groupe I : 30 patients.

Traitement anti-VIH comprenant la d4T.

- **interféron** 2b 3MU 3 fois par semaine en sous cutané.

- **ribavirine** 1000 à 1200 mg selon le poids.

Groupe II : 30 patients.

Traitement anti-VIH comprenant la D4T.

- **Pas de traitement contre le VHC.**

Suivi clinique, biologique et virologique à l'inclusion pris dans la 1^{ère}, 2^{ème}, 3^{ème}, 4^{ème}, 8^{ème} et 12^{ème} semaine.

► quels sont les critères d'évaluation ?

L'évaluation reposera d'abord sur la **comparaison de l'évolution de la charge virale à 3 mois** dans les deux groupes.

On comparera ensuite l'évolution des lymphocytes CD4, de la charge virale plasmatique VHC, la tolérance et l'évolution clinique dans les deux groupes.

► combien de temps dure l'essai ?

Durée des inclusions : **6 à 9 mois.**

Durée du traitement : **3 mois.**

Les patients du groupe I auront la possibilité de poursuivre leur traitement jusqu'à 12 mois.

Les patients du groupe II pourront, soit entrer dans un **protocole à venir de l'ANRS**, soit recevoir ribavirine / interféron dans le cadre d'une ATU.

► étude pharmacologique

Le premier jour de prise des traitements contre le VHC, puis après 1 mois et après 3 mois, le **dosage de l'ensemble des médicaments dans le sang sera réévalué**. Les examens sanguins seront pratiqués à l'hôpital, **le matin à jeun**. Un nouveau prélèvement sera fait 3 heures après la prise de vos médicaments. Un **petit déjeuner est prévu.**

qui contacter ?

► **investigateur principal**
Pr. Dominique SALMON-CERON,
Hôpital Cochin 75014 Paris

014234 1694

0149 29 04 04

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

M98-863

[Abbott]

essai international, randomisé en double aveugle, pour comparer l'efficacité de l'ABT 378/r à celle du nelfinavir dans 2 trithérapies.

► à qui s'adresse cet essai?

Cet essai de phase III s'adresse à des patients séropositifs naïfs de traitements antiviraux (ou moins de 14 jours). Il va inclure 660 patients dans le monde dont environ **50 en France**.

► commentaire

Afin de préserver l'aveugle, tous les patients recevront une même présentation de traitement en 3 prises par jour, se conformant ainsi à la prise de nelfinavir (alors que **l'ABT 378 pourrait être administré en deux prises par jour**). Le total de 19 gélules/comprimés par jour n'est pas négligeable.

Le suivi est complet : **charge virale** (tous les mois jusqu'à M6 et tous les deux mois ensuite), **bilan hématologique et biologique toutes les 8 semaines et**, à l'entrée, aux 6ème et 12ème mois **des électrocardiogrammes, des bilans thyroïdiens, des analyses d'urine**.

La compliance fera aussi l'objet d'une observation particulière. La participation à cet essai (ou aux deux suivants) est aujourd'hui la seule possibilité de "goûter" à l'ABT378, pour qui souhaite intégrer une molécule nouvelle à son traitement.

Mais pour un patient "naïf" qui est décidé à commencer un traitement, quel peut être l'intérêt de participer à cet essai plutôt qu'à un autre ? Le peu que l'on sait de cette molécule justifie-t-il cette démarche ? Si l'on considère l'affirmative, être dans le groupe 2 n'est pas un mauvais sort dans la mesure où l'état de la science incline à indiquer le nelfinavir en première intention d'IP. Mais être dans le groupe 1 n'est intéressant que s'il est prouvé que son profil de résistances confère à l'ABT 378 la même qualité, ce qui n'est pas encore le cas. Les joueurs apprécieront.

► quels sont les critères pour y entrer ?

- **Une charge virale supérieure à 400 copies/ml**,
- au moins 12 ans d'âge,
- **sans pathologie aiguë ni traitement pour une infection opportuniste active dans les 30 jours précédant la sélection**,
- un score de Karnofsky supérieur à 70.

► quels sont les objectifs et les traitements proposés?

Cet essai entend comparer la tolérance et l'activité antivirale des 2 associations suivantes :

- **groupe 1** : d4T + 3TC + ABT 378/r versus
- **groupe 2** : d4T + 3TC + nelfinavir, et cherche à déterminer

la durée de la réponse antivirale de la première association. Le traitement sera proposé pendant un **minimum de 48 semaines**. Nous n'avons pas d'informations sur le détail de la communication des résultats.

L'essai servira à la procédure d'enregistrement de ce produit.

► quel produit évalue-t-on ?

Cet essai vise à évaluer la tolérance et l'efficacité de l'ABT 378, nouvelle anti-protéase des laboratoires Abbott qui est **proposée d'emblée dans une formulation qui en associe 400 mg à 100 mg de ritonavir** (autre anti-protéase produite par Abbott) afin d'en augmenter les concentrations plasmatiques. La combinaison est appelée ABT 378/r et doit être **prise toutes les 12 h**. Selon le laboratoire, l'ABT 378/r est sûr et a été bien toléré jusqu'ici dans toutes les doses étudiées dans les essais précédents

Quoique prometteur et généralement bien toléré, l'ABT 378/r doit encore trouver sa place dans la panoplie des antirétroviraux. **Il reste à définir, notamment son efficacité sur les souches résistantes aux autres IP, non encore déterminées.** Dans la formulation proposée, sa concentration semble suffisante pour y parvenir, mais des sous-études virologiques en phase clinique restent nécessaire pour déterminer quels patients y répondent le mieux.

► quels sont les centres concernés ?

- **Paris** : hôpital Bichat (Pr SAIMOT)
- **Villejuif** : hôpital Paul Brousse (Pr VITTECOQ)
- **Kremlin Bicêtre** : centre hospitalier (Pr DELFRAISSY)
- **Compiègne** : (Dr VEYSSIER)
- **Lille** : (Pr MOUTON).

M98-888**M98-957****[Abbott]**

2 essais internationaux, randomisés en double aveugle, pour évaluer la tolérance et l'efficacité de l'ABT 378/r.

► à qui s'adresse cet essai?

Cet essai s'adresse à des patients séropositifs **déjà traités par des Inhibiteurs de Protéase (IP)**. Le M98-888 est un essai de phase III, il va inclure 300 patients dont environ **90 en France**, le M98-957, essai de phase II, inclura 50 patients dont **10 en France**.

► commentaire

La participation à ces deux essais (ou au précédent) est aujourd'hui la seule possibilité de "goûter" à l'ABT378, pour qui souhaite intégrer une nouvelle molécule à son traitement. Mais **le choix des molécules associées est très contraint** :

- La quadrithérapie de l'essai **M98-888 vise clairement à frapper fort** (trop tard pour frapper tôt) avec une tendance très IP en comprenant possiblement 2, 3 ou même 4. Certes, il s'adresse à des personnes plus ou moins en échappement virologique, mais le laboratoire ne connaît pas d'état d'âme pour les conséquences à long terme sur le métabolisme de ce choix pro-IP.

Autre écueil : **les 4 associations d'INRT proposées sont éculées**. Quel patient en échappement n'a pas déjà essayé AZT+3TC ou ddl+d4T, sachant qu'il faut de plus que l'un de ces 4 produits n'ait jamais été pris ?

Par ailleurs, on comprend mal que, dans des schémas "agressifs", **on n'utilise pas d'INNRT** ; c'est gênant dans l'optique de contrer un échappement de la charge virale, même dans le cadre d'un essai.

- Dans l'essai M98-957, les deux traitements sont très semblables et la randomisation est donc moins angoissante.

De plus, **ce traitement associe opportunément les 3 familles d'antirétroviraux**.

► quels sont les critères pour y entrer?

- au moins 12 ans d'âge,
- **sans pathologie aiguë ni traitement pour une infection opportuniste active dans les 30 jours précédant la sélection**

- un score de Karnofsky supérieur à 70,
- une **charge virale comprise entre 1.000 et 100.000 copies/ml** pendant la sélection, et

Pour l'essai M98-888 :

- un **traitement antirétroviral en cours comportant un seul IP et deux INRT**, non modifié depuis au moins 12 semaines. Les patients ayant eu au moins 2 échecs avec IP sont exclus.

- **avoir au moins un INRT en réserve**, qui ne soit ni la ddC ni l'abacavir.

- **N'avoir jamais pris de INNRT** (delavirdine, efavirenz, névirapine...)

Pour l'essai M98-957 :

- **avoir un traitement en cours comprenant au moins un IP**, non modifié au cours des 8 dernières semaines, **ou avoir un traitement de deux IP différents**, soit de façon consécutive, soit en parallèle, pendant une période de 12 semaines chacun,
- et **être naïfs pour les INNRT**.

► quel produit évalue-t-on ?

Ces essais visent à évaluer la **tolérance et l'efficacité de l'ABT 378**, nouvelle anti-protéase des laboratoires Abbott qui est proposée d'emblée dans une **formulation qui en associe 400 mg à 100 mg de ritonavir** (autre anti-protéase produite par Abbott) afin d'en augmenter les concentrations plasmatiques. La combinaison est appelée ABT 378/r et **doit être prise toutes les 12 h**. Selon le laboratoire, l'ABT 378/r est sûr et a été bien toléré jusqu'ici dans toutes les doses étudiées dans les essais précédents.

► quels sont les objectifs et traitements proposés ?

Dans l'essai M98-888 **on compare l'efficacité de l'ABT 378/r à d'autres IP** associés à une base équivalente :

- **groupe 1** : nelfinavir + 2 INRT + ABT 378/r versus
- **groupe 2** : nelfinavir + 2 INRT + 1 ou plusieurs IP au choix.

Le traitement sera proposé pendant un minimum de 48 semaines. Nous n'avons pas d'informations sur le détail de la communication des résultats.

Dans l'essai **M98-957 on évalue plus particulièrement la tolérance et l'innocuité de l'association ABT 378/r avec l'INNRT efavirenz et l'on compare différentes doses** :

- **groupe 1** : efavirenz (600 mg 1 fois par jour) + des INRT + ABT 378/r (400mg/100mg 1 fois par jour), versus :
- **groupe 2** : efavirenz (600 mg 1 fois par jour) + des INRT + ABT 378/r (400mg/100mg 2 fois par jour), avec une augmentation de la dose d'ABT 378/r au 14ème jour (533mg/133mg).

Ces essais serviront à la procédure d'enregistrement de ce produit.

► quels sont les centres concernés ?

Pour M98-888 :

- **Paris** : hôpital Bichat (Pr SAIMOT)
- **Villejuif** : hôpital Paul Brousse (Pr VITTECOQ)
- **Kremlin Bicêtre** : centre hospitalier (Pr DELFRAISSY)
- **Marseille** (Pr GASTAUD)

Pour M98-957 :

- **Paris** : Pitié-Salpêtrière (Pr TUBIANA)
- **Paris** : Rothschild (Pr GIRARD).

et encore...

Dans le numéro 7 de Protocoles nous avons parlé de l'essai RITUXIMAB ANRS 085, en cours actuellement, et nous avons consacré un article aux lymphomes non hodgkiniens.

Deux autres essais concernant cette maladie sont actuellement proposés :

- Le premier, appelé CISVIH 97, propose une chimiothérapie intensive séquentielle (CIS) dans les lymphomes non hodgkiniens chez des personnes infectées par le VIH.
- Le second, dénommé SNCVIH 98, comporte une association de chimiothérapie, accompagnée de l'administration d'un facteur de croissance hématopoïétique (cellules de la moëlle osseuse précurseurs des composés du

sang), et de radiologie pour des personnes atteintes d'un lymphome non hodgkinien primitif du système nerveux central et infectées par le VIH.

Etant donné la gravité de cette maladie et la nécessité d'une prise en charge rigoureuse, il est préférable pour les personnes concernées de prendre directement contact avec le service qui s'occupe de ces protocoles.

Investigateur principal : Pr Gastaud Institut Paoli Calmettes 13273 Marseille Cedex 11 Tel : 04 91 22 32 61

ESSAIS DÉJÀ COMMENTÉS

et toujours...

► ANRS 079

Essai randomisé de phase II d'un traitement par Interleukine 2, administrée par voie sous-cutanée et associée à une trithérapie antirétrovirale contenant un inhibiteur de protéase, comparé à un traitement antirétroviral seul.

Cet essai s'adresse à des patients n'ayant jamais développé de maladies opportunistes et ayant à l'inclusion une moyenne des CD4 entre 200 et 550 par mm³, naïfs de tout traitement antirétroviral, ou ayant été traités pendant au moins 3 mois par des analogues nucléosidiques excluant la d4T. **L'essai est toujours en cours ; il a inclus 112 patients, pour 120 prévus.** A juillet 1999, 35 patients ont terminé l'essai et sont suivis sur le long terme pendant 24 mois. Ce suivi a pour objectif de poursuivre l'étude de l'effet de l'IL2 associée à un traitement antirétroviral incluant un IP sur les paramètres immunologiques de la restauration immunitaire, ainsi que l'évaluation à long terme de l'effet sur la réplication virale de l'association IL2 + traitement antirétroviral avec IP. Le suivi sera effectué tous les 2 mois ; les cures d'IL2 seront poursuivies en fonction du nombre de CD4 : interrompue au-delà de 1000 CD4 / mm³, reprise en cas de baisse de 25% par rapport au taux final. Les patients initialement randomisés dans le groupe sans IL2 pourront recevoir des cures d'IL2 s'ils n'ont pas une augmentation du taux de CD4 supérieure à 50% par rapport au taux de CD4 à l'inclusion.

Investigateur principal : Pr. Yves Lévy Hôpital Henri Mondor 94010 Créteil Tél. 01 49 81 24 55

► atlantic

Essai de stratégie visant à comparer différentes approches thérapeutiques : 3 antiviraux dirigés contre la même cible virale (reverse transcriptase) ou contre deux cibles différentes (reverse transcriptase et protéase).

L'étude est toujours en cours, et ses résultats à 48 semaines devraient être présentés à l'ICAAC à San Francisco en septembre 1999. **Elle s'est enrichie d'une nouvelle étude, FATLANTIC, destinée à prolonger la surveillance et à effectuer le recensement des effets indésirables**, en particulier de l'hypertriglycéridémie et du syndrome de lipodystrophie, dans les 3 bras étudiés par atlantic (d4T+ddl+3TC, d4T+ddl+indinavir, d4T+ddl+névirapine). **L'étude, portant désormais sur 144 semaines, consiste à effectuer tous les 6 mois**, dans le cadre du suivi déjà existant, **des mesures anthropométriques, un bilan lipidique complet et un bilan endocrinien.**

L'évaluation radiologique de la lipodystrophie est effectuée à l'aide d'un scanner abdominal sans injection, permettant de calculer la répartition de la masse grasseuse intra-abdominale et la masse grasseuse sous-cutanée. **Investigateur principal** : Pr. Christine Katlama Hôpital Pitié-Salpêtrière 75013 Paris Tél. 01 42 16 01 42

► trivir [ANRS]

Étude des répercussions d'une multithérapie anti VIH hautement active sur l'hépatite C.

Le projet de cohorte a été amendé, étendant l'inclusion à des patients recevant une multithérapie antirétrovirale hautement active, et non plus aux seuls patients sous trithérapie incluant une antiprotéase. **Peuvent donc être inclus des patients recevant un inhibiteur non-nucléosidique et deux inhibiteurs nucléosidiques.** Un nouvel amendement a été déposé pour pouvoir inclure des patients recevant trois inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse. En cas d'aggravation constatée de l'hépatite C sous multithérapie anti VIH, les patients pourront avoir accès à un traitement anti VHC : bithérapie Interféron A + Ribavirine.

Coordinateur clinique de l'essai : Pr. Hervé Zylberberg Hôpital Necker 75015 Paris Tél. 01 44 49 43 32.

► cinq à zéro

Évaluation de la tolérance et de l'efficacité d'un traitement combinant quatre antirétroviraux (d4T, ddl, névirapine, saquinavir) et une dose réduite de ritonavir.

Un amendement de cet essai par le CCPPRB de Saint Germain en Laye est intervenu pour les patients arrivant au 7ème mois du traitement. **Pour les patients indétectables aux 5ème et 6ème mois de la pentathérapie** (virémie plasmatique inférieure à 200 copies/ml et virémie cellulaire infectieuse inférieure à 6 cellules infectieuses pour 107), **il n'est plus question d'interrompre le traitement au début du 7ème mois, mais de modifier ce traitement.** Le traitement de continuation sera réduit à 3 médicaments du traitement initial : d4T, ddl, névirapine, auxquels il sera ajouté de l'hydroxyurée (Hydréa®), dans le but de renforcer l'action antivirale de la ddl. Cette quadrithérapie sera suivie durant les 12 mois suivant le 7ème mois de l'inclusion ; au cours de ces 12 mois, des contrôles cliniques, virologiques et immunologiques rapprochés seront effectués aux mois 1, 2, 4, 6, 9 et 12. Les patients échappant à la quadrithérapie seront traités à l'initiative du médecin investigateur, en réintroduisant de préférence saquinavir + dose réduite de ritonavir, au dosage de la pentathérapie initiale. **Cet amendement change le titre de l'essai de cinq à zéro à cinq à quatre.**

Investigateur principal : Dr Jacques Leibowitch Hôpital Raymond Poincaré 92380 Garches Tél. 01 47 10 79 60

► penta VII [ANRS 087]

Essai international destiné à évaluer la tolérance, la toxicité, la pharmacocinétique et l'activité de l'association stavudine+didanosine+nelfinavir chez les nourrissons.

Du fait du caractère européen de cet essai, et du fait qu'il émane des pédiatres et non des firmes pharmaceutiques, **le démarrage de penta VII a connu quelques retards.** Les 8 premiers enfants inclus, au niveau européen, bénéficieront d'une étude de pharmacocinétique du Viracept®, c'est à dire d'un dosage du médicament dans le sang, au cours d'une journée d'hospitalisation comportant 5 prélèvements répartis sur une durée de 8 heures. **A l'heure actuelle, 3 nourrissons ont déjà été inclus ;** le traitement semble bien supporté et les résultats satisfaisants, pour autant que l'on puisse en juger avec un recul de seulement 3 mois.

Investigateur principal : Dr Albert Faye - Service de pédiatrie-hématologie - Hôpital Robert Debré 75019 Paris.

Erratum : le numéro de téléphone est le 01 40 03 47 40

ESSAIS ARRÊTÉS

inclusions terminées

► trianon [ANRS 081]

Comparaison de l'activité antirétrovirale de névirapine+d4T+indinavir versus 3TC+d4T+indinavir.

Les inclusions sont terminées **depuis le mois d'août 1998** et concernent 144 patients. La durée totale du traitement est de 18 mois. **Fin de l'essai : février 2000.**
Investigateur principal : Dr Odile Launay Centre hospitalier intercommunal 94010 Créteil Tél. 01 45 17 54 79

► ilstim [ANRS 082]

Étude comparative de l'efficacité immunologique et de la tolérance de l'interleukine 2 chez des patients ayant entre 25 et 200 CD4 / mm3 et une charge virale inférieure à 1 000 copies / ml.

L'essai se termine et ses résultats seront communiqués en début d'année 2000.

Investigateur principal : Pr. Christine Katlama Hôpital Pitié-Salpêtrière 75013 Paris Tél. 01 42 16 01 42

► ANRS 091

Étude pilote évaluant l'efficacité antivirale et la tolérance du FTC+ddl+éfavirenz en une prise unique et journalière.

Cette étude s'adresse aux personnes naïves de tout traitement antirétroviral, ayant un nombre de CD4 supérieur à 100 / mm3 et une charge virale supérieure à 5 000 copies / ml.

Les inclusions ont été bouclées en moins d'un mois. Les premiers résultats d'efficacité et de tolérance sont rassurants et un prochain amendement devrait permettre une prolongation de l'étude pour 6 mois supplémentaires.

Investigateur principal : Pr. Jean-Michel Molina Hôpital Saint Louis 75010 Paris Tél. 01 42 49 90 66

net, web, réseau...

Le réseau internet se développe et les sites se multiplient. Nous répondons souvent à des demandes d'adresses, d'informations sur les bons sites, ceux qu'il faut éviter...

Voici dans un premier temps quelques sites francophones (associatifs et institutionnels) qui vous permettrons de commencer une bonne navigation sur le net. La plupart d'entre eux propose des liens ; la toile est grande.

► adresses institutionnelles

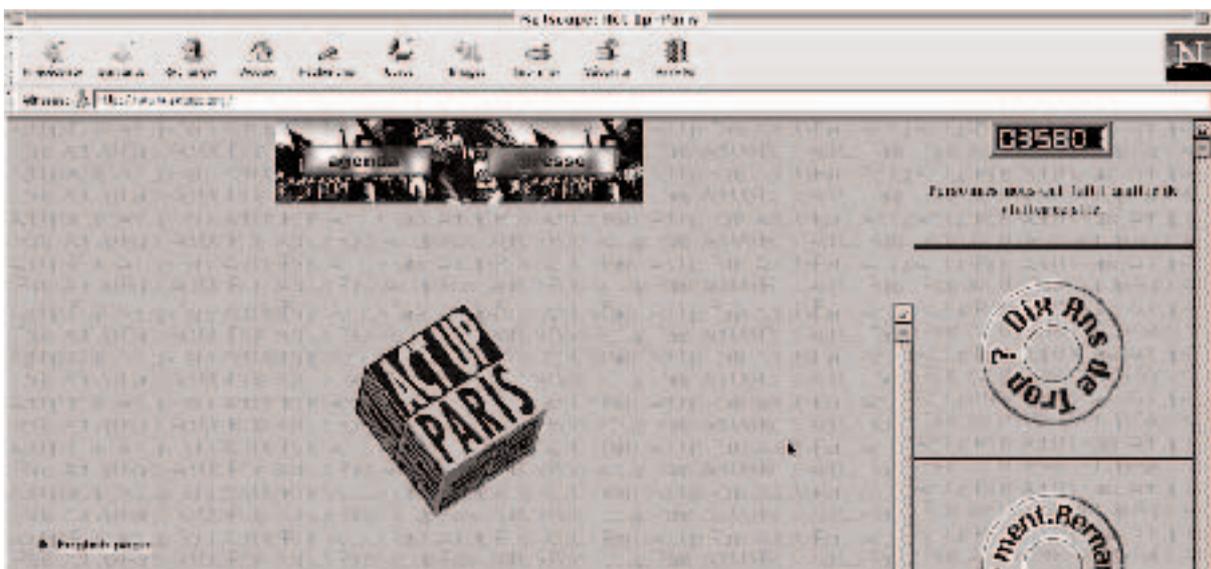
Site : **Agence des Produits de Santé**
<http://www.agmed.sante.gouv.fr>
 Site : **Agence Nationale de Recherche sur le Sida**
<http://www.anrs.cnrs-mrs.fr/anrs>
<http://www.igs-server.cnrs-mrs.fr/anrs>
 Site : **CESES**
<http://www.ceses.org>
 Site : **Direction Générale de la Santé**
<http://www.santé.gouv.fr>
 Site : **INSERM**, Communauté Européenne
<http://www.sidanet.asso.fr/home2.htm>
 Site : **Institut de Veille Sanitaire**
<http://www.b3e.jussieu.fr/rnsp>

► adresses associatives

Site : **Act Up-Paris**
<http://www.actupp.org>
 Site : **Actions Traitements**
<http://www.services.worldnetfr/acttreat>

Site : **Aides**
<http://www.aides.org>
 Site : **CRIPS**
<http://www.crips.asso.fr/reseau.htm>
 Site : **ECS**
<http://www.sidaction.org>
 Site : **Migrants contre le sida**
<http://www.aegis.com/maha>
 Site : **Sida Info Service**
<http://www.sida-info-service.org>
 Site : **Sol En Si**
<http://www.solensi.asso.fr>
 Site : **Solidarité Sida**
<http://www.solidarité-sida.asso.fr>
Regroupement d'associations avec leur lien
<http://www.vih.org/>
Site suisse avec de nombreux liens
<http://www.hivnet.ch/f/index-frame.html>

Sur l'initiative de quelques association, une liste sida vient d'être créée et permet de recevoir de l'information, d'en échanger, c'est aussi un forum de discussion et d'information sur le sida. Pour s'y inscrire il faut en faire la demande directement sur la liste : **sida@club.voila.fr**



12 en attendant la RéPI

Le 22 septembre prochain, la commission Traitements & Recherche d'Act Up-Paris organise une RéPI sur le thème «VIH et troubles de la santé mentale». Plusieurs interlocuteurs viendront nous faire part de l'état des connaissances sur le sujet. Le texte suivant nous permet de vous en donner un avant-gout.

Parler de «Santé Mentale», c'est déjà, dit-on, faire entendre implicitement qu'il y aurait une bonne santé mentale, et une mauvaise. Pour nous il n'en est rien. La santé mentale d'un sujet sera le point d'équilibre qu'il parvient à atteindre, en conjugant les diverses réalités - affectives, médicales, sociales, etc. - qui lui permettent de gérer ses perceptions et représentations de l'univers (de l'univers qu'il est, au sein de l'univers qui l'entoure). Ainsi, pour poser un diagnostic de trouble (ou non) de la santé mentale chez une personne séropositive, faudrait-il pouvoir disposer conjointement **d'une approche neurologique⁽¹⁾, d'une approche psychiatrique, d'une approche psychologique ou analytique et d'une approche sociale.**

► le suivi neurologique

L'atteinte du système nerveux central peut être due :

- à une **neurotoxicité directe ou indirecte du VIH** (encéphalopathie),

- à une **infection opportuniste** (toxoplasmose cérébrale, cryptococcose, leucoencéphalopathie multifocale progressive ou LEMP, encéphalites dues au CytoMégaloVirus (CMV), tumeurs cérébrales ou lymphomes),

- à une **neuropathie** (attaque des terminaisons de certaines fibres nerveuses) **liée au VIH ou aux médicaments** (notamment d4T, ddl, ddC).

Pour un séropositif, les atteintes neurologiques se traduisent le plus souvent par des douleurs aux extrémités des membres, ou à la surface de la peau. Ces symptômes relèvent normalement de la compétence des centres anti-douleurs, qui n'ayant le plus souvent que peu de pratique de prise en charge VIH, ont souvent des difficultés pour poser un diagnostic juste et y apporter rapidement une réponse thérapeutique. Si votre médecin vous dirige vers un centre anti-douleurs, assurez-vous qu'ils sont suffisamment formés ou allez dans un autre service hospitalier ; tel que le service du Professeur J. Gasnault - Hôpital Kremlin-Bicêtre - 78, rue du Gal. Leclerc 94275 Le Kremlin-Bicêtre cedex - 01 45 21 21 21.

► le suivi psychothérapeutique et/ou psychanalytique

Il apparaît que l'apprentissage d'une séropositivité et les modifications structurelles qui s'ensuivent, constituent pour les sujets contaminés par le VIH **une suite de souffrances psychiques accompagnées ou générant des remaniements psychiques plus ou moins opérants pour pouvoir supporter une réalité rendue plus difficile, plus complexe par la maladie.**

On constate aussi que des fragilités psychiques pré-existantes à la séropositivité favorisent grandement les décompensations.

Pour soulager ces souffrances psychiques, différentes approches sont proposées, qui vont de la psychothérapie⁽²⁾ de soutien à la psychanalyse³, en passant par des séances de relaxation avec un psychomotricien(ne). Elles apparaissent souvent comme le meilleur moyen, pour les séropositifs et leurs proches, de **redéfinir la place de leur corps, leur place en tant que sujet dans une société qui exclue autant qu'elle compatit**, de réfléchir au rôle de leur sexualité.

Si vous en sentez le besoin, vous pouvez demander à votre médecin hospitalier ou à votre médecin traitant des adresses de psychothérapeutes. Si vous ne souhaitez pas mettre votre médecin dans le coup, vous pouvez contacter Espas - 36, rue de Turbigo - 75003 Paris - 01 42 72 64 86. Suite à un premier entretien, ils vous orienteront vers un thérapeute formé pour le suivi de personnes séropositives. Il existe aussi une consultation de sexologie à l'hôpital St. Louis pour les personnes séropositives et leurs conjoint(e)s - Dr Jacques Waynberg 42, rue Bichat - 75010 Paris - 01 42 49 49 49.

► le suivi psychiatrique

Lorsque des «remaniements psychiques» échouent, on retrouve fréquemment des symptômes classiques de dépression, d'angoisse et, plus rarement, des manifestations psychotiques. Même s'il est difficile de tirer des conclusions claires du fait des disparités méthodologiques des différentes études sur le sujet, il est bon de rappeler que **les taux de suicides, de pensées suicidaires et de tentatives de suicides sont sensiblement plus élevés chez les personnes séropositives que dans la population séronégative.** Une chimiothérapie à l'aide d'antidépresseurs, d'anxiolytiques, de neuroleptiques, de somnifères, de psychotropes et de produits de substitution ne doit pas être négligée pour soulager des souffrances psychiques que la parole ne suffit pas à résoudre. Nous attirons votre attention sur le fait qu'il existe de nombreuses interactions médicamenteuses entre les antirétroviraux et l'ensemble de ces médicaments. Il est donc nécessaire de bien informer le psychiatre des médicaments que vous prenez.

► distorsions

L'épuisement thérapeutique des patients en traitement, l'épuisement professionnel du personnel médical et social, la très fréquente inadéquation entre le support médical et social proposé par les soignants et l'efficacité attendue par les malades ne doivent pas être perdue de vue, non plus que de l'environnement matériel et social dans lequel vivent les personnes.

Des distorsions dramatiques s'installent, depuis l'arrivée des multithérapies, quant aux supports médicaux et sociaux proposés aux personnes séropositives en situation de souffrances mentale.

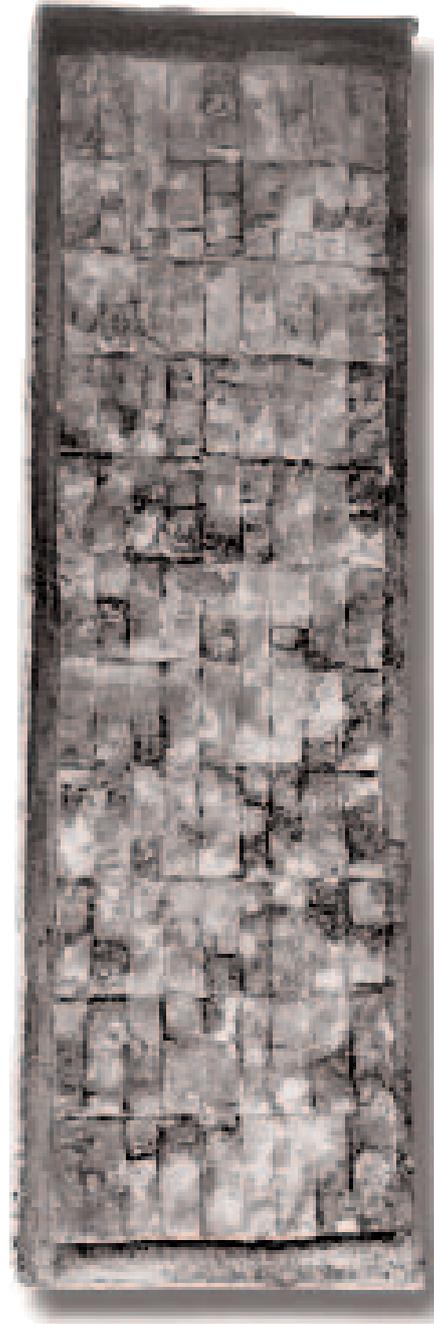
C'est précisément pour réduire au plus vite ces distorsions, qu'**il nous paraît urgent de faire un constat médical précis des risques et de la fréquence de troubles de la santé mentale chez les personnes séropositives.** Tout reste à faire. Les résistances des différents soignants à travailler ensemble, d'une discipline à l'autre, sont flagrantes : la prise en charge de la santé mentale en fait souvent les frais. Le personnel soignant spécialisé dans le domaine «psy» est souvent peu formé sur le VIH. **Il faut exiger que le personnel auquel nous nous adressons sache prendre en compte la spécificité de nos séropositivités.** L'institution psychiatrique relève d'une manière générale d'un autre âge : il suffit de voir l'impossibilité dans laquelle elle est, d'imaginer une sexualité en hôpital psy, et donc de mettre en place une vraie politique de prévention.

► glossaire

⁽¹⁾- neurologue : le neurologue est un médecin qui diagnostique les symptômes au moyen d'une **approche clinique**, (examens corporels et biologiques), et de tests cognitifs et de comportements. Les soins neurologiques bénéficient de la même prise en charge par la sécurité sociale que l'ensemble de votre suivi VIH.

⁽²⁾- psychothérapie : les psychologues (ayant une formation universitaire), les psychiatres (ayant une formation de médecine et habilité à délivrer des médicaments), ou les psychanalystes (ayant fait une analyse didactique et suivi une formation dans une école de psychanalyse) peuvent proposer des **entretiens réguliers** pour, tout en tenant compte de votre séropositivité, travailler sur l'histoire particulière qui est la vôtre. Les consultations de psychologie du service public (Hôpitaux, dispensaires, Centres Médico-Psychologique) et de psychiatrie sont prises en charge à 100%.

⁽³⁾- psychanalyse : une analyse ne se fait pas en face à face, c'est un **travail de longue haleine** durant lequel le patient réélabore par lui-même les éléments de son histoire.



22 septembre 99

19H00 - 22H00

**Centre Wallonie Bruxelles,
46 rue Quincampoix,**

Métro : Châtelet les Halles ou Rambuteau

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

un plaisir sain pour un corps sain

Tout un chacun n'appréhende pas la maladie de la même manière. Cette affirmation a des airs de Lapalissade, tant elle se vérifie tous les jours à mesure que se découvre l'histoire du sida et de ses traitements.

Il en est ainsi de l'efficacité des antiviraux aussi bien que de la tolérance et des effets secondaires de ces traitements : chaque individu constitue un cas à part et réagit différemment de l'autre. Partant de la constatation que tous les patients d'un médecin sont soignés avec la même attention sans donner les mêmes résultats, il faut chercher la cause de cette disparité dans la différence qui existe entre les malades. Bien entendu, les causes de ces disparités sont innombrables et ne sont pas forcément connues. **Mais des éléments tangibles apparaissent, sur lesquels on peut peut-être agir pour améliorer la qualité de vie**, voire la résistance au virus, qui sont parfois - pour ne pas dire souvent - laissés de côté par les médecins qui «vont à l'essentiel», ne s'en tiennent qu'au traitement antirétroviral et à celui des maladies opportunistes. Ainsi en va-t-il de la nutrition. Il y a bien les vitamines, les oligo-éléments, les compléments alimentaires, les recettes de grand-mère... Mais il n'en sera pas vraiment question, non par dénigrement, mais tout simplement a priori parce que nous mettons tous quelque chose dans notre assiette plusieurs fois par jour, que tout cela est censé constituer notre apport alimentaire et que tout le reste vient en supplément. Pourtant **comment pourrions-nous fonctionner correctement, a fortiori face à un agent infectieux, si la base de notre alimentation quotidienne est à côté de la plaque ?** Ou, si vous préférez, pourquoi avaler des tas de trucs synthétiques quand les bonnes choses sont si alléchantes ?

►rappel

Pour rationaliser un peu ce propos, nous avons rencontré le **Dr Sérog, nutritionniste**, afin qu'il nous éclaire sur ce qui constitue une bonne alimentation. Voici, en substance ce qui est sorti de cet entretien. La clé du problème, c'est d'obtenir une alimentation équilibrée, c'est à dire capable d'apporter à l'organisme tout ce dont il a besoin en quantité suffisante. Voici donc un principe de base : **une alimentation équilibrée se compose selon nos habitudes françaises de trois repas :**

- un **petit déjeuner** composé d'une boisson chaude et type café, thé, chocolat, accompagné de lait et de pain, beurre, confiture. Diverses gâteries peuvent s'y adjoindre, céréales, jus de fruit, yaourt.
- Deux repas complets, **déjeuner et dîner**, com-

posés typiquement l'un et l'autre de crudités ou de fruits, d'un plat principal, viande, œufs, poisson accompagné de féculents ou de légumes verts, d'un laitage choisi selon la richesse du plat principal et d'un fruit.

Bien entendu c'est là un modèle. Il s'agit ensuite de varier les plaisirs selon ses envies en gardant ce schéma comme base d'équilibre. Par exemple, une charcuterie de temps en temps doit s'équilibrer avec un plat principal plus maigre, et de même pour une pâtisserie en dessert. Les boissons prises pendant ces repas (sodas, bière ou vin), viennent s'ajouter à l'apport nutritionnel, sauf s'il s'agit d'eau, bien entendu.

►équilibre et bien-être

Il ne faut pas rechercher la perfection de l'équilibre sous la contrainte mais le plaisir de se nourrir de choses qui concourent à un bien-être. Autrement dit, se nourrir de manière équilibrée ne doit pas être ressenti comme un « régime » avec tout le côté péjoratif de ce mot, mais comme un plaisir et un bien-être. Il n'y a pas à priori de choses à bannir de son alimentation, mais seulement des rééquilibrages à effectuer parfois : les inconditionnels du Mac-Donald's ne doivent pas se sentir frustrés mais doivent seulement penser à compenser une nourriture trop grasse et sucrée par des apports de légumes verts et de protéines maigres, par exemple. **Se nourrir équilibré est avant tout une activité consciente et réfléchie.**

Nous avons tous une tendance naturelle à aller prioritairement vers tel ou tel aliment. Mais souvent ces élans ou ces habitudes alimentaires acquises dans la petite enfance, sont le résultat de réflexes de sécurité inconsciente : un aliment inconnu provoque de la méfiance tandis qu'un plat de sa maman est un plaisir incomparable. C'est ce qui explique que les changements d'habitudes alimentaires ne soient pas toujours chose facile. Il ne faut pas contrecarrer sa propre culture mais chercher à l'équilibrer quand c'est nécessaire.

A partir d'une situation donnée, comment rééquilibrer son alimentation ? Un moyen efficace consiste à établir pendant quelques jours un **carnet d'alimentation**, c'est à dire noter scrupuleusement tout ce que l'on mange, quantité et qualité comprises. A partir de ces notes, on peut ensuite étudier avec l'aide de son médecin les éventuels carences ou excédents qu'elles révèlent. Parfois de petits changements peuvent amener de grands effets : par exemple, trop de graisses peut se résoudre en remplaçant le lait entier par du lait écrémé. Le choix de ce que l'on mange doit être conscient, il ne faut ni manger au hasard ce qui se présente ni faire une exclusive d'un type de produit. **Cette**

recherche d'équilibre doit s'inscrire dans la durée et devenir une habitude.

► carences

Ce qui précède vaut bien entendu pour tout le monde, malade ou pas. A partir de cette alimentation de base **d'autres problèmes peuvent survenir chez les personnes malades, dus à la maladie elle-même soit, dans le cas du sida, sous l'effet de l'action du virus, soit sous celui des médicaments pris pour se soigner.**

Une carence en vitamines nécessite toujours une supplémentation au-delà de ce que peut apporter la nourriture. Encore faut-il savoir en quoi consistent ces carences. Des études ont permis de savoir que certains comportements ou certaines pathologies provoquent des carences en vitamines. Appelées sub-carences, elles ne sont pas forcément immédiatement constatables, mais peuvent donner lieu à une supplémentation additionnelle limitée, destinée à prévenir les effets néfastes qui pourraient en résulter. Ainsi, les fumeurs sont typiquement carencés en vitamine C. L'infection à VIH provoque aussi de telles carences. L'orientation de l'alimentation peut, dans certains cas, suffire à rétablir l'équilibre. Encore faut-il consommer des produits utiles à la compensation des manques, et que les quantités consommées ne nuisent pas à l'équilibre général de l'alimentation.

D'une manière générale, **il n'est pas facile de régler des problèmes de carences évaluées à l'aveuglette.** En effet, autant la carence avérée d'une vitamine provoque généralement un effet néfaste, autant une supplémentation excessive peut aller à l'encontre de l'effet espéré. Il s'agit de questions assez mal élucidées où l'usage sans mesure peut provoquer autant d'inconvénients que la carence.

► effets secondaires

Certains effets secondaires gênants sur le système digestif peuvent être combattus grâce à l'adaptation de l'alimentation. Tout en respectant les notions d'équilibre proposées ici, il est utile de modifier ses repas afin de limiter ces effets. Votre médecin pourra vous guider dans ces choix. Mais n'attendez pas qu'il vous conseille, prenez les devants et interrogez-le sur la conduite à tenir. **Malgré tout, dans certains cas, l'alimentation peut ne pas suffire à apaiser ces effets secondaires.**

Parmi les effets secondaires les plus marquants des antiviraux actuels, **les lipodystrophies sont des troubles du métabolisme plus ou moins importants selon les personnes sous traitement.** Leur origine précise et les mécanismes en jeu dans ces dysfonctionnements font l'objet d'intenses discussions entre spécialistes et chercheurs. On ne peut pas dire malheureusement que la nutrition suffise à régler ces problèmes mais **la surveillance du taux de triglycérides dans le sang est utile.** Si la modification de l'alimentation

permet de ne «pas en rajouter», elle ne peut pas corriger un trouble d'origine médicamenteuse.

L'accumulation des graisses viscérales, une forme de lipodystrophie, peut être combattue dans une certaine mesure par une surveillance de l'équilibre de l'alimentation associée à un minimum d'exercice physique. Sans aller jusqu'à la pratique sportive intense, on peut tout simplement faire une heure de marche quotidienne. **Le sport est très efficace pendant la phase dynamique de l'accumulation de ces graisses viscérales,** c'est à dire au moment où elles se constituent. Au-delà, les mêmes causes produisent les mêmes effets, mais le résultat sera plus lent.

La perte des boules de bichat (joues creuses) ou la bosse de bison ne sont pas réellement compensables par ces méthodes.

► en conclusion

Bien se nourrir est l'une des clés qui permettent de mieux résister à l'agression de la maladie autant qu'à celle des médicaments dont les effets secondaires sont néfastes. Cette mise au point sur la nutrition n'a pas pour but d'être exhaustive ni d'apporter des réponses à tous les problèmes - d'autant qu'encre ne fois, chaque individu est différent de l'autre. Mais il est parfois des choses simples et routinières qu'on néglige au profit de solutions complexes, onéreuses et sans bénéfice assuré. **Bien se nourrir nous est indispensable, il s'agit d'en faire un atout.** Des difficultés matérielles, sociales ou psychologiques peuvent être un frein à la recherche d'une meilleure alimentation. Mais le plaisir et le bénéfice qu'on en retire méritent d'y consacrer au moins autant d'attention qu'à son traitement.

brèves

► Sustiva®

First European Symposium on Sustiva® - Paris les 3 & 4 juillet 99.

Écrans super géants, traduction simultanée dans toutes les langues européennes, valises de voyage remplies de toutes sortes de documents en quadrichromie glacés (mais surtout pas de bloc notes pour dissuader les fâcheux), buffets à volonté, dîner sur la Seine avec animations... toutes les vieilles recettes du show-biz étaient là pour ovationner la vedette : une gélule au nom peu ragoutant de Sustiva® et qui fait voir des "éléphants roses" à plus de 50% des gens contraints par leur état de santé à devoir l'avaler.

Le samedi donc, on a eu droit au panégyrique de cette excellente molécule aux propriétés incontestables antivirales contre le VIH. Et de fait même si c'est précisément ça qui fait problème : **c'est un très bon produit chimique, tellement bon qu'on n'a pas le droit de se plaindre s'il nous décape les neurones, s'il nous bousille la peau, s'il provoque de brusques accès de fièvre ou des diarrhées incontrôlables**, pour ne citer que les principaux effets secondaires...

De cette avalanche de compliments et d'auto-congratulation médicale, je ne mentionnerai que deux choses :

1/ Les conclusions de l'étude DMP¹ 266-006, présentées par le Dr S. Staszewski (Allemagne) comparant l'efficacité de 3 polythérapies, soit Sustiva® + AZT + 3TC / Sustiva® + Crixivan® / Crixivan® + AZT + 3TC chez des patients naïfs d'antiprotéase, de NNRTI² et de 3TC. De cette étude, on retiendra que chez des patients n'ayant pas reçu de traitement VIH auparavant, ou seulement une bithérapie d'analogues nucléosidiques, avec une charge virale inférieure à 50.000 copies, **les trois types de polythérapies sont équivalents en termes d'efficacité**, avec dans tous les bras plus de 80% de patients indétectables (seuil à 400 copies) au bout de 60 semaines de la prise d'un de ces traitements.

2/ Les délires mathématiques du sieur **David Ho**, qui n'en finit pas de recalculer sur le papier la cinétique virale, et qui prétend, après avoir déjà affirmé tout et n'importe quoi, que l'éradication était obtainable au bout de 10 ans de traitement HAART³, **préconise une intensification des médications actuelles** une activation des lymphocytes par immunomodulateur du genre IL2, Interféro, etc. : "nos" effets secondaires, manifestement ça ne "lui" fait rien.

Le dimanche, une table ronde réunissant tous les cliniciens qui avaient chanté à l'unisson la veille. Cette fois-ci la rengaine était : que sait-on sait sur les mécanismes qui provoquent ces rash insupportables ? Que sait-on sait sur les mécanismes neurologiques qui font que les patients sont "stone", deviennent dépressifs, cauchemardent... ? Et quand ça se produit, que fait-on ?

Bien évidemment pas de réponse, surtout pas de la part du laboratoire (DuPont Pharma). **Affligeant.**

1- DMP 266 était le nom du Sustiva® à ses débuts.

2- NNRTI : inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse, tels que Sustiva®, Viramune®, Rescriptor®.

3- HAART : thérapies anti VIH à pouvoir hautement actif.

► Maxépa®

Le Maxépa® (Oméga 3 polyinsaturés), médicament produit par les laboratoires Pierre Fabre Médicament, n'est plus remboursé par la Sécurité Sociale depuis le 23 juillet 1998. Ce médicament est très prescrit aux personnes qui suivent un traitement anti-VIH, pour contrer les risques de perturbations métaboliques (augmentation massive du taux de lipides circulants) causés, en partie, par les effets secondaires des trithérapies. C'est l'une des seules molécules capables de provoquer une diminution du taux de triglycérides de 30%, sans toxicité, et sans interaction avec les antirétroviraux. En attendant qu'une décision soit prise quant à son remboursement, nous vous informons que sur présentation de votre carte de sécu et d'une ordonnance de votre médecin, la pharmacie centrale de l'hôpital Saint Antoine (secteur jaune, porte 3) peut en dispenser gratuitement.

► Méthadone® et Viramune®

La Viramune® (névirapine) déclenche des syndromes de manque chez les patients sous Méthadone®. Elle diminue de manière significative les taux de concentration de méthadone dans le sang, provoquant ainsi des syndromes de manque modérés, voire sévères : douleurs ou crampes abdominales, agitations, pilo érection (cheveux qui se dressent sur la tête), éruptions cutanées, insomnies, larmolement continu, palpitations et écoulement nasal. La Viramune® métabolisée dans le foie par le cytochrome P450 3A4 (CYP3A4) est aussi un inducteur potentiel (déclencheur) de ce même cytochrome P450 3A4. Ce qui veut dire que

d'autres médicaments métabolisés par le CYP3A4 (comme la Méthadone®) peuvent, s'ils sont pris en même temps que la Viramune® voir leur concentration sérologique diminuer. Il est donc recommandé aux prescripteurs d'anticiper le besoin d'augmentation des doses de Méthadone® en cas de traitement VIH à base de Viramune®. **Un suivi particulier de ces patients est donc nécessaire** dès le début de la mise sous traitement, et ce jusqu'à ce que la situation soit stabilisée.

► calendrier de la commission traitement & recherches.

Les vacances terminées, la commission T&R se remet au travail. Les prochaines réunions auront lieu les **9 et 23 septembre, 7 et 21 octobre, 4 et 18 novembre, 2 et 16 décembre**, à 19H30 au local d'Act Up-Paris. La commission organisera également **3 RéPI avant la fin de l'année 1999.** La prochaine aura lieu le 22 septembre à 19H30 au centre Wallonie Bruxelles, les dates des deux suivantes ne sont pas encore arrêtées.

Vous pouvez rejoindre notre commission, le travail ne manque pas et les énergies nouvelles sont les bienvenues. Vous pouvez aussi venir simplement pour vous informer.

table ronde primo-infection





pour ou contre la mise sous traitement des primo-infections ?

► introduction

Marc - Nous sommes ici pour une table ronde sur la primo-infection, il se trouve que les positions sont un peu partagées et qu'on n'a jamais eu de discussion assez poussée là dessus, à savoir s'il y a un intérêt à traiter quelqu'un au moment de sa primo-infection. Vous avez reçu les textes du rapport Delfraissy concernant la primo-infection et les fiches publiées dans Protocoles sur les essais de primo-infection (essais au nombre de 4 : Quest, Primoféron, Quadrivar et ANRS 053B). L'idée de cette table ronde, c'est de permettre aux lecteurs de Protocoles d'avoir le maximum d'informations s'ils sont confrontés un jour à une rupture de capote, un échange de seringue, un rapport non protégé, une prise de risque...

Eudes - Act Up pourrait aussi faire des propositions claires. Doit-on oui ou non traiter la primo infection ? Si oui, dans quel cadre ? Avec un renforcement des protocoles existants ? En inventant de nouveaux protocoles ? De nouvelles stratégies ? L'essai Quest de Glaxo Wellcome est-il à bannir, à haïr ou non ? Est-ce qu'on va vers une utilisation systématique des immunomodulateurs⁽¹⁾ utilisés dans Quadrivar et Primoféron ? Quel design pour des protocoles qui soient moins rampants et inacceptables que ceux que nous avons ?

► définition

Mais précisément c'est quoi la primo-infection ? Il s'agit de la période suivant la contamination, marquée par une forte répllication et dissémination virales. Elle s'accompagne fréquemment de signes cliniques apparaissant vers le 15ème jour et dure de deux à six semaines : c'est le syndrome antirétroviral aigü ou primo-infection symptomatique. Les marqueurs virologiques de la primo-infection sont l'ARN VIH plasmatique (à partir du 12ème jour) et l'antigénémie p24 (à partir du 15ème jour). Ils signent le diagnostic. Durant la primo-infection débute la séroconversion⁽²⁾. 50 à 70% des primo-infections sont symptomatiques, c'est à dire que des signes cliniques apparaissent : état grippal qui perdure, (proche de la mononucléose), manifestations cutanées... Ce moment peut être suivi d'une période asymptomatique, c'est-à-dire une période où l'infection ne produit pas d'effets directement ressentis.

► tests

Le test Elisa permet actuellement une détection plus précoce des anticorps, dès le 22ème jour qui suit la contamination. Il doit être complété par le test Western blot, composé de 5 bandes, sensibles aux différents antigènes. Le Western blot réagit d'abord de façon partielle puis se complète progressivement, témoignant de la cinétique d'apparition des anticorps. C'est parce que cette cinétique est extrêmement variable que les tests ne se positivent que tardivement chez certaines personnes.

► traiter tôt ?

Eudes - Les experts parlent de plus en plus de ne pas traiter tôt mais ils en discutent comme des bourgeois du seizième, dans leur salon, entre eux, car on sait très bien que ça va mettre énormément de temps à redescendre sur le terrain et c'est là que c'est hypocrite ! Car les médecins, petits ou grands, continueront, pendant des années et des années, à traiter tôt, hors cadre et hors essai.

Christophe - J'ai bien envie d'accuser les médecins de mauvaise foi, car il ne faut pas oublier qu'ils vivent aussi des financements des laboratoires et donc on peut voir un intérêt de leur part à traiter tôt et fort. Je me souviens, il y a deux ans, d'avoir assisté à des réunions où le leitmotiv était de traiter tôt et fort et on traitait donc un maximum de gens.

Aujourd'hui, ce sont ces mêmes médecins qui disent le contraire. Il y a une telle pression des labos que c'est à nous aussi de garder en tête l'intérêt des malades pour lutter contre la collaboration des labos et des médecins. Je sais que c'est un peu de la mauvaise foi mais en même temps...

Nicolas - Pour le moment je vois trois bénéfices à traiter les primo-infections : d'abord éviter la prolifération du virus et l'invasion des sites sanctuaires pour lesquels il faudrait 23 ans pour en déloger le virus. Mais là, on sait que ça ne marche pas et que les traitements de la primo-infection que l'on propose sont inopérants. Ensuite, cela permettrait d'arrêter les traitements au bout de deux à trois ans, mais ça reste encore à évaluer. Aucun des protocoles actuels n'en parle, c'est donc une question à creuser. Enfin le troisième intérêt, c'est de préserver les répertoires immunologiques. Là encore, ces mêmes essais n'en parlent pas, sauf peut-être Quadrivar un peu. Tout ça pour dire que les seuls essais qui existent ne se posent aucune des questions vraiment intéressantes.



► essais

Christophe - Les médecins ont joué aux apprentis sorciers. Il a bien fallu faire des essais pour voir ce qui se passe, pour essayer de comprendre les avancées, mais le gros problème maintenant, c'est qu'il y a plein de gens qu'on a mis sous traitement en primo-infection, de façon hyper précoce, avec un suivi relativement correct et des traitements qu'on ne connaissait absolument pas à l'époque et on voit aujourd'hui ce qui se passe ; alors ça commence à faire beaucoup. Pour 50% des personnes, l'histoire naturelle de la maladie sans traitement et hors de toute intervention, c'est 15 ans avant que la maladie ne se déclare. Alors le résultat aujourd'hui, pour ces personnes entrées dans des essais de primo-infection, c'est qu'il y en a très peu qui y sont encore. Pour l'essai 053B, il y en a peut-être 6 ou 7 sur 60. Ça fait 10% de personnes pour qui ça a donné des résultats, c'est très peu. Pour les autres, ce sont des traitements perdus, quand on sait le peu de molécules actuellement sur le marché c'est inquiétant et surtout on leur a fait perdre des années de vie sans traitement. Je suis pour qu'on continue des essais sur la primo-infection, car c'est important de comprendre ce qui se passe, mais dans des essais méga contrôlés. Il faudrait dire à l'ANRS qu'on les met vraiment sous contrôle. Nicolas a été mis sous traitement, il est sorti de l'essai et depuis il n'a aucun suivi ; si ça se trouve, il va développer des toxicités et/ou des résistances à tel ou tel médicament et on n'en saura rien, c'est vraiment grave. Il faut alerter les gens sur ce sujet. On ne laisse pas aux gens le temps de réfléchir, on ne peut pas agir comme ça avec les gens sauf dans le cas d'un essai hyper strict.

Hugues - Les derniers essais, qui incluent peu de gens d'ailleurs, ont l'air plus intéressants car ils sont moins vaseux. En ce sens, Primoféron et Quadrivar sont plutôt pas mal. L'un des objectifs de Quadrivar, c'est d'éradiquer le virus dans les sites sanctuaires et c'est pour cela qu'il propose une biopsie, une ponction lombaire et une analyse du sperme. Primoféron a la même idée, même s'ils ont moins de certitudes. Ils se demandent si, avec les traitements qu'on a actuellement, on peut arriver à pénétrer dans les sites sanctuaires.

► éradication

Lionel - Le premier essai français de traitement de la primo-infection, l'essai ANRS 053B, avait pour but d'éradiquer le virus. Le virus est là mais il infecte très rapidement les cellules. Donc aujourd'hui on traite les personnes en primo-infection symptomatique parce que ça arrange les choses au long cours, pour que le système immunitaire ne s'affaiblisse pas trop. C'est en fait pour préserver le système immunitaire.

Hugues - Quadrivar précise dans son protocole que certaines analyses seront faites pour voir si une éradication est possible.

Stéphane - Aujourd'hui on parle d'éradication mais on ne sait pas qui y croit encore. Le rapport

Delfraissy⁽³⁾ se contredit sur ce sujet.

Bruno - Les résultats rendent illusoire l'éradication virale à court ou moyen terme.

Hugues - On se rend compte que le discours évolue ; avant, l'éradication était quasiment un but.

Maintenant, quand on lit les protocoles, on sent que les investigateurs marchent sur des oeufs : « On va faire des essais, des mesures, des analyses pour voir si, par hasard, on arriverait à quelque chose... » et on n'y croit pas forcément. Primoféron, l'essai de Galanaud, indique qu'on n'est pas sûr d'arrêter le traitement car on n'est pas sûr d'arriver à l'éradication. Et Quadrivar, quelques mois après est encore plus prudent ; la fin du traitement n'est plus du tout envisagée. Les médecins deviennent de plus en plus prudents quant à l'éradication du virus. Quant à l'arrêt du traitement cela ressemble à la quête du Graal.

Lionel - L'éradication, c'est complètement illusoire. Actuellement, on pense qu'il faudrait 23 années de traitement pour y arriver. En revanche, on imagine qu'on pourrait en traitant tôt, transformer les patients en progresseurs lents⁽⁴⁾, et c'est là, le seul intérêt de traiter une primo-infection. On peut aussi renforcer le système immunitaire. Il ne faut pas perdre de vue que le but est l'arrêt du traitement.

► renforcer la réponse immunitaire

Maurice - Pour chaque infection, il y a des lymphocytes qui reconnaissent un agent pathogène. Le répertoire immunologique, c'est l'ensemble des lymphocytes qui connaissent un agent. Au début, le virus détruit le lymphocyte qui s'attaque à lui et au bout d'un moment, le virus arrive à détruire tout le répertoire, et toutes les variétés disparaissent. C'est cela qui fragilise le système immunitaire et qu'il l'ouvre aux maladies opportunistes.

Hugues - Traiter une primo-infection, c'est espérer que la personne conservera son système immunitaire dans un état à peu près correct, c'est aussi tenter de profiter du fait que le système immunitaire est dans un état suffisamment normal pour l'employer pour lutter contre le virus, d'où les protocoles récents qui emploient des immunomodulateurs.

Eudes - Ce qui est recherché aussi, c'est de voir si en cas de trithérapie ou de quadrithérapie, cela empêche, induit ou n'induit pas, intervient ou n'intervient pas sur la réponse immunitaire spécifique au VIH. On a déjà un début de réponse : la réponse immunitaire spécifique au VIH existe même chez les gens traités en primo-infection, et elle fonctionne. La réponse CTL⁽⁶⁾ ne fonctionne pas mieux chez les personnes traitées que chez les personnes non traitées. On va avoir des réponses à cela en fonction des protocoles qui sont en cours, mais le problème, c'est que ceux qu'on attend ne sont pas intéressants. Les réponses qu'ils apporteront d'ici quelques années ne seront plus d'actualité. Plusieurs études américaines ont montré la relation qui existe entre le déclin initial de la charge virale plasmatique, suite au pic de virémie qui caractérise la primo-infection, et la pré-



sence de lymphocytes T cytotoxiques (CTL (4)). Il a aussi été mis en évidence que l'activité CTL spécifique anti-VIH influence l'histoire naturelle de la maladie. Enfin on a montré la relation qu'il y a entre la capacité de la réponse CTL durant la primo-infection et l'évolution vers la maladie.

► effets secondaires résistances

Stéphane - Un autre problème, ce sont les effets secondaires (lipodystrophies, arrêts cardiaques, ostéonécrose...), ils peuvent venir en traitant tôt ou même tard. Est-ce qu'on va faire prendre à quelqu'un le risque de mourir, cinq ans après le début de son traitement, d'une crise cardiaque, pour une maladie qui n'aurait commencé que cinq ou dix ans après ? On va finir par reprocher aux médicaments de rendre les gens plus malades que s'ils n'avaient pas pris ces traitements.

Christophe - Il ne faut pas oublier que ces médicaments sont vraiment toxiques et qu'on ne doit pas faire prendre le risque à des personnes de vingt cinq ans de devoir se faire greffer une prothèse de la hanche pour leur trente ans. Tous ces médicaments n'étaient pas faits pour traiter spécifiquement le VIH et ce n'est pas parce qu'ils ont été mis rapidement sur le marché qu'il faut en prendre le plus possible et le plus vite possible.

Eudes - Oui, mais avant d'être lipodystrophié ou cardiaque, on a au quotidien une qualité de vie déplorables à cause de ces médicaments. Il faut le rappeler, nous, les vieux séropos, avons pu bénéficier de cinq à dix ans de vie sans traitement et c'est plus qu'appréciable. Ces médicaments peuvent provoquer une série d'effets secondaires qui vous bouffent la vie.

Hugues - La plupart des protocoles considèrent les effets secondaires comme un triste sort qu'on ne peut pas éviter.

Pascal - L'idée souvent, c'est de ne pas traiter quand il n'y a pas de justification, de peur que les résistances apparaissent tôt.

Maurice - Si les gens au bout de deux ans sont indétectables et n'ont pas de problème d'observance, il n'y a pas de risque de développer des résistances. Le problème est qu'il ne faudrait pas que les médicaments rendent plus malade que le virus.

► suivi

Eudes - Du côté « mauvaise pratique médicale », il y a deux choses qui sont intolérables. Premièrement, on nous dit et on le lit partout genre le rapport Dormont, puis Delfraissy, qu'il faut soutenir psychologiquement les gens qui sont récemment infectés ; ça ressemble à des vœux pieux de cathos démagos et c'est intolérable ! Il n'y a aucun suivi de type psychothérapie de soutien dans aucune équipe hospitalière. Et deuxièmement, que fait-on des cliniciens qui traitent en sauvage les « post primo-infection » comme à Rothschild, au Kremlin Bicêtre et ailleurs ? Tous les médecins ou presque le font. Les gens qui ont refusé malgré la pression de rentrer dans un

essai dans le cadre de la primo-infection se font récupérer un mois après et sont quand même mis sous traitement, mais pas dans le cadre d'un essai, et avec encore moins de garantie de soutien.

Bruno - On dit qu'il faut des personnes très motivées, mais c'est antinomique car les gens doivent très rapidement prendre une décision sur un temps extrêmement court. Et c'est là que l'accompagnement est indispensable.

Nicolas - Il y a peut être des gens qui en devenant séropos se découvrent une furieuse envie de bouffer des médicaments, ça peut exister ! On peut en discuter ici et ne pas partir uniquement du cas inverse.

Christophe - Mais 80% des gens n'en ont pas envie !

Eudes - Et pour les 20% restant, il y a actuellement quatre protocoles, donc ils ont ce qu'il faut. Et ce n'est pas vrai qu'on n'a pas de temps de prendre sa décision car avant d'arriver à la troisième bande du Western blot, il y a un peu de temps. Mais aucun médecin n'a envie de prendre ce peu de temps pour expliquer ce que c'est, et ce sont les médecins, bien plus que la primo-infection, qui ne veulent pas attendre. Parce que le médecin est mis en danger devant l'énorme quantité d'inconnues qu'il doit expliquer à son patient et l'absence totale de bénéfices sûrs qu'il peut lui certifier. Par contre s'il le voulait, il a tout à fait le temps de lui expliquer quel est l'intérêt de la chose et de l'inviter d'emblée à aller dans des groupes de parole associatifs, d'auto-support, et là, on a un rôle à jouer.

Maurice - Ce qui me gêne dans ces essais c'est qu'on essaie de changer l'évolution de la maladie. Mais on en vient à se demander si ce ne sont pas des prédictions à la madame Soleil. L'intérêt, pour voir ce que ça donne, ce serait de suivre les patients pendant dix ans, mais actuellement, aucun essai ne compte le faire pendant une telle durée.

Eudes - Il ne faut rien faire en dehors d'un essai. Pour répondre à la question faut-il mettre une personne en traitement de primo-infection et arrêter le traitement au bout de deux ans, il y a un exemple tout bête : tous les pédiatres en France mettent systématiquement les enfants VIH, nés de mères séropositives sous trithérapie pendant deux ans, avec l'accord de la mère. A fortiori si l'enfant présente les signes d'une infection particulièrement sévère. C'est exactement le cadre du traitement de la primo-infection. Au bout de deux ans, les pédiatres réfléchissent à la chose et dans beaucoup de cas, ils arrêtent. Mais ce n'est pas fait dans le cadre d'un essai, donc je suis contre ; c'est un bon principe mais c'est la surveillance qui ne va pas. Il faudrait que les protocoles commencent à imaginer des fins de protocoles de façon plus intelligente, avec des alternatives ou des propositions différentes selon les patients.

► arrêt des traitements

Eudes - Comment intervenir pour obliger les investigateurs à poser clairement, dès le départ, la question de la fin d'un traitement de la primo-infection ?



C'est cette dernière question qui, aujourd'hui, du point de vue des patients, me paraît la plus cruciale, à savoir que les protocoles de traitement de la primo-infection n'annoncent jamais une fin précise de traitement. Aussi, il ne faut pas s'étonner que beaucoup de patients sortent de ces protocoles et que les investigateurs de ces essais les classent dans les « perdus de vue » au lieu de tout faire, en respectant le choix des patients, pour vérifier à long terme si les médicaments qu'ils ont pris leur ont servi à quelque chose ou à rien du tout.

Christophe - Girard a déjà travaillé sur la primo-infection et l'arrêt des traitements : il traitait des personnes en primo-infection, arrêta au bout d'un an, et il a constaté que ça repartait exactement de la même façon ; la charge virale qui avait chuté revenait au même niveau qu'au moment où le traitement avait démarré, quasiment dans tous les cas.

Hugues - Primoféron exprime le souhait d'un suivi à long terme. Mais pour déposer un essai à l'ANRS, il faut qu'il y ait un début et une fin, l'équipe peut toujours en exprimer le souhait mais rien n'atteste que ce sera bien fait. On ne peut rien en attendre.

► faisons le point

Marc - Maintenant il faut se mettre à la place d'une personne qui vient de se contaminer, quel peut être son parcours : elle a une demi-heure pour faire quoi, et puis ensuite, on peut essayer de faire un système d'arborescence, voir quels sont les choix et les propositions qu'on peut lui faire. Un espèce de jeu de l'oie.

Christophe - On peut aussi consulter les fiches techniques de la DGS intitulées « Diagnostic précoce, traitement antirétroviral après exposition et dépistage de l'infection par le VIH ». Ces fiches ont été distribuées dans le dossier de la 14^{ème} RéPI du 17/12/97.

- Vous avez mis une capote, elle pète, vous avez eu un rapport non protégé, vous avez échangé une seringue ; vous avez peut-être été en contact avec le virus du sida.

- Vous devez consulter dans les 4 heures qui suivent, 48 heures maximum, un médecin des urgences dans un hôpital.

- Si vous dépassez ce délai de 48H, il ne faut pas attendre trois mois comme on le disait avant. Un, parce que les tests actuels détectent à 22 jours, et deux, parce qu'on peut avoir les infos plus tôt, les premiers antigènes étant détectables au bout de 16 jours.

- On vous fait une évaluation du risque par un questionnaire. On vous fait un test de toute façon. On n'attend pas de savoir si la personne potentiellement contaminante est infectée. On vous met sous traitement pour quatre semaines et pas plus, avec un renouvellement d'ordonnance chaque semaine. Il s'agit souvent d'une bi ou d'une trithérapie. C'est un traitement prophylactique qui a pour but d'empêcher une éventuelle contamination.

- Cette action est basée sur une extrapolation d'une circulaire destinée au personnel de santé qui propo-

sait une prise d'AZT après une exposition au virus accidentelle et qui a permis de faire baisser de 80% le risque d'infection.

- Quoi qu'il advienne, il faut surtout arrêter les traitements au bout des quatre semaines. Ce traitement permet à la maladie de ne pas évoluer : si on ne l'arrête pas, on ne pourra pas savoir si on est infecté.

- Par conséquent, si malgré un traitement prophylactique, on est contaminé, on ne peut pas entrer dans un essai, car actuellement les quatre essais de primo-infection exigent des personnes naïves (c'est à dire n'ayant jamais pris de traitement antirétroviral). - Après les 4 semaines, à nouveau on vous fait un test pour savoir ce qui se passe ; si le test est négatif on rentre chez soi, s'il est positif, on revient à ce qui vient d'être évoqué, lors de la table ronde, à savoir la possibilité d'intégrer un protocole de primo-infection ou bien un suivi...

- Une fois que le résultat du test est connu, vous rencontrez un médecin qui vous dit si vous êtes infecté ou pas, et on peut alors envisager d'entrer dans un protocole de primo-infection. On n'est absolument pas obligé de rentrer dans un protocole, mais si c'est le cas, il faut bien se documenter.

- Si quelqu'un apprend sa séropositivité et décide de commencer un traitement, la première chose à faire, c'est un test génotypique⁶. Ce test sert à dire si on a été infecté par un virus ayant acquis des résistances au traitement du patient source. Les résultats sont longs et le traitement peut ne pas en dépendre, mais cela servira plus tard pour toute décision thérapeutique.

- Si on décide de ne pas y entrer, il est possible qu'a priori, comme les vieux séropos, on n'ait pas à dépendre de traitements pendant les 5 ou 10 ans qui vont suivre.

► pour ou contre

Maintenant, reste à faire la part des choses sur la mise sous traitement durant la primo-infection.

Pour

- Beaucoup de choses se passent au moment de la primo-infection dans les réponses du corps à l'attaque du virus. C'est à ce moment qu'a lieu la destruction des anticorps spécifiques VIH, c'est là aussi qu'il faut éviter l'infection des réservoirs et qu'il faut regonfler le système immunitaire. Il faut tenter des choses sur quelques patients et on n'a pas besoin de beaucoup de monde pour cela.

- Il faut essayer de préserver son répertoire immunitaire. Pour ce faire, on peut envisager de contrôler la charge virale avec un traitement facile à prendre et sans inhibiteur de protéase pour éviter les effets secondaires à long terme.

- Le genre d'essai à trouver, c'est peut-être un traitement sans antiprotéase avec un allègement ensuite, pour que l'immunité, une fois remontée, puisse prendre le relais.

- Si les protocoles commencent à imaginer des interruptions de traitement compatibles avec les médicaments donnés, on peut alors être d'accord.

- Actuellement on ne sait pas, après deux ans d'es-



sais, si donner des médicaments en primo-infection sert à améliorer la situation ou pas. Sauf que les essais réalisés dans le passé se basaient sur des antirétroviraux. Or dans l'essai Quadrivar, il n'y a pas que des antirétroviraux, mais en plus de l'Hydréa et de l'Interleukine 2. L'objectif recherché par ce type d'essai étant de faire des patients non progressseurs à long terme, et dans ce cas, cela peut être bien plus intéressant.

- L'initiation d'une thérapie antirétrovirale à ce moment de l'infection où la charge virale est très élevée permet rapidement d'atteindre l'indéteçtabilité dans le sang et réduit aussi considérablement, mais pas complètement, la présence du virus dans les sécrétions génitales, cela diminue d'autant les risques de contamination par intraveineuse ou exposition des muqueuses.

Contre

- L'histoire naturelle de la maladie nous dit qu'on peut attendre un peu. Il est donc possible que, pendant 5 à 10 ans, on ne développe aucune maladie. On a de plus en plus de médicaments, on a de plus en plus de possibilités d'avoir un vrai dialogue avec son médecin, si on s'informe. Tandis que souvent en primo-infection, on n'a pas le temps d'établir ce contact et on est soumis au pouvoir de son médecin.

- Les schémas de prises seront peut-être plus légers dans le futur, il vaut mieux attendre un peu, des progrès ont lieu tous les jours et de meilleurs traitements peuvent arriver.

- Il faut que les médecins adoptent une attitude plus modeste car ce virus nous réserve encore des surprises. Les essais répondent à la question de l'éradication avant même les résultats. Il ne faut pas baser l'avenir des gens sur des choses tellement hasardeuses. Il ne faut pas céder à la pression des labos, des médecins et des malades inquiets.

- N'oublions pas les effets secondaires des traitements. Une possibilité pour minimiser les effets secondaires serait peut-être d'éviter les antiprotéases.

- Si la personne a passé la phase de primo-infection, il vaut mieux dans ce cas qu'elle attende le plus longtemps possible, en s'assurant d'un suivi, le meilleur possible, et en s'autorisant à changer de médecin aussi souvent qu'il ne répond pas à ses attentes.

- La primo-infection c'est quelque chose d'énorme, c'est un ouragan. Ce qui la caractérise, c'est une charge virale très élevée, donc une bithérapie ne suffit pas.

- Si plusieurs cas ont été rapportés de patients traités lors de leur primo-infection et qui n'ont pas eu de rebond de leur charge virale à l'arrêt du traitement, cela ne représente pas la majorité, et on peut facilement imaginer que sans traitement de la primo infection ils auraient été des non progressseurs à long terme. Cela confirme qu'il est vain de vouloir influencer durablement la réponse immunitaire par un traitement de la primo infection avec une HAART⁷.

- Il ne faut pas oublier le problème de l'observance ; il faut du temps pour se préparer à prendre des trai-

tements, c'est une décision difficile à prendre et entrer dans un protocole de primo-infection ne permet pas de prendre le temps de peser le pour et le contre et de s'assurer de ses motivations. Les médecins devraient se préoccuper beaucoup plus du problème de l'observance qu'ils ne le font actuellement.

- Il faut motiver les gens avec un soutien intense, un suivi plus serré et ce, dans le cadre d'un essai. Or actuellement il n'y a pas d'essai à la hauteur.

- Les quatre essais de primo-infection actuellement en cours ne posent pas les bonnes questions et ne se donnent pas les moyens d'infléchir durablement le cours naturel de la maladie (sauf à certains égards Quadrivar, qui cependant reste beaucoup trop timoré et conventionnel, par rapport à ce que l'on a appris depuis deux ans qu'on traite des primo-infections). Ces quatre essais traitent les patients comme s'ils étaient des singes de laboratoire. Il faut refuser d'entrer dans des essais qui ne veulent pas nous respecter, nous aider et nous accompagner, surtout quand on n'est pas en droit d'attendre le moindre bénéfice clinique sûr, qu'il s'agit de traitement, d'une lourdeur et d'une toxicité extravagantes, le tout sur une durée extrêmement longue.

► glossaire

⁽¹⁾- immunomodulateurs c'est à dire tout ce qui maintient et/ou booste l'immunité, comme l'Interleukine 2 et l'interféron.

⁽²⁾- Période d'apparition des anticorps anti-VIH, à partir du 22ème jour, détectés par les tests Elisa et Western blot.

⁽³⁾- Rapport Delfraissy : recommandations des groupes d'experts cliniciens et virologues, anciennement présidé par le Pr Dormont.

⁽⁴⁾- La production virale continue mais elle est équilibrée par le système immunitaire sans aide extérieure. Les progressseurs lents arrivent à contrôler leur infection.

⁽⁵⁾- CTL (Lymphocyte CytoToxique) Ces lymphocytes ont pour but de détecter et de détruire les cellules infectées.

⁽⁶⁾- Le test génotypique ne figure pas encore dans les pratiques courantes, exigez-le et insistez auprès de votre médecin pour en bénéficier.

⁽⁷⁾- HAART (Highly Active AntiRetroviral Therapy) polythérapie destinée à obtenir un effet maximal sur la charge virale et les CD4.

► ont participé à cette table-ronde

Khalil, Eudes, Marc, Christophe, Stéphane, Maurice, Nicolas, Vincent, Jean, Hugues, Bruno, Lionel, Christophe, Younès, Emmanuel, Véronique, Pascal, Claire.



**vigilance :
laboratoires
sous surveillance**

mieux que le norvir, abbott nous fait vomir



On se souvient tous de l'été passé : pour des raisons de fabrication, **en août 98 le laboratoire Abbot cesse la fabrication du Norvir®** en gélules, son antiprotéase, qu'il remplace progressivement par **une version sirop : celui-ci a un goût absolument infect**, il doit être dosé avec une seringue, est pris deux à trois fois par jour, et ne supporte aucune température supérieure à 25°. Pour toutes ces raisons, la prise de ce traitement présente des difficultés d'observance. Le 15 juillet nous avons estimé avoir joué le jeu assez longtemps.

D'autant qu'il y avait une promesse à la clé : les gélules, dans leur nouvelle formule, avant l'été. Mais fin juin, rien. Début juillet, rien. Un bon nombre de séropositifs sont déjà partis en vacances avec leur sirop immonde, leur pains de glace, leur gélules vides à remplir et tout le bazar. Chez Abbot, on nous dit que les gélules n'arriveront que mi-juillet...

La raison ? Les gélules sont prêtes, mais la maison mère américaine n'aurait pas compris la nécessité de les envoyer fin juin, car les américains ne prendraient leur vacances qu'à partir de la mi-juillet. C'est donc, une fois de plus, **le refus d'un laboratoire de s'intéresser sincèrement à la qualité de vie des malades du sida**, laboratoire que la lutte contre le sida a par ailleurs largement enrichi. Nous étions très mécontents. Et de peur, encore une fois, de ne pas être clairement compris, nous sommes allés à quinze directement au siège de

Abbot France. Une visite rapide, dans l'espace de laquelle plusieurs litres de faux sang ont été projetés sur les murs et les portraits des fondateurs du laboratoire, une cinquantaine d'affiches auto-collantes apposées à la façade en verre du bâtiment, sur fond de slogans et de cornes de brume. **Zap éclair qui a eu un certain retentissement auprès des médias** : FR3 le soir même informait que suite à notre action le représentant du laboratoire annonçait la mise à disposition du Norvir® en gélule dès le lendemain.

Recontacté début août, le laboratoire a confirmé que le produit a été délivré en ATU nominative dès le 17 juillet. En région parisienne le délai fut plus long ; la Pharmacie Centrale des Hôpitaux ayant préféré attendre un nombre suffisant de dossiers pour envoyer les demandes au laboratoire. Ce dernier n'ayant pas de stock suffisant s'est contenté d'en fournir pour un mois seulement. Nombre de patients ont ainsi reçu des quantités réduites, parfois pour une semaine, renouvelable...

Cette action aura le mérite de rappeler aux laboratoires que **la patience et la complaisance des malades a des limites**.

Vous retrouverez sûrement le titre de ce dossier **«Vigilance, laboratoires sous surveillance»** dans les numéros à venir. C'est en effet la ligne politique que nous nous sommes re-fixée pour lutter contre les effets secondaires des molécules qui nous polluent la vie au lieu de l'améliorer.

tipranavir pour ne pas mourir

En ce 5 août 1999, une vingtaine de militants d'Act Up-Paris ont occupé les locaux du laboratoire Pharmacia & Upjohn, à Guyancourt : 8000 séropositifs, pour lesquels les traitements actuellement disponibles sont inefficaces, attendent en effet que trois laboratoires américains (**Gilead, US Bioscience, Pharmacia & Upjohn**) mettent à leur disposition leurs nouveaux médicaments. 8% des séropositifs traités ne répondent plus à leur traitement, soit entre **6000 et 8000 personnes dont l'immunité s'est effondrée** (moins de 200 CD4), **dont la charge virale est incontrôlable** (plus de 30.000 copies), et qui attendent de développer ou développent déjà des maladies opportunistes. Comme vous l'avez peut être suivi dans les derniers Protocoles, les associations se sont mobilisées et ont fait pression pour faire bouger les institutions (ANRS; Agence des Produits de Santé, DGS...) **Reste le lobby pharmaceutique**. Les propositions de ces derniers sont franchement décevantes ; difficile de croire qu'ils aient véritablement mesuré les conséquences de leur inaction. Ainsi, Pharmacia & Upjohn en juillet dernier acceptait de fournir des médicaments pour 20 ou 30 malades seulement, dans le cadre d'un essai, en France. Or **le Tipranavir, sa nouvelle antiprotéase, une molécule extrêmement puissante**, répondrait assez bien au besoin de ces 8000 malades en échec thérapeutique : inhibiteur de la protéase non peptidique, **sa structure souple**

lui permet d'accéder au site actif de la protéase malgré les réarrangements liés aux mutations du virus ; le tipranavir serait donc particulièrement efficace pour les personnes résistant aux antiprotéases. Réduire l'accès à ce médicament à seulement 20 ou 30 personnes sur 8000 implique une procédure type «tirage au sort» qu'Act Up-Paris s'est toujours refusé à cautionner. L'analyse des associations de ce produit avec d'autres antirétroviraux est en cours : les résultats d'un essai associant le tipranavir au ritonavir seront livrés en septembre ; d'autres études concernant les interactions avec les non nucléosidiques de la transcriptase inverse sont en cours de recrutement : **il s'agirait là aussi d'accélérer le rythme**. Suite à notre action **un rendez-vous a été pris le 3 septembre avec le PDG du laboratoire France** pour obtenir des réponses claires aux questions et revendications posées : Quel est l'état des stocks, quelle est leur capacité de production, quel est le planning de distribution, le tipranavir sera-t-il disponible en septembre en compassionnel, que savent-ils des interactions avec le PMPA, le F-dda, le T20, l'ABT 378, et l'interleukine 2. Nous vous tiendrons informés des suites de cette action.



effets secondaires : le zérit en accusation

San Diego. Première conférence internationale sur les effets indésirables et les lipodystrophies.

Dans la lignée du travail amorcé par Thierry Saint Marc (voir Protocoles n°8), plusieurs équipes ont présenté à la conférence de San Diego leurs observations sur les troubles du métabolisme des graisses chez les séropositifs en traitement (lipodystrophies), observations qui recoupent les déductions du médecin lyonnais : **il y aurait un lien possible entre le Zérit® et les problèmes spécifiques de lipoatrophie** (perte des graisses sous-cutanées au visage, aux bras, aux jambes et aux fesses). L'époque semble lointaine où seules les antiprotéases étaient incriminées.

► résultats de cinq cohortes

- **La première, australienne**, dirigée par Andrew Carr et David Cooper de l'hôpital Saint Vincent à Sydney, est basée sur un groupe de 190 séropositifs : 44 en bithérapie de NRTI depuis 61 mois, et 146 en trithérapie (2 NRTI et une antiprotéase). **Sur les 44 patients, 14 présentaient des troubles du métabolisme des graisses, et le seul médicament associé à la perte de la graisse sous-cutanée était le Zérit®.** On a par ailleurs noté un lien entre un âge relativement avancé ou un taux de CD4 relativement bas, et le développement de lipoatrophies. Par contre, l'augmentation du taux de cholestérol et des triglycérides n'a pas pu être statistiquement associée, chez les 44 personnes sous bithérapie, mais semble plutôt spécifique aux personnes sous trithérapie avec une antiprotéase, ou sous Epivir®.

- **La deuxième cohorte, américaine** (HIV Outpatient Study HOPS), concernant 1077 patients, a permis de constater des **troubles du métabolisme des graisses accrus chez les personnes sous Zérit® ou sous Crixivan®,** et chez des personnes relativement âgées. Les chercheurs suggèrent néanmoins que les causes de cette mauvaise redistribution des graisses puissent être multiple.

- **La troisième cohorte, australienne** (Mina John, Hôpital Royal de Perth), regroupe 271 patients. **14% des 66 patients n'ayant jamais pris d'antiprotéases présentaient des signes de lipoatrophies** ; ces cas de lipoatrophies étaient **associés de manière significative avec une longue période sous Zérit® ou sous Rétrovir®.** Les risques de lipoatrophies semblent augmenter chez les personnes ayant suivi une bithérapie de NRTI avant leur trithérapie. Statistiquement, le Zérit® a été associé à la fonte

des graisses sous-cutanées des jambes.

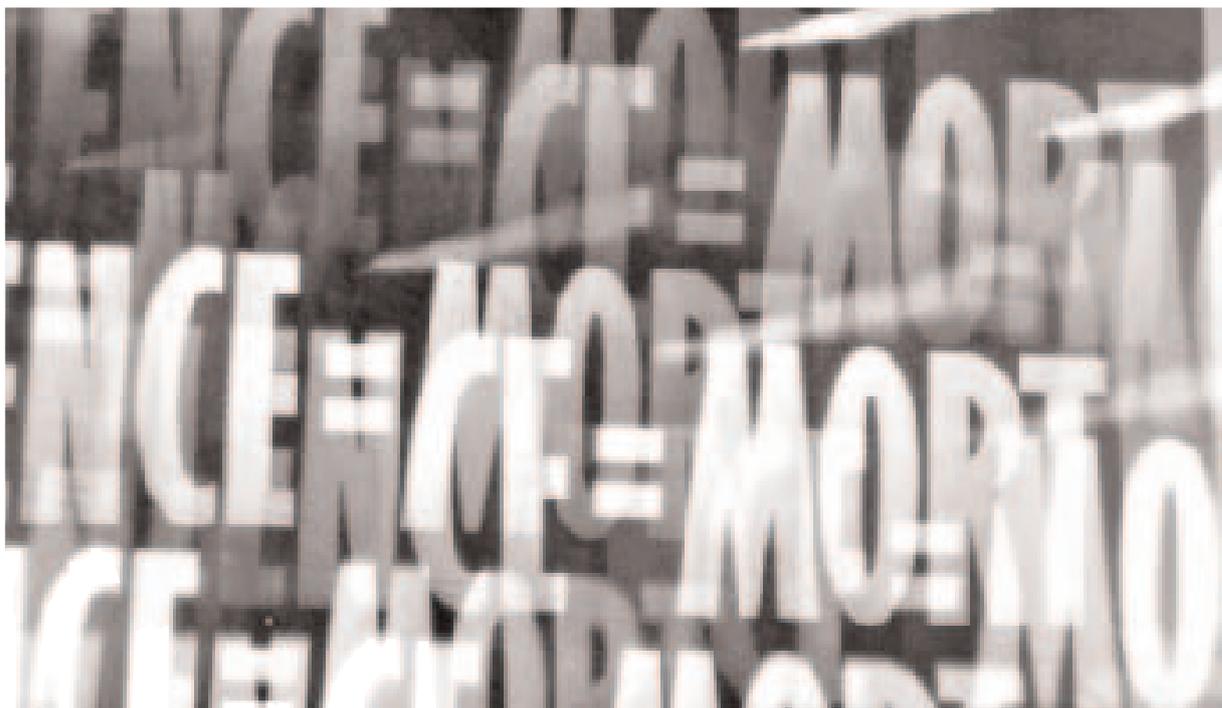
- **La quatrième cohorte, italienne** (M. Galli, de l'Université de Milan) comprend 191 patients. **La seule combinaison associée à une mauvaise redistribution des graisses est le Zérit® en combinaison à l'Epivir®** ; toutes les associations de deux NRTI présentaient 9% de cas de lipodystrophies, mais les pourcentages les plus forts sont atteints avec deux des trois combinaisons associant du Zérit® : 26% pour le Zérit®, 18% pour l'Epivir®, 15% pour l'Hivid® et 9% pour Rétrovir®+Videx®.

- Enfin, **la cinquième cohorte, espagnole**, (Hôpital Carlos III de Madrid) comprend 150 patients, sous antiprotéase plus 1° Rétrovir® + Epivir®, 2° **Zérit®+Epivir®,** 3° **Zérit®+Videx®.** Les taux de lipodystrophies étaient respectivement de 2%, **25%, 65%.** Au bout de 6 mois, ces taux ont été réévalués : 2%, **52%, 88%.** 10 des patients du groupe 3 sont passés de Zérit®+Videx® à Rétrovir®+Epivir®, en gardant la même antiprotéase : après 6 mois, certains signes de lipodystrophies ont diminué, sans amélioration néanmoins de la perte des graisses sous-cutanées du visage.

- **Thierry Saint Marc**, à l'hôpital Herriot de Lyon, a lui noté, **après six mois d'arrêt du Zérit® chez 14 personnes lipoatrophées une amélioration de l'ordre de 41%** ; chez deux de ces patients, l'amélioration n'est apparue que deux mois après l'arrêt du Zérit®.

► urgence

Toutes ces observations constituent un faisceau de présomptions quant à l'implication du Zérit® dans le phénomène des lipoatrophies. Si elles ne concordent pas toujours avec d'autres études menées dans le cadre d'autres cohortes, **il devient néanmoins urgent de mener des investigations sérieuses sur les effets du Zérit® sur le métabolisme des graisses, et plus précisément sur les lipoatrophies.** On comprend les réticences du laboratoire à financer des recherches dont les résultats risquent d'incriminer son produit. Mais BMS, qui commercialise le Zérit®, doit maintenant admettre que les malades ne peuvent tolérer un silence de leur part sur ce problème spécifique. Act Up-Paris ne baissera pas la garde, le laboratoire BMS est d'ores et déjà mis sous surveillance.



la co-infection en 20 questions

Si l'arrivée des multithérapies a entraîné la baisse de la mortalité et de la morbidité des personnes séropositives au VIH, elle a également mis en évidence la nécessité de prendre en charge des co-infections, jusque là négligées voire ignorées. Depuis peu, les médecins, et plus particulièrement les hépatologues et les infectiologues, affrontent les problèmes liés aux co-infections VIH/VHC ou VIH/VHB. Un traitement contre l'hépatite C, sous forme de bithérapie (Interféron-Ribavirine), est maintenant disponible et il est possible de traiter simultanément VIH et VHC (sauf lorsque les interactions et les effets secondaires sont démultipliés). Mais des progrès importants restent encore à faire et de nombreuses personnes ne peuvent accéder à ces traitements. C'est pourquoi il nous a paru utile de faire le point sur ces questions complexes.

► qu'est-ce que l'hépatite C ou VHC ?

L'hépatite est une inflammation du foie. Ses causes sont variables : virus ; absorption de médicaments, d'alcool ou de substances toxiques ; maladie auto-immune (anomalie des mécanismes de défense de l'organisme)... Six virus peuvent provoquer des hépatites (A, B, C, D, E et G). A l'exception des hépatites A et E, toutes peuvent conduire à une infection chronique : à une hépatite chronique active (inflammation du foie d'une durée supérieure à 6 mois), une cirrhose ou un cancer du foie. Il n'existe pas pour le moment de vaccin contre le VHC.

► qu'est-ce que le génotype ?

Le génotype correspond à la « carte d'identité » du virus. Six grandes catégories ont été définies (de 1 à 6). Si certains génotypes peuvent induire une plus ou moins bonne réponse au traitement, en aucun cas le génotype ne peut récuser la prescription du traitement contre le VHC.

► quels sont les modes de contamination du VHC ?

La transmission du VHC se fait principalement par voie parentérale, c'est-à-dire par contact direct avec du sang infecté. Le partage de seringues, de cuillères ou de cotons, la transfusion sanguine avant 1991 (date de l'introduction du dépistage systématique des anticorps anti-VHC) et les actes chirurgicaux invasifs (coloscopie, cathéter, etc.) sont les principaux modes de transmission du virus. On parle, dans le dernier cas, de « transmission nosocomiale ». Bien que les pouvoirs publics ne semblent pas en tenir compte dans leurs politiques de « réduction des risques », le partage de pailles est également facteur de risque pour les usagers de drogues par voie nasale. L'utilisation de matériel contaminé lors de tatouages, piercings, acupuncture, etc. est susceptible aussi de transmettre le virus. Il est recommandé enfin de ne pas partager de matériel d'hygiène tels que rasoir et brosse à dents. La transmission sexuelle est théoriquement possible mais rarement observée en dehors de facteurs de risques identifiés : rapports traumatiques ou pendant les règles, lésions génitales associées à des MST. On note cependant que la prévalence est plus importante chez les personnes qui ont des partenaires multiples. L'usage du préservatif est par conséquent nécessaire. La transmission verticale (mère-enfant) est rare (3 %), excepté pour les mères qui ont une forte charge virale VHC ou sont co-infectées par le VIH. Dans ce cas, le risque est évalué à 20 %.

D'autres modes de contamination existent très probablement, car 20 à 30 % des contaminations VHC sont dites de « cause inconnue ».

► comment se fait le dépistage ?

L'hépatite C est officiellement reconnue comme « un problème majeur de santé publique ». Actuellement, 600 000 personnes seraient infectées en France, mais seulement 100 000 connaissent leur statut sérologique. Alors qu'un taux très élevé de transmissions dites de « cause inconnue » devrait inciter au dépistage généralisé, le Ministère de la Santé a écarté cette option au profit du dépistage ciblé (usagers de drogues, transplantés, hémophiles). La Direction Générale de la Santé, qui n'en est pas à un paradoxe près, se dit très préoccupée par cette nouvelle épidémie mais réfléchit depuis deux ans à la mise en place de campagnes de prévention et d'information. Celles-ci verront (peut-être ?) le jour au début 2000... Les tests de dépistage sont disponibles dans les Centres de Dépistage Anonyme et Gratuit (CDAG). Votre médecin traitant peut également prescrire ce test, qui sera pris en charge à 100 % par la Sécurité Sociale. Le dépistage précoce est essentiel. Il permet de réduire la probabilité d'une évolution vers l'hépatite chronique. Rappelons que l'hépatite C est une infection silencieuse (asymptomatique), dont le porteur ne peut connaître l'existence sans un dépistage. Pour les personnes séropositives au VHC et

co-infectées VIH-VHC, la vaccination contre les hépatites A et B peut être envisagée.

► comment se fait le diagnostic de l'hépatite C ?

La recherche d'anticorps anti-VHC nécessite une prise de sang et la mise en œuvre du test Elisa. Ce test s'avère moins sensible chez les personnes immunodéprimées (VIH+) ou hémodialysées. Il renseigne sur le passage du virus dans l'organisme, mais ne permet pas de savoir s'il est actif ou non. En cas d'élévation inexpliquée des transaminases (enzymes dont la concentration sanguine témoigne de la destruction précoce du foie), d'autres examens sont nécessaires : une recherche d'ARN virale dans le sang confirmera ou non le diagnostic.

► quelle est l'évolution de l'infection ?

Environ 20% des personnes infectées évoluent spontanément vers une guérison durable. La guérison ne relève dans ce cas d'aucune prise en charge diagnostique ou thérapeutique. Pour environ 80 % des malades, le risque principal de l'hépatite C est une évolution vers une infection chronique. Pour 15 à 20 % de ces personnes, la maladie évolue vers une cirrhose, une insuffisance hépato-cellulaire (difficultés de fonctionnement du foie) ou un cancer du foie : d'où la nécessité d'un diagnostic précoce, qui permette d'enrayer une éventuelle évolution avec un traitement adapté.

Il existe des cofacteurs d'aggravation du VHC : l'âge au moment de la contamination (les risques s'élèvent avec l'âge), la consommation d'alcool (toxique pour le foie), ou la co-infection avec le VIH et le VHB.

► quels sont les symptômes ?

Les symptômes sont souvent minimes, voire absents (on parle d'infection asymptomatique), d'où la difficulté du diagnostic. Mais certains symptômes peuvent apparaître, tels que nausées, vomissements, fatigue, petite fièvre, douleurs articulaires, démangeaisons, urines foncées, selles décolorées.

► en cas de test positif, quels sont les examens complémentaires à prévoir ?

Le taux de transaminases, la numération sanguine et la charge virale doivent être surveillés régulièrement. Une échographie abdominale peut être nécessaire, de même qu'une biopsie hépatique (ou prélèvement du tissu hépatique). L'ensemble de ces paramètres permet de déterminer si le traitement est nécessaire. Qu'il y ait ou non prescription de traitement, il est indispensable de se faire suivre par un médecin de ville, qui assure une surveillance régulière en liaison avec le médecin hospitalier.

► quels malades doivent être traités ?

La question vous étonne peut-être, mais certains médecins (et même certains textes officiels) la jugent légitime lorsqu'ils doivent soigner des usagers de drogues actifs ou de gros consommateurs d'alcool. Si une consommation excessive d'alcool diminue l'efficacité des traitements, ce prétexte ne justifie en aucun cas d'écarter les personnes dépendantes de l'alcool de l'accès aux traitements. Ces médecins doivent plutôt s'interroger sur le manque d'offre de prise en charge sociale ou psychologique, pour les personnes qui en éprouveraient le besoin, pour réduire leur consommation et engager un traitement. Quant à la consommation de drogues illicites, ni la morphine, ni l'héroïne, ni la cocaïne ne présentent, contrairement à l'alcool, de toxicité particulière pour le foie, et les réticences des médecins doivent être imputées à leurs préjugés concernant la soi-disant « mauvaise observance » des usagers de drogues, plutôt qu'à des considérations pharmacologiques. Les traitements de substitution présentent en revanche des risques de toxicité hépatique, non confirmés pour la méthadone et le Néocodion®, mais beaucoup plus probables pour le Subutex®.

► quels sont les traitements ?

Le principal objectif du traitement des hépatites chroniques n'est pas la guérison (une réparation des lésions du foie est difficile à obtenir), mais une inactivation du virus qui mette à l'abri de la cirrhose et de ses complications. Le traitement n'est envisagé que si l'hépatite C devient chronique. Il est institué après la biopsie, qui est actuellement le seul examen qui permette de déterminer l'activité du virus — c'est-à-dire la gravité de l'hépatite chronique. Cette activité est mesurée par le score Métavir.

Le traitement de référence est la bithérapie interféron (en injection) associé à la ribavirine (en comprimés). Cette bithérapie offre de meilleurs résultats que le traitement à l'Interféron seul. Sa durée peut varier de 6 à 24 mois. Une antiprotéase active sur la réplication du VHC est en cours d'élaboration, mais elle ne devrait pas être disponible avant de nombreux mois.

► les traitements au quotidien

L'Interféron est administré à raison de trois injections par semaine. La prise de Ribavirine est quotidienne. A ce traitement, peuvent s'ajouter d'autres prescriptions, destinées à minimiser d'éventuels effets secondaires. Le repos est essentiel, évitez le stress. Une alimentation saine et équilibrée est fortement conseillée.

► quels sont les effets indésirables des traitements ?

Chaque personne traitée réagit différemment et présentera donc plus ou moins d'effets secondaires. Les effets indésirables d'une bithérapie Interféron-Ribavirine sont parfois assez lourds : syndrome pseudo-grippal, fièvre, asthénie, nausées, insomnies, état dépressif, hypotension, problèmes respiratoires, problèmes thyroïdiens, anémie (chute des globules rouges), éruptions cutanées...

► quelle surveillance en cours de traitement ?

Des bilans sanguins, hépatiques, ainsi qu'un dosage hormonal thyroïdien, sont pratiqués très régulièrement pendant la durée du traitement afin d'évaluer son efficacité. Après l'arrêt de la thérapie, une période de 6 mois fait l'objet d'une surveillance régulière. A la fin de cette période, un bilan complet (avec biopsie) est réalisé.

► la co-infection VIH - VHC

Il n'y a pas de données fiables sur la co-infection en France actuellement. On comprend pourtant mal comment peut être envisagée une véritable lutte contre l'hépatite C - et contre les co-infections - sans données épidémiologiques précises... Certains auteurs estiment qu'environ 10 % des personnes séropositives au VIH sont co-infectées par le VHC. Mais ce taux pourrait atteindre 60 à 90 % pour les hémophiles et les usagers de drogues, contre 4 à 8 % pour les homo et bisexuels.

► le dépistage du VHC est-il nécessaire pour les personnes VIH ?

Oui. Toute personne infectée par le VIH doit demander un test de dépistage. Il est indispensable que la recherche d'une éventuelle co-infection soit faite dès la découverte de la séropositivité au VIH, et pas seulement lorsque le médecin traitant, envisageant de prescrire une trithérapie, s'inquiète de l'état du foie de son patient (l'éventuelle hépatotoxicité de certaines antiprotéases a souvent été évoquée).

Comme pour les personnes infectées par le VHC seul, la positivité du test VHC nécessite ensuite une recherche d'ARN VHC dans le sang dont le résultat permet de discuter l'indication d'une biopsie hépatique. Une recherche de la présence d'ADN du virus de l'hépatite B est également nécessaire. La vaccination contre l'hépatite A peut être envisagée.

► quel est l'impact du VIH sur le VHC ?

L'hépatite C reste, chez les personnes infectées par le VIH comme chez celles qui sont infectées par le VHC seul, asymptomatique. Actuellement, aucune donnée ne permet d'affirmer clairement que la co-infection accélère le passage vers une hépatite chronique. Mais pour les personnes co-infectées

ZOOM

souffrant d'une hépatite chronique, des études ont montré une sévérité accrue des lésions hépatiques, une évolution vers la cirrhose plus fréquente (2 à 3 fois plus fréquente) et plus rapide (en moyenne 7 à 10 ans contre plus de 20 ans chez les personnes séropositives au VHC seul). De même, la charge virale VHC est plus importante en raison de l'immunosuppression liée au VIH. La fréquence des transmissions materno-fœtale et sexuelle est modifiée : elle atteint 20 %, au lieu de 3 % environ pour les mères VHC+ seul. Elle est probablement plus élevée aussi entre partenaires sexuels.

► quel est l'impact du VHC sur le VIH ?

Alors que la majorité des études avait montré que le VHC n'avait pas ou peu d'impact sur l'évolution du VIH, une étude récente laisse entendre que le contraire est possible. Ces résultats contradictoires sont probablement liés notamment à une connaissance incomplète des durées d'évolution des deux infections.

► quel est le traitement de l'hépatite C pour les co-infectés ?

Le traitement contre l'hépatite C ne peut être envisagé qu'après avoir pratiqué une ponction hépatique et doit intégrer les données propres à la maladie hépatique (score Métavir, génotype, etc...) et ceux en rapport avec l'infection à VIH (statut immunitaire, antirétroviraux associés...). Il doit également tenir compte de la consommation d'alcool et d'éventuels traitements de substitution aux opiacés (Subutex®). Comme pour les personnes VHC+ seul, le traitement de référence reste la bithérapie Interféron-Ribavirine. Là encore, la prescription du traitement contre le VHC sera discutée en fonction du stade et de l'activité de l'hépatite. Une surveillance accrue de la charge virale VIH sera nécessaire pour s'assurer qu'il n'y a pas de phénomène d'échappement.

► quels sont les conséquences des traitements sur le VHC ?

Ces traitements ne semblent pas modifier la charge virale VHC. Certains arguments accusent cependant une aggravation de l'hépatite C sous l'effet de la restauration immunitaire — par un phénomène complexe constaté aussi pour d'autres types de co-infections. Les traitements VIH peuvent également entraîner, en cas de co-infection VIH-VHC ou VIH-VHB, des hépatites médicamenteuses. En cas d'hépatite aiguë sous trithérapie incluant une anti-protéase, il est possible de changer d'anti-protéase pour une multithérapie antivirale incluant un inhibiteur non nucléosidique.

► quels peuvent être les résultats des traitements en cas de co-infection ?

En cas de double traitement, la bithérapie garde son efficacité sur l'hépatite C, avec dans la plupart des cas une négativation de la charge virale VHC. Si la Ribavirine n'a aucun effet antiviral sur l'infection VIH, des essais in-vitro pourraient laisser supposer qu'elle modifie l'efficacité de certains analogues nucléosidiques comme l'AZT ou la d4T (inhibition de la phosphorylation). Un essai est actuellement en cours, qui devrait apporter des éclaircissements sur ce sujet (essai Corist, voir page 6).

► quels sont les essais en cours sur la co-infection ?

Peu d'études ont été menées jusqu'à présent sur le traitement de l'hépatite C chronique chez les personnes co-infectées. L'urgence est pourtant réelle. Répétons-le, la co-infection entraîne une augmentation de la charge virale VHC, diminue le temps d'apparition de la cirrhose, et favorise les risques de transmission materno-fœtale et sexuelle. Beaucoup de médecins refusent par ailleurs d'intégrer des usagers de drogues dans leurs protocoles — niant sans complexe la prévalence très élevée des co-infections VIH-VHC dans ce groupe, et continuant d'affubler leurs patients de mauvaise réputation, quitte à les mettre en danger. Leur exclusion des protocoles de recherche nuit en plus, encore une fois, à l'exploration des effets secondaires des traitements de substitution.

► trois essais ont démarré récemment

L'objet de Trivir (voir Protocoles 09) est de mesurer l'impact de la trithérapie ou des multithérapies anti-rétrovirales sur le VHC. Celui de RibaVIH (voir Protocoles 08) est de comparer deux schémas de bithérapie interféron-ribavirine chez des personnes co-infectées. Celui de Corist (voir p.6) d'étudier les interactions entre la Ribavirine et l'AZT et la d4T.

► sources

Transcriptase n° 68 ; H. Zylberberg, S. Pol, « Interactions entre les virus de l'immunodéficience humaine et de l'hépatite C », ANRS Information n° 27 ; H. Zylberberg, « Les coinfections VIH-VHC ou VIH/VHB à l'heure de la trithérapie antirétrovirale », Réseaux Hépatites n° 11 ; J. P. Cassuto et Reboulot, Les hépatites, éditions Odile Jacob ; Rapport Delfraissy, « Prise en charge de la coinfection VIH-VHC » ; A. Landau « Impact de l'infection par le VIH sur l'évolution des hépatites B et C », Swaps n° 5 ; G. Pialoux « Soigner le VIH pour aggraver le VHC ? », Swaps n° 5 ; I. Portal-Bartolomei, M. Bourlière, « Hépatite C, les indications du traitement », Le journal du sida n° 111.

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, dapsone, 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	rashs, aphtes, nausées, neuropathie, maux d'estoma, 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

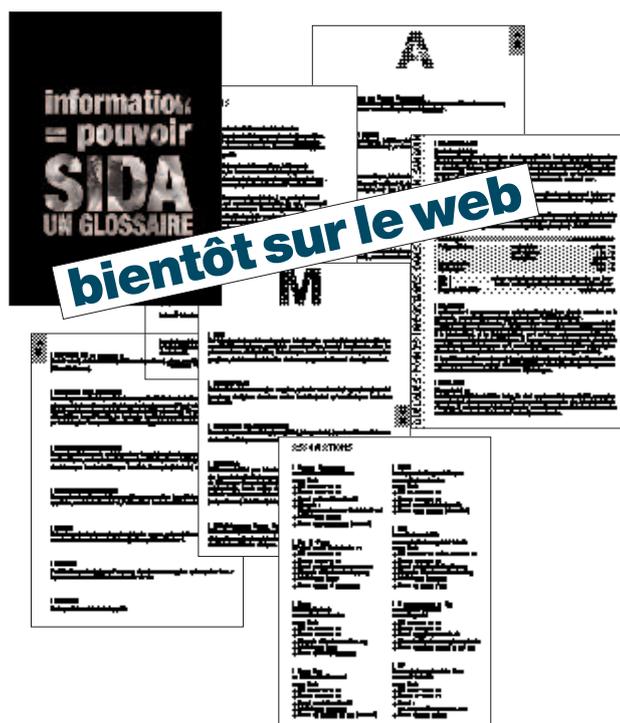
*Viramune® (nevirapine) Boehringer Ingelheim 200 mg /jour pendant 14 jours puis 200 mg deux fois/jour	Fièvres, rash (pouvant conduire à un syndrome de Steven-Johnson dans de rares cas).	Rifabutin, rifampin, fluconazole, erythromycin, stéroïdes. La nevirapine peut affecter la biodisponibilité des antiprotéases.	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.



Sida, un glossaire

est le titre du deuxième exemplaire de notre collection Information = Pouvoir. Rédigé par la commission Traitements & Recherche d'Act Up-Paris, il a été réalisé sous forme pratique afin de permettre aux malades et à leurs proches de mieux comprendre les termes médicaux, interpréter leur bilan sanguin, de participer plus activement au dialogue avec leur médecin et de connaître les principaux acteurs de la lutte contre le sida. Il est complété par une liste des médicaments disponibles actuellement et par des adresses utiles. Ce glossaire est disponible au local d'Act Up-Paris, 45 rue Sedaine, 75011 Paris ou par correspondance contre une participation de 15 F pour les frais d'envoi.

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	CRIVAN®
		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]

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 le 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
 0010@dup(129-fm)
 Email: adup@compuserve.com
 Web: http://www.actup.org
 tel: 034 035 520 0025 - APE: 913E

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 SEULES NECESSITES DE LA GESTION ET POUR DONNER LIEU A UN EXERCICE DU DROIT INDIVIDUEL D'ACCES ET DE MODIFICATION, DANS LES CONDITIONS PREVUES PAR LA REGLEMENTATION EN VIGUEUR DE LA COMMISSION INFORMATIQUE ET LIBERTES. VOTRE RESSERAI ACT UP.

AUTORISATION DE PRELEVEMENT :
 J'AUTORISE L'ASSUREMENT TENEUR DE MON COMPTE A PRELEVER SUR CE DEBITEUR SA QUANTUM LE PERMET, TOUTS LES PRELEVEMENTS ORDONNES PAR LE CREANCIER CI-DESSOUS EN QUOTE LITRE SUR UN PRELEVEMENT LE JOUR OÙ ENFARE SUSPENDRE L'EXCUTION MME SIMPLE DEMANDA L'ENLÈVEMENT TENDRE MON COMPTE. JE RÉGULARISE DIFFÉRENDIERS ÉVENTUELS LE CRÉANCIER.

N° NATIONAL DE METTEUR : **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 GLUCHE N° DE COMPTE CLERE

DATE

Signature :

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

PRENE DE RENVOYER CET IMPRIME A ACT UP, ENY JOIGNANT, SVP, UN RELEVÉ D'IDENTITÉ BANCAIRE (RIB), POSTAL (RIP) OU DE CARBON ÉPARGNE (RCE).