

- 2 MEDIAS
- 3 REPERES
- 4 ARSIIID 108
- 5 GIGHAART
- 6 PROTUB
- 7 ANRS HC EP 02
- 8 ET TOUJOURS
- 9 **RAPPORT DELFRAISSY**
- 11 **DOSSIER IMMUNO-THERAPIE**
- 15 **DOSSIER VIRUCIDES**
- 18 **DOSSIER LISBONNE**
- 22 **ZOOM ECHAPPEMENT**
- 23 BREVES
- 25 TABLEAU
- 26 GLOSSAIRE
- 28 **LE NERF DE LA GUERRE**

## [édito]

Depuis le numéro 9, l'édito de Protocoles vous tient informés du principal dossier qui occupe les associations françaises de lutte contre le sida, mais aussi européennes : les échappements (voir p.22). Cette fois encore l'actualité entoure largement ce problème qui concerne plus de 8.000 personnes en France, 50.000 en Europe. **Lors de la 7ème conférence européenne sur les traitements et les aspects cliniques de l'infection à VIH** qui s'est tenue à Lisbonne du 23 au 27 octobre dernier (voir p. 18), les activistes européens se sont une fois de plus retrouvés face au laboratoire Abbott. Cette firme pharmaceutique qui n'en fini pas de publier les bons résultats de son essai de phase II sur l'ABT 378, molécule intéressante pour les personnes en échec thérapeutique, a organisé cette réunion dans le but de calmer les associations. Le résultat escompté fut à l'opposé de ce qui s'est passé. **Une réunion houleuse.** Incapables de donner le moindre chiffre pour un protocole commençant une semaine plus tard, bredouillant à chacune des questions concernant les dates et les délais, les pays concernés ou le nombre de malades bénéficiaires, les représentants du laboratoire n'ont su qu'exaspérer les malades présents. Néanmoins quelques informations ont été données.

**L'essai mondial se fera dans une vingtaine de pays, dont moins de dix pour l'Europe** (Espagne, Italie, France, Allemagne, Royaume Uni, Suisse, Autriche, Pays Bas. La Grèce est en pour parler. Le Portugal, la Belgique est les autres pays en sont exclus).

3 heures plus tard, le stand du laboratoire était saccagé devant les conférenciers médusés. Le lendemain c'est au tour du siège français du laboratoire d'essuyer la colère des malades. Les pochoirs sur les parois du stand, les croix plantées devant le siège et la menace du zap de leur symposium à la Tour Eiffel ont rappelé au laboratoire que les malades refusent qu'on les enterre pour raisons commerciales.

Le 8 novembre, au cours de la RéPI consacrée aux échappements lourds, le représentant du Ministère de la Santé nous apprenait que Abbott mettait à disposition l'ABT 378. En effet suite à une réunion organisée par le ministère et réunissant les laboratoires

Pharmacia & Upjohn et Abbott, ce dernier a déposé le 4 novembre dernier, une semaine après nos actions, **une demande d'ATU de cohorte auprès de l'AFSSAPS.** Même si l'obtention de cette nouvelle molécule est une victoire pour les personnes en échappement, elle n'est pourtant pas suffisante. Prendre de l'ABT 378 maintenant alors que les autres molécules ne fonctionnent plus c'est risquer de la perdre à courte échéance. C'est pourquoi nous continuerons d'exiger des laboratoires une mise à disposition urgente des molécules en cours de développement, des institutions françaises une pression sur les firmes pharmaceutiques **afin d'obtenir au plus vite ces traitements indispensables** à la vie de plusieurs milliers de malades.

En attendant et parce que justement certains malades ne peuvent pas attendre, il existe plusieurs possibilités. En l'état actuel de votre traitement demander à faire un génotype qui vous renseignera sur les mutations du virus. Après une période de wash out mais sur ce point les avis divergent, il faudrait que vous obteniez un test phénotypique qui vous éclairera sur les souches résistantes du virus. Ensuite reprendre les traitements par une mégathérapie faite du recyclage de certains de vos anciens traitements (en fonction du génotype) et qui inclura en plus l'ABT 378. Par ailleurs, si votre charge virale est contrôlée à plus de 1000 copies/ml et si vos CD4 sont supérieur à 200, vous pouvez avec l'ABT 378 demander à votre médecin de bénéficier de l'Interleukine 2 aujourd'hui disponible par ATU (voir p. 11). Mais pour toutes ces propositions parlez-en avec votre médecin.

## [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 7), 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	ARSIIID 108	GIGHAART	PROTUB	ANRS HC EP 02		
NAÏFS	NON	NON	NON	INDIFFÉRENT		
PRÉ-TRAITÉS	OUI	OUI	INDIFFÉRENT	INDIFFÉRENT		
CHARGEVIRALE	<1000	>50 000	INDIFFÉRENT	INDIFFÉRENT		
NOMBREDECD4	INDIFFÉRENT	<200	INDIFFÉRENT	INDIFFÉRENT		
INFECTIONS OPPORTUNISTES	NON	INDIFFÉRENT	TUBERCULOSE	CO-INFECTÉ MONO-INFECTÉ		
BÉNÉFICEDREC	NON	OUI	OUI	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 - 12,20E).

## ► action = vie

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

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

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

## ► internet

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

Retrouvez protocoles en ligne, mais aussi les communiqués de presse, les infos médicales et sociales, les rendez-vous d'Act Up-Paris. **Sur notre site : <http://www.actupp.org/>**

**protocoles**  
est un bulletin édité  
par Act Up-Paris.

**Directrice  
de la publication**  
Emmanuelle  
Cosse

**Rédactrice  
en chef**  
Claire Vannier

**Design**  
Bleu Cobalt

**Maquette**  
Sylvère Beltrando  
Didier Billon

**Ont participé  
à ce numéro**  
Hugues Fisher  
Sylvain Coudret  
Marie de Cénival  
Didier Lestrade  
Maryvonne Molina  
Stéphane Ginouillac  
Eudes Panel  
Jean Cazentre

**Crédit photo**  
Claire Vannier

**Imprimerie**  
Autographe/Paris

## ► pif, page des idées folles

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

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

A Paris, elles ont lieu tous les deux mois depuis deux ans et abordent autant les maladies opportunistes que les traitements antirétroviraux, la nutrition, les essais cliniques, les comptes rendus des principales conférences scientifiques, les droits sociaux etc. Chaque RéPI donne lieu à la publication d'un dossier complet adressé à toute personne qui en fait la demande (contre frais de port, 15 F - 2,29 E). Des RéPI sont organisées en province.

## ► la revue de presse hebdomadaire d'act up

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 - 1,52 E.

## ► 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 - 2,29 E)**

## ► 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 F - 7,62 E pour 6 numéros.**

## réunion publique d'information

la 25ème RéPI  
d'Act Up-Paris

aura pour thème :

**sexualités et VIH**

Elle se déroulera le mercredi 12 janvier  
de 19H00 à 22H00 au Centre Wallonie  
Bruxelles.

# 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 vérifiez 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).

Oeuvre de Nicolas Matarouly



# arsiid 108

## [CHRU nantes]

**Etude de phase I évaluant l'interaction de l'émivirine (MKC-442) sur la pharmacocinétique de la névirapine (Viramune) chez les patients infectés par le VIH-1.**

### ► à qui s'adresse cet essai?

A des personnes infectées par le VIH-1 et recevant depuis au moins un mois un traitement antirétroviral comprenant 400 mg de névirapine (viramune) par jour, **mais ne recevant ni antiprotéase, ni ddC, ni délavirdine, ni efavirenz**. Il s'agit d'un essai de phase I, qui concerne donc une population faible (de **12 à 16 personnes**) et qui s'adresse de préférence à des personnes dont l'état clinique général est bon.

### ► commentaire

Cet essai est intéressant en ce qu'il **introduit pour la première fois une combinaison de deux analogues non-nucléosidiques**. Les molécules de cette famille présentent des profils de résistance très proches de l'une à l'autre, ce qui les rend difficiles à utiliser en relais ; il serait donc intéressant de pouvoir au contraire les associer. On emploierait ainsi des combinaisons d'INNTI de la même façon que l'on utilise déjà des combinaisons d'analogues nucléosidiques ou d'antiprotéases. Du point de vue des participants, **cet essai est sans bénéfice direct et il est relativement contraignant** : il comprend deux journées entières d'hospitalisation à Nantes à 15 jours d'intervalle l'une de l'autre, ainsi qu'un total de 37 prises de sang. Pour cette raison, **la participation à cet essai est rémunérée** (comme elle devrait l'être de façon systématique lorsqu'il n'y a pas de bénéfice direct) à hauteur de 3 500 francs, plus les frais de transport éventuels jusqu'à Nantes.

### ► quel est l'objectif de l'essai?

C'est un essai de phase I (pharmacocinétique et tolérance) qui  **vise à déterminer si les concentrations et les vitesses d'absorption de la névirapine (viramune) et de l'émivirine (MKC 442) sont modifiées lorsque l'on associe ces deux médicaments**. Il montrera également si cette combinaison est bien tolérée

sur une période de 14 jours. Ces informations permettront d'élaborer ensuite d'autres essais, qui testeront sur un plus grand nombre de personnes l'efficacité thérapeutique de la combinaison névirapine + émivirine.

### ► quels sont les critères d'inclusion ?

Etre un homme ou une femme âgé(e) d'au moins 18 ans, infecté(e) par le VIH-1, ayant un indice de Karnofsky au moins égal à 60 % et une charge virale inférieure à 1 000 copies depuis au moins 3 mois.

### ► quels sont les critères d'exclusion ?

Antécédent de rash à la névirapine dans le mois qui précède ; mauvaise absorption d'aliments du fait de nausées ou de diarrhées ; infection opportuniste en cours ; intention de changer de traitement à court terme ; grossesse ou allaitement.

### ► comment se déroule l'étude?

Les participants conservent leur traitement habituel durant toute la durée de l'essai et se contentent d'y ajouter de l'émivirine pendant 15 jours, à la dose de 750 mg deux fois par jour. L'étude démarre 15 jours avant la première prise d'émivirine par une **visite de pré-inclusion**, destinée à vérifier si tous les critères sont satisfaits. Elle comprend ensuite **deux journées d'hospitalisation** au CHRU de Nantes, la veille de la première prise d'émivirine puis le jour de la dernière prise. On y effectue à chaque fois un **bilan clinique et biologique complet** ainsi qu'une série de **18 prises de sang** à des heures fixées, qui vont en s'espaçant au cours de la journée ; ces prélèvements seront **réalisés à l'aide d'un cathéter** laissé dans une veine. Finalement, l'étude se termine 15 jours après la seconde hospitalisation par une **visite de fin d'essai**. La participation à cet essai s'étend donc au total sur un mois et demi.

## qui contacter?

► **investigateur principal**  
D<sup>r</sup> François Raffi,  
CHU de Nantes 4493 Nantes

**02 40 08 31 10**

**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

# gighaart

## [ANRS 097]

**Etude ouverte, randomisée, multicentrique comparant l'efficacité virologique d'une multithérapie antirétrovirale de sauvetage instaurée d'emblée ou après une période de suspension thérapeutique (wash-out) chez des patients ayant une charge virale > 50 000 copies/ml et des CD4 inférieurs ou égaux à 200/mm<sup>3</sup>.**

### ► à qui s'adresse cet essai?

Cet essai s'adresse à des patients en **situation de multi-échecs virologiques** ayant reçu, en dehors de raison d'intolérance, au moins 2 analogues nucléosidiques (NRTI) différents, 2 antiprotéases (IP) différents et 1 inhibiteur non nucléosidique (NNRTI), avec une charge virale supérieure à 50 000 copies/ml et CD4 inférieurs ou égaux à 200/mm<sup>3</sup>, traités au moment de l'essai par au moins une trithérapie de 2 NRTI et 1 IP. L'essai recrute **90 patients, 45 patients dans chaque bras.**

### ► commentaire

Il s'agit d'un **traitement très lourd**. Beaucoup de gélules à prendre quotidiennement. Un **grand risque d'effets secondaires dus à la toxicité possible des médicaments**. Ce protocole ne peut s'adresser qu'à des patients très motivés, prêts à une totale adhésion pendant une période prolongée. En revanche, dans les 19 centres qui participent à l'essai, les équipes médicales devront apporter aux patients une assistance sans faille.

### ► quel est l'objectif de cet essai?

Il s'agit de comparer l'efficacité virologique d'une multithérapie antirétrovirale chez des patients répartis en **deux groupes différents**, l'un commençant immédiatement le traitement et l'autre seulement après une **période d'arrêt thérapeutique (wash out)** de 2 mois.

La **tolérance** de la multithérapie, l'**observance**, l'évolution de la **charge virale** et des **CD4** seront évaluées ainsi que la relation entre charge virale et **concentrations plasmatiques** des antirétroviraux. L'évolution des **tests génotypiques et phénotypiques** sera suivie.

### ► quels sont les critères pour y entrer ?

HIV-RNA > 50 000 copies

Traitement antirétroviral actuel par IP

Antériorité : au moins 2 lignes d'IP

au moins 2 lignes de NRTI

au moins 1 ligne de NNRTI

### ► quels sont les traitements proposés?

Groupe I: Gighaart d'emblée

Groupe II : Gighaart débutant à S8.

- 3 ou 4 NRTI: d4T ou AZT (si jamais de prise d'AZT)

et ddl

et 3TC

+/- Abacavir

+ Hydroxyurée

+ 1 NNRTI : Efavirenz ou Névirapine ou Delavirdine

+ 3 IP : Ritonavir / Amprénavir / Nelfinavir

Ritonavir / Amprénavir / Saquinavir

Ritonavir / Amprénavir / Indinavir.

### ► comment et pendant combien de temps prendrez-vous les traitements qui vous auront été attribués ?

Pour les deux groupes, **après 4 semaines de traitement, l'efficacité immédiate sera évaluée**. Si la charge virale est abaissée d'au moins 1 log, le traitement continue jusqu'à 12 semaines. Après une nouvelle évaluation, le traitement est poursuivi jusqu'à 24 semaines, **un allègement thérapeutique serait possible**. Bien entendu, le groupe II est décalé de 8 semaines correspondant à la période d'arrêt thérapeutique. **La durée totale de l'étude est donc de 8 mois.**

## qui contacter?

► **investigateur principal**

**Pr Christine Katlama,**

**Hôpital Pitié Salpêtrière 75013 Paris**

**01 42 16 01 37**

**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

# protub [ANRS 098]

**Etude pilote de phase II, multicentrique, non comparative. Protocole de surveillance pharmacologique des interactions rifabutine-nelfinavir chez les patients co-infectés par le VIH et Mycobacterium tuberculosis.**

## ► à qui s'adresse cet essai?

A des patients dont on découvre la séropositivité en même temps qu'une tuberculose. Le tableau clinique justifie un traitement antituberculeux et le clinicien responsable estime que l'**introduction d'un traitement antirétroviral comportant une antiprotéase pendant la durée du traitement antituberculeux** est nécessaire. Ce protocole peut aussi s'adresser à des patients séropositifs, déjà sous traitement antirétroviral, pour lesquels le diagnostic de tuberculose vient d'être fait. **Ces patients ne doivent souffrir ni d'une insuffisance rénale ni d'une insuffisance hépatique.**

## ► commentaire

**Les interactions médicamenteuses rendent difficile le traitement proposé à un patient VIH+.** La rifabutine, moins que la rifampicine habituellement prescrite dans le traitement de la tuberculose voit ses taux sériques augmentés en association avec les antiprotéases. L'association de certaines antiprotéases à la rifabutine est possible **à condition d'adapter les posologies.** Ainsi les laboratoires Pharmacia-Upjohn recommandent de réduire la posologie de moitié. En ce qui concerne le nelfinavir, la nécessité d'une augmentation de posologie est prudente pour compenser la diminution des taux sériques. Cette recommandation ne repose encore aujourd'hui sur aucune donnée scientifique. Les interactions avec les nucléosidiques sont moins importantes.

## ► nombres de personnes prévues ?

Il est prévu d'inclure **40 patients.**

## qui contacter?

► **investigateur principal**

**P<sup>R</sup> May,  
Service maladies infectieuses,  
CHU de Nancy - 54511 Vandœuvre**

**03 83 15 40 97**

**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

## ► quel est l'objectif de l'essai?

L'objectif principal est la **validation pharmacologique d'une posologie standardisée de nelfinavir en association avec un traitement antituberculeux, comprenant de la rifabutine à posologie réduite.** Un taux résiduel de nelfinavir supérieur à 300 mg/ml à J28 doit permettre le contrôle de la charge virale.

**L'objectif secondaire est la tolérance de l'association de médicaments,** l'évolution de la charge virale, l'évaluation du taux résiduel de nelfinavir à 56 jours, la validation de la posologie de la rifabutine.

## ► quels traitements prendrez-vous et pendant combien de temps ?

- **Rifabutine (ANSATIPINE®)** à 300mg/jour pendant 14 jours, puis 150 mg/jour pendant 42 jours, associée à un traitement antituberculeux.

- **Nelfinavir (VIRACEPT®)** à 1250 mg x 2/jour, de J14 à J56 associé à un traitement antirétroviral.

- A J14, à J28 et à J56 des dosages sériques de la Rifabutine (taux au pic) et du Nelfinavir (taux résiduels et au pic) sont effectués, avec la mesure de la charge virale.

**Au terme des 2 mois, vous sortirez de l'étude, mais vous devez poursuivre votre traitement antituberculeux pendant une durée de 6 mois.** Le traitement actuel de la tuberculose permet de guérir cette infection dans la quasi-totalité des cas, à condition de poursuivre ce traitement pendant une durée d'au moins 6 mois.

# ANRS HC EP 02 [projet immune -VIRC]

**Réponse immune au VHC et progression de la fibrose ; histoire naturelle, co-infection VIH et impact des traitements antiviraux.**

## ► à qui s'adresse cet essai ?

Cet ensemble de ces 3 projets concernera les patients des services d'hépatogastroentérologie (environ 2300 personnes infectées par le VHC) et des maladies infectieuses (environ 600 personnes co-infectées VIH/VHC).

**L'étude portera sur 2 groupes : 100 patients mono-infectés et 100 patients co-infectés.**

## ► commentaire

Cette étude a été **conçue par un groupe multidisciplinaire** du Groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière, comprenant des cliniciens, des immunologistes, des virologues et des anathomopathologistes. **Elle ne permettra pas aux patients d'obtenir un bénéfice direct** mais d'avoir une meilleure compréhension des mécanismes de défense et peut être la mise au point de meilleurs traitements.

## ► comment se déroule cette étude ?

Les patients devront avoir une **durée de contamination connue**. Ils devront avoir une **biopsie du foie initiale** interprétable selon la classification METAVIR. Les prélèvements biologiques (prises de sang en particulier) seront effectués dans le cadre du suivi habituel des patients infectés par le VHC et le VIH. **La participation de chaque patient sera de 24 mois**. La durée de l'étude sera, compte tenu du rythme des inclusions, de 30 mois. **Une biopsie hépatique à 18 mois est prévue**, elle concerne particulièrement les non-répondeurs aux traitements et les récidivants.

## ► quel est l'objectif de l'étude ?

Le but de ce projet est d'**améliorer la connaissance de la réponse immunitaire au cours de l'infection par le VHC** chez les patients co-infectés ou non par le VIH. Le système immunitaire joue un rôle important dans le déroulement, la gravité et la réponse aux traitements de ces deux infections.

- **Projet I** : Evaluer les relations entre la présence intra-hépatique des cytokines immunorégulatrices et la vitesse de progression de la fibrose hépatique chez les patients infectés par le VHC et les patients co-infectés par le VIH et le VHC.

- **Projet II** : Evaluer l'impact de la restauration immunitaire sur les réponses T anti-VHC et l'évolution de la fibrose hépatique chez les patients co-infectés VIH et VHC.

- **Projet III** : Suivre l'évolution des répertoires T CD4 et CD8 sous traitement VHC.

## qui contacter ?

► **coordinateur clinique de l'essai**  
Pr T. Poynard,  
Service hépatogastroentérologie,  
Hôpital Pitié Salpêtrière 75013 Paris

**01 42 16 10 02**

**01 49 29 04 04**

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

# et toujours...

## ► initio [ANRS 089]

Commenté dans Protocoles 08.

Essai international, ouvert, randomisé, comparant l'efficacité sur 3 ans de trois stratégies thérapeutiques : multi-thérapies avec ou sans antiprotéase en première intention et en relais.

Cet essai s'adresse à des **personnes n'ayant jamais reçu de traitement antirétroviral** et désirant commencer un traitement. **200 inclusions sont attendues.**

Après de multiples difficultés de mise en oeuvre, **l'inclusion vient à peine de commencer**, 8 personnes sont incluses. Trois bras seront mis en place : ddl + d4T + efavirenz, remplacé par AZT + 3TC + abacavir + nelfinavir en cas d'échec, ddl + d4T + nelfinavir, remplacé par AZT + 3TC + abacavir + efavirenz en cas d'échec, ddl + d4T + nelfinavir + efavirenz, remplacé par AZT + 3TC + abacavir + ritonavir (baby dose) + saquinavir. On peut toujours regretter que rien n'ait été mis en place pour faciliter l'adhésion des malades inclus, surtout si l'on considère ce **troisième bras dont on peut craindre un plus grand nombre d'effets secondaires**, et donc des difficultés d'adhésion accrues, surtout pour un premier traitement.

Investigateur principal : Pr. Pierre-Marie Girard Hôpital Rotschild 75012 Paris Tél. 01 40 19 30 24

## ► écureuil [Glaxo Wellcome]

Commenté dans Protocoles 08.

Comparaison de l'efficacité et de la tolérance de la combinaison AZT + 3TC + abacavir vs AZT + 3TC + nelfinavir, avec l'idée qu'il peut être bénéfique de ne pas utiliser d'antiprotéase en traitement de première intention.

Cet essai s'adresse à des **séropositifs naïfs de traitement antiviral**, ayant une charge virale comprise entre 1 000 et 500 000 copies / ml.

**Les inclusions ont été closes** à la fin du mois de mai 1999. **198 patients ont été inclus** ; 12 d'entre eux ont dû quitter l'essai, pour cause de retrait du consentement, de randomisation à tort ou de grossesse. Les données d'efficacité et de tolérance seront disponibles à partir de janvier 2000, mais d'ores et déjà, le taux d'hypersensibilité à l'abacavir enregistré est en rapport avec les taux déjà signalés par d'autres essais, soit de l'ordre de 3%.

Investigateur principal : Dr Sophie Matheron Hôpital Bichat 75018 Paris Tél. 01 40 25 78 83

## ► EP 14 [ANRS]

Commenté dans Protocoles 07.

Etude de la neutralisation / facilitation du VIH dans le sérum de patients infectés.

Cette étude, sans bénéfice direct, s'adresse à des hommes et femmes, **infectés depuis 1 à 3 ans, ou depuis plus de 5 ans**. Elle vise à mieux comprendre le fonctionnement des anticorps capables de neutraliser

des virus libres et différents, et obtenir ainsi des éléments de réponse à destination de la recherche vaccinale.

Sur les 40 volontaires escomptés au lancement de cette étude, 14 ont déjà été inclus et **35 autres le seront sans doute d'ici la fin de l'année**. Lors des deux visites prévues 3 mois et 6 mois après la visite de pré inclusion, **la prise de sang a été remplacée par une plasmaphérèse**, permettant de recueillir plus de sérum sans risque d'anémie.

Investigateur principal : Pr. Dominique Salmon-Céron Hôpital Cochin 75014 Paris Tél. 01 42 34 16 94

## ► WV 15705 [Produits Roche]

Commenté dans Protocoles 05.

Etude en ouvert de la tolérance du Valganciclovir oral dans le traitement des rétinites à CMV.

Cette étude s'adresse à des patients atteints de sida et **déjà traités pour une rétinite à CMV** depuis un minimum de quatre semaines.

**Les inclusions ont été closes** à la fin du mois de novembre 1998. **212 patients ont été inclus, dont 16 en France** (il s'agissait d'un essai international). Les résultats préliminaires devraient être communiqués d'ici la fin de l'année, avec déjà une **tolérance hématologique du Valganciclovir meilleure que prévue**.

L'étude est néanmoins poursuivie jusqu'à l'obtention de **l'AMM du produit, attendue courant 2001**.

Investigateur principal : Dr Sophie Matheron Hôpital Bichat 75018 Paris Tél. 01 40 25 78 83

## ► WV 15376 [Produits Roche]

Commenté dans Protocoles 05.

Evaluation de la tolérance et de l'efficacité du Valganciclovir, oral, en comparaison au Ganciclovir, intraveineux, en traitement d'attaque des rétinites à CMV.

Cet essai international concerne des **patients chez qui une rétinite active à CMV vient d'être diagnostiquée**. Les inclusions ont été closes à la fin du mois de mars 1999 ; **160 patients ont été inclus, dont 5 en France**. **Un allègement du suivi ophtalmologique après un an de traitement est à l'étude** : suppression des photographies rétinienne, initialement prévues à chaque visite. Comme pour l'étude WV 15705, les résultats préliminaires en seront connus d'ici la fin de l'année, et l'étude sera poursuivie jusqu'à l'obtention de l'AMM pour le Valganciclovir.

Investigateur principal : Dr Sophie Matheron Hôpital Bichat 75018 Paris Tél. 01 40 25 78 83.



## un rapport plus proche du malade

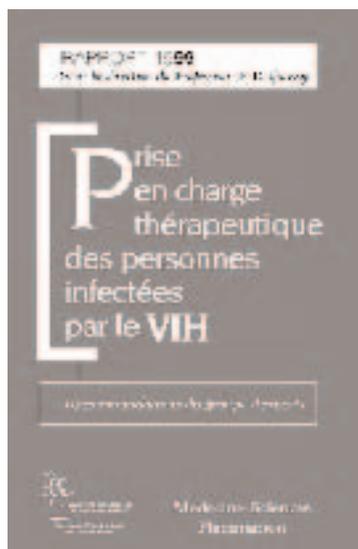
Dès sa parution en septembre, ce rapport a été largement commenté par les médias. Pourtant il est bon de revenir sur les aspects positifs indiscutables de celui-ci et sur ses limites. Des représentants des associations (Act Up-Paris, Aides Paris Ile-de-France, Action Traitements) ont participé à l'élaboration du rapport, ils ont été le plus souvent entendus. Les experts ont pris en compte un aspect capital de la maladie à VIH : la notion d'éradication du virus, dans l'état actuel des connaissances et des possibilités thérapeutiques n'est pas envisageable. L'accompagnement du patient à tous les stades de la maladie, dont le traitement on le sait sera long et contraignant, ainsi que la

surveillance attentive des effets indésirables des médicaments font que la prise en charge de la personne atteinte sera obligatoirement plus individualisée. Le rapport insiste largement sur l'importance de cette pratique médicale.

En quoi la version 1999 diffère-t-elle des versions précédentes ?

### ► primo infection

On reste en faveur d'une mise sous traitement pour les formes symptomatiques, mais avec la prescription d'un test génotypique de résistance. Le traitement sera commencé sans attendre les résultats de ces test. Par contre, dans tous les cas, la préparation psychologique et l'accord des personnes doivent être privilégiés. **Il est préférable de retarder l'instauration du traitement si les conditions de bonne adhésion ne sont pas réunies. La notion de traiter tôt à tout prix est largement adoucie.**



## ► tests de résistance

La position des experts concernant les génotypes est claire. Nous savons aujourd'hui que les pouvoirs publics ont affecté un budget pour leur financement. Les phénotypes, par contre, sont en cours d'évaluation (NARVAL). On peut regretter de ne pas disposer de ces tests indispensables pour une interprétation complète des phénomènes de résistances.

## ► échec virologique

Cette problématique a été largement discutée et beaucoup mieux nuancée. Elle fait l'objet d'une analyse détaillée et va de l'échec d'un traitement de première intention au multi-échec. Cette analyse met en évidence la nécessité de disposer **de nouvelles molécules, de nouvelles stratégies** (renforcement avec Megahaart, Wash-out à évaluer...). Les experts insistent sur le fait de ne pas introduire **une seule nouvelle molécule** dans un traitement insuffisamment efficace, car alors le risque de résistances est trop grand.

Le rapport confirme l'évaluation des associations sur le fait qu'il y a 5 à 8% des patients actuellement traités qui sont en situation de multi-échec.

## ► dosages plasmatiques

Un nouveau chapitre y est consacré. Il en précise les indications, surtout en ce qui concerne les antiprotéases (IP) et inhibiteurs non nucléosidiques (INN). Dans l'immédiat, on est encore loin de pouvoir pratiquer ces dosages de façon courante. Les techniques sont en cours de standardisation, un nombre insuffisant de laboratoires sont à même de les réaliser rapidement. Un groupe de l'ANRS doit travailler à ce sujet.

## ► anomalies métaboliques

- Ce chapitre sur les anomalies métaboliques, dont les lipodystrophies, sans doute parce qu'il reste encore beaucoup d'inconnues dans ce domaine, reste très vague, autant sur les définitions de ces troubles que sur les remèdes possibles.

## ► hépatites et co-infection

Par contre, la question des hépatites (C et B) et de la co-infection avec le VIH est abordée méthodiquement. Le dépistage doit être **systématique**, la prise en charge et le suivi sont complexes en raison des nombreuses interactions possibles entre les associations d'antiviraux et les traitements, des hépatites C en particulier.

## ► transmission mère - enfant

La partie consacrée à la transmission du virus de la mère à l'enfant indique clairement que le traitement par AZT reste le traitement prophylactique de référence, l'option d'une césarienne programmée doit être envisagée dans la stratégie de prévention. Dans tous les cas il faut absolument informer les femmes du bénéfice d'un traitement et du risque de toxicité pour l'enfant des antiviraux administrés pendant la grossesse. A propos des enfants infectés, leur prise en charge s'inspire largement de la prise en charge des adultes. Le rapport souligne cependant la grande variabilité métabolique de leurs organismes et préconise un recours large aux dosages plasmatiques, ainsi que la prescription d'un test génotypique chez les enfants nés de mères sous traitement. Enfin l'accent est mis sur la très grande difficulté, pour les enfants, d'adhérer au traitement, d'où la nécessité d'un vrai accompagnement à l'observance.

## ► épidémiologie

Le rapport 99 apportera aux praticiens une possibilité de compréhension de la prise en charge des patients à VIH élargie et plus pratique. Le chapitre concernant l'épidémiologie, nous amène par contre à une conclusion plus amère : **les sources d'information actuelles du VIH-sida ne rendent pas compte de la dynamique de cette épidémie en France**. La compréhension de cette dynamique est une priorité pour prévenir les populations et cibler les politiques de lutte contre le VIH-sida.

# réunion publique d'information

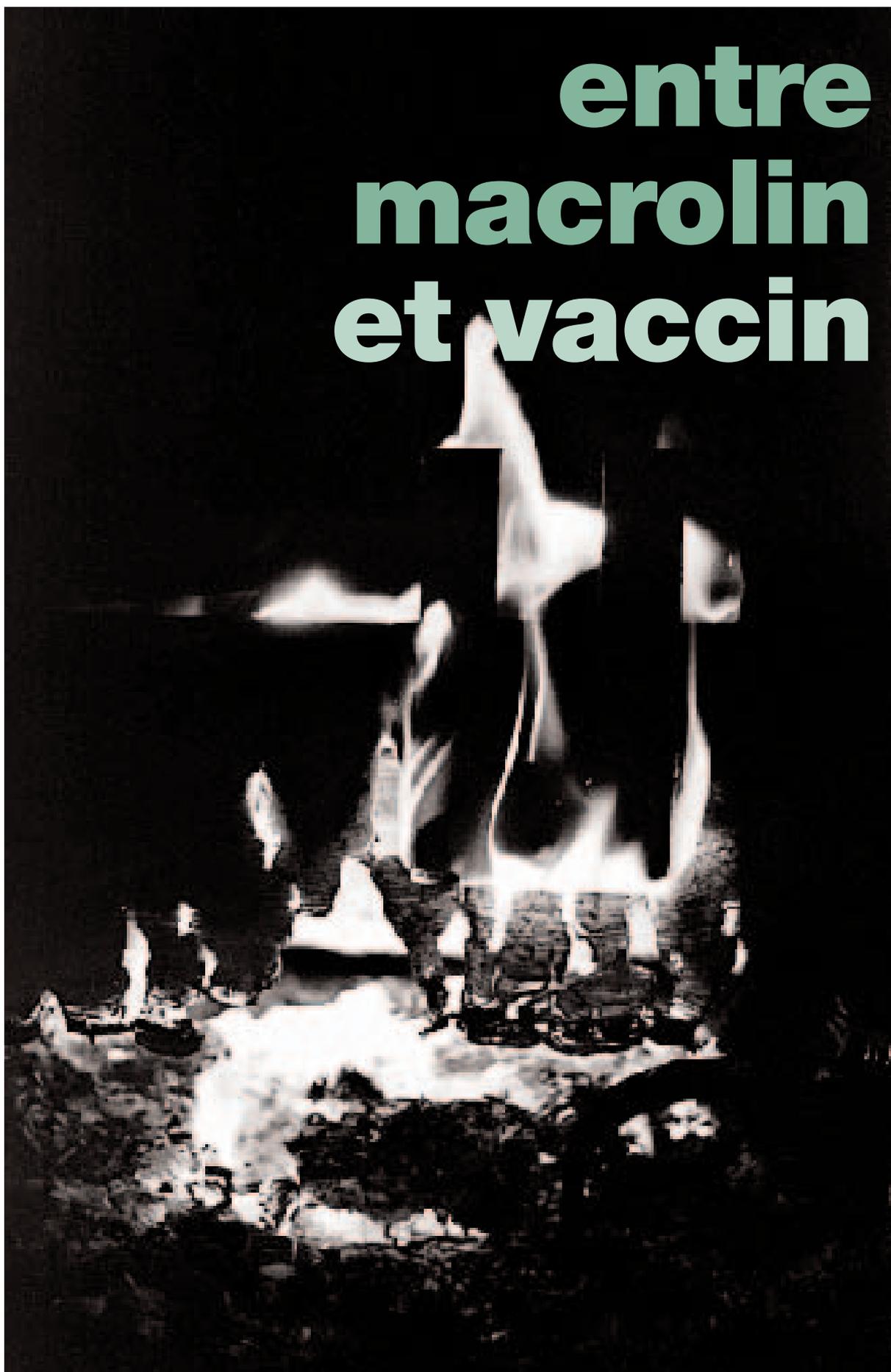
la 25ème RéPI  
d'Act Up-Paris

aura pour thème :

**sexualités et VIH**

Elle se déroulera le mercredi 12 janvier  
de 19H00 à 22H00 au Centre Wallonie  
Bruxelles.

# entre macrolin et vaccin





L'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé vient d'accorder le 12 août 1999 une ATU, autorisation temporaire d'utilisation, au **Macrolin** des laboratoires Chiron. Ce produit, l'Adesleukine, n'est autre que l'interleukine 2 recombinante qui est utilisée depuis pas mal de temps déjà dans les essais cliniques menés par les chercheurs qui explorent la voie de l'immunothérapie. Nous en avons fait état en commentant les divers essais utilisant l'interleukine 2 dans ces colonnes : ANRS079 dans Protocoles n°2, ILSTIM dans Protocoles n°3, « l'IL2 tient ses promesses » dans Protocoles n°6. Pour autant, **ce n'est pas un traitement anodin : de nombreux effets secondaires rendent tout de même son utilisation délicate** chez la plupart des personnes qui l'utilisent. C'est pourquoi cette autorisation temporaire d'utilisation comporte de nombreuses limitations de l'utilisation de ce produit : réservé à l'usage hospitalier (Liste 1), le Macrolin n'est délivré dans le cadre de l'ATU que selon des critères qui se calent sur ceux de l'essai thérapeutique ILSTIM (Protocoles n°3), à savoir :

- Lymphocytes T **CD4 <200/mm3**,
- **Charge virale < 1000 copies/ml** HIV RNA,
- un **bon état général**, score de Karnofsky supérieur à 80%.

### ► **rappel**

Pour ceux qui n'ont pas suivi tout le débat sur les pistes d'immunothérapies il est bon de rappeler ce qu'est l'Interleukine 2 (Protocoles n°4) : L'interleukine 2 ou IL2, initialement décrite comme un facteur de croissance des lymphocytes T est une cytokine (substance messager chimique) aux effets immunomodulateurs. La production d'IL2 et son interaction avec les récepteurs membranaires de l'IL2, exprimés par les cellules de l'immunité, sont un processus normal de la réponse immunitaire de tout individu. Chez les personnes infectées par le VIH, on observe une réduction de la production naturelle d'IL2 et un déficit de l'activité des récepteurs d'IL2. Bien que les mécanismes précis en soient inconnus, **les études in vitro suggèrent que l'IL2 puisse contribuer à la restauration des fonctions du système immunitaire altérées par l'infection à VIH**. Spécifiquement, l'IL2 induit la prolifération des CD4 et des CD8, stimule l'activité prédatrice (cytolytique) des monocytes (précurseurs des macrophages), augmente la production d'interféron gamma et stimule la prolifération d'immunoglobulines par les lymphocytes B. On a également observé que l'IL2 est capable de restituer l'activité des cellules "Natural Killers" (cellules NK, capables de reconnaître et de tuer les cellules infectées par des virus) affaiblies ainsi que la cytotoxicité spécifique au CMV des lymphocytes (défense des lymphocytes contre le CytoMégaloVirus, responsable notamment de rétinites) chez les personnes infectées par le VIH. Ces effets ont conduit les cliniciens à envisager l'utilisation de l'IL2 en immunothérapie.

### ► **proleukin, macrolin, interleukine...**

Découvert par le laboratoire américain de Robert Gallo (bien connu dans le domaine de la recherche sur le SIDA...) en 1975, **une imitation de l'interleukine 2 est produite grâce aux méthodes du génie génétique, appelée IL2 recombinante**, par le laboratoire Chiron et est déjà commercialisé sous l'appellation : « **Proleukin** » pour d'autres indications thérapeutiques que le Macrolin. Avec cette ATU, le même produit est maintenant disponible sous la dénomination : « Macrolin, 4,5.106 UI, poudre pour solution injectable ». Ceci correspond à l'usage qui a été déterminé par les divers essais réalisés jusque là, à savoir : des injections sous-cutanées à une dose initiale de 4,5.106 UI deux fois par jour pendant 5 jours toutes les 6 semaines pendant 6 mois. Selon la tolérance du produit, ces doses peuvent être diminuées ou même arrêtées si la gravité des effets secondaires l'impose. L'ATU prévoit que **la première cure se fera sous surveillance hospitalière mais permet que le traitement puisse se poursuivre à la maison**, administré dans ce cas par une infirmière diplômée. Le Macrolin doit être nécessairement conservé au réfrigérateur (entre 2° et 8°). La notice recommande aux personnes traitées de ne pas conduire des véhicules ou d'utiliser des machines.

### ► **effets secondaires**

L'ATU comporte, à ce sujet, un tableau très complet des effets secondaires qui ont été constatés lors des essais cliniques. En effet, le texte rappelle que **l'IL2 utilisé en thérapeutique présente une toxicité pour tout l'organisme**. Les effets les plus courants sont : rash cutané pouvant couvrir tout le corps, nausées, vomissements réfractaires aux anti-vomitifs (antiémétiques), troubles neurologiques et altérations réno-hépatiques. Les effets varient énormément selon les patients. Néanmoins toutes les personnes recevant de l'IL2 éprouvent un syndrome pseudo-grippal : fièvres, courbature, fatigue, maux de tête, dans les heures qui suivent l'administration. Des douleurs au point d'injection sont aussi constatées chez de nombreux patients, ce qui peut être évité simplement en variant le plus possible les sites d'injection. Ces effets secondaires peuvent être atténués par des traitements recommandés par l'ATU (traitement des fièvres et des douleurs par un antipyrétique (paracétamol), des nausées et des diarrhées, par des anti-émétiques ou anti-diarhéiques, antihistaminiques pour lutter contre les rash prurigineux), mais **dans les cas extrêmes, la réduction des doses ou l'arrêt de la prise d'IL2 est nécessaire**. L'ATU évoque également la **possibilité de perturbations psychiques réversibles à l'arrêt du traitement**. Elle comprend de même la liste des examens biologiques et paracliniques nécessaires à la surveillance des malades sous Macrolin : bilan hématologique, biochimique sanguin, électrocardiogramme, bilan



thyroïdien et test de grossesse qui doit être négatif. Bien entendu la surveillance de base durant le traitement est assurée par les mesures de charge virale et du compte de lymphocytes T CD4.

### ► réponse immunitaire

Ainsi, cette ATU va permettre, bien au-delà du cadre des essais cliniques menés jusque là, à plus de personnes malades d'espérer retrouver des défenses immunitaires capables de faire face aux infections diverses auxquelles nous sommes tous exposés. Ceci bien entendu **à condition que leur traitement antirétroviral soit capable de contrôler l'infection**. Si les travaux de recherche des immunologistes ont permis de mettre en évidence que notre immunité est capable de se reconstruire efficacement dans ces conditions, même après avoir subi des destructions importantes, il reste un problème.

**Toute l'immunité ne se restitue pas.** En effet, le système immunitaire possède une faculté de reconnaissance des agents pathogènes qui lui permet de répondre plus sûrement à une attaque qu'il a déjà rencontré. Cette mémoire se reconstitue progressivement avec la régénération des cellules immunitaires à l'exception de l'immunité spécifique au VIH. La réponse immunitaire cellulaire contre le VIH est considérée comme un facteur majeur de contrôle de l'infection chez les personnes capables de maîtriser par elles-mêmes leur infection sans avoir recours à une thérapie antirétrovirale, les fameux non progressifs à long terme. Cette réponse immunitaire se caractérise principalement par une **forte prolifération des lymphocytes T capables de reconnaître les antigènes du VIH**.

Les thérapies antirétrovirales qui réussissent réduisent la réplication virale à des niveaux très bas et permettent ainsi une reconstitution des réponses immunitaires même chez ceux qui ont atteint des seuils de dégradation avancée de leur immunité naturelle. Cependant il a été montré que **l'immunité spécifique au VIH ne se reconstitue pas même avec un traitement antiviral prolongé**. En fait, chez les personnes qui présentent ce type de réponse avant la prise d'un traitement, elle finit par disparaître lorsque la réplication virale est arrêtée par un traitement.

### ► l'immunothérapie

Cette disparition de la réponse naturelle contre le VIH n'est vraisemblablement pas surprenante étant donné que **son entretien nécessite la stimulation des cellules concernées par une présence continue d'antigène viral**. Ainsi, lorsque la réplication virale est réduite à de très faibles niveaux par une thérapie efficace, les cellules infectées ne produisent plus d'antigène viral et la stimulation de l'immunité cellulaire spécifique cesse. D'ailleurs l'activité réduite des lymphocytes producteurs d'anticorps est considérée comme un signe de succès d'une thérapie anti-VIH.

Le paradoxe de cette situation est que la stimulation antigénique prolongée lors d'une prolifération virale

incontrôlée ne permet pas le maintien de la réponse immunitaire, au contraire, elle l'atténue, le VIH étant la cause de la destruction des cellules mêmes de l'immunité censées le combattre. En fait **les lymphocytes T activés par l'antigène viral sont la première cible de l'infection à VIH**.

C'est ainsi que les chercheurs travaillant dans le domaine de l'immunothérapie ont proposé de stimuler le système immunitaire en utilisant un agent antigène inoffensif capable d'être reconnu comme le VIH par les cellules de l'immunité d'une personne infectée prenant par ailleurs une thérapie antirétrovirale active. Ils espèrent ainsi contrecarrer l'apathie de la réponse immunitaire naturelle responsable de la chronicité de l'infection. Il s'agit bien là de ce qu'on nomme communément un vaccin thérapeutique. Deux pistes de recherche de ce type sont actuellement menées. Il faut bien se rendre compte que **cette piste a surtout pour objectif de permettre aux personnes malades de pouvoir arrêter leur traitement, l'immunité naturelle prenant alors le relais**. L'intérêt majeur est de fournir une alternative viable aux personnes atteintes, étant entendu que la poursuite à long terme d'un traitement lourd aux effets secondaires importants peut difficilement s'envisager. Par ailleurs, la thèse de l'éradication du virus étant écartée, cette voie offre l'espoir d'une vie de porteur chronique du virus sans effets néfastes.

### ► le vaccin

La première piste de vaccin thérapeutique est issue de la recherche française. Le vaccin utilisé est un organisme génétiquement modifié. Il s'agit en fait de **la vaccine du canari, le Canari Pox, dans lequel on insère des parties du VIH manipulées pour qu'il ne se reproduise pas** et que l'on injecte dans le corps. Ce vaccin, en cours d'évaluation en essais de phase 1, a induit une réponse immune chez la moitié des personnes vaccinées. Pour amplifier l'effet du vaccin, on peut y associer de l'IL2. Si ce résultat paraît faible, il faut bien voir qu'il s'agit là d'une première piste explorée que l'on considère comme suffisamment probante pour l'essayer sans attendre le vaccin miracle. Pratiquement, l'injection du vaccin se fera une fois par mois pendant 4 mois. Après quoi on évaluera le résultat et après 4 mois on devrait être en mesure d'arrêter les traitements antirétroviraux. **L'idée c'est de savoir si on peut réduire le rebond viral**. On ne connaît pas d'effets secondaires du Canari Pox aujourd'hui. Il est injecté par voie intramusculaire, le seul effet qui pourrait alors exister serait dû à la préparation. Elle pourrait être douloureuse au moment de l'injection, mais on sait que le Canari Pox ne provoque pas de fièvre. En France, **il a déjà été testé sur 250 personnes volontaires non atteintes qui n'ont pas fait état d'effets secondaires**.

**Trois essais vaccinaux devraient être menés prochainement en France.** Pasteur Mérieux Connaught, producteur du Canari Pox, est le princi-



pal soutien de ces recherches. Pour ces trois essais on privilégiera les personnes en **primo-infection**, traités de un an à un an et demi. Ils seront vaccinés pendant 4 mois puis recevront de l'IL2, avec en vue ensuite l'arrêt de tous leurs traitements. Pour les personnes en phase chronique, et qui ont suffisamment de fonction immunitaire, on leur injectera le Canari Pox et de l'IL2 pour un groupe et pour l'autre uniquement du Canari Pox. Pour ces essais français les patients devront nécessairement avoir une charge virale indétectable, c'est à dire suivre un traitement qui marche.

### ► remune

L'autre piste de vaccin thérapeutique est américaine. Il s'agit de « Remune », **un immunogène préparé à partir de virus VIH inactivé et transformé chimiquement et par irradiation afin d'être totalement inactif**. Développé par Jonas Salk et la « Immune Response Corp. » ce produit est actuellement produit par le laboratoire Agouron Pharmaceuticals. Les résultats du principal essai de cette thérapie, mené sur 15 personnes qui se sont vus administrés Remune en même temps que leur traitement antirétroviral, viennent d'être publiés. Les investigateurs de cet essai ont ainsi pu constater une **forte augmentation des réponses immunitaires, essentiellement par la prolifération des lymphocytes CD4, CD8 et Natural Killers**, dès la première injection de Remune. Les auteurs concluent que « les résultats de cette étude suggèrent que l'absence de réponse immunitaire fonctionnelle dirigée contre le VIH-1 puisse être contrecarrée par l'utilisation d'une thérapie stimulant l'immunité spécifique au VIH-1 lors d'une infection chronique ». D'autres essais de Remune sont en cours de montage.

Le **Pr. Brigitte Autran, immunologiste émérite** invitée d'une de nos dernières réunions hebdomadaires, nous a présenté les travaux français dont elle est la principale instigatrice. Elle émet tout de même quelques doutes sur l'efficacité de Remune à stimuler la totalité des défenses naturelles spécifiques contre le VIH. Toutefois, **elle imagine assez bien l'usage concomitant de ces diverses solutions de vaccins pour plus d'efficacité**. La possibilité de résistances à ce type de traitement est probablement faible car, bien que le VIH soit mille fois pire que le virus de la grippe en terme de capacité de mutation, on sait qu'il possède néanmoins des zones qui restent fixes faute de perdre son pouvoir pathogène.

### ► autres pistes

On l'aura bien compris, **le but du vaccin est de limiter au maximum la durée des traitements en permettant que les défenses naturelles prennent le relais**. Si on arrive à démontrer en Europe que cette stratégie thérapeutique est efficace cela facilitera l'accès des traitements de ce type aux pays du sud. En effet, cela signifierait qu'un traitement antirétroviral aurait une durée limitée et donc un coût limité. Par ailleurs, **ce type de vac-**

**ins thérapeutiques ouvre bien sûr aussi la voie vers les vaccinations préventives, chez les personnes séronégatives**. Cependant, très peu de firmes investissent dans ce domaine car le prix d'un vaccin doit nécessairement être faible afin d'espérer une large diffusion, ce qui implique pour les laboratoires de faibles bénéfices.

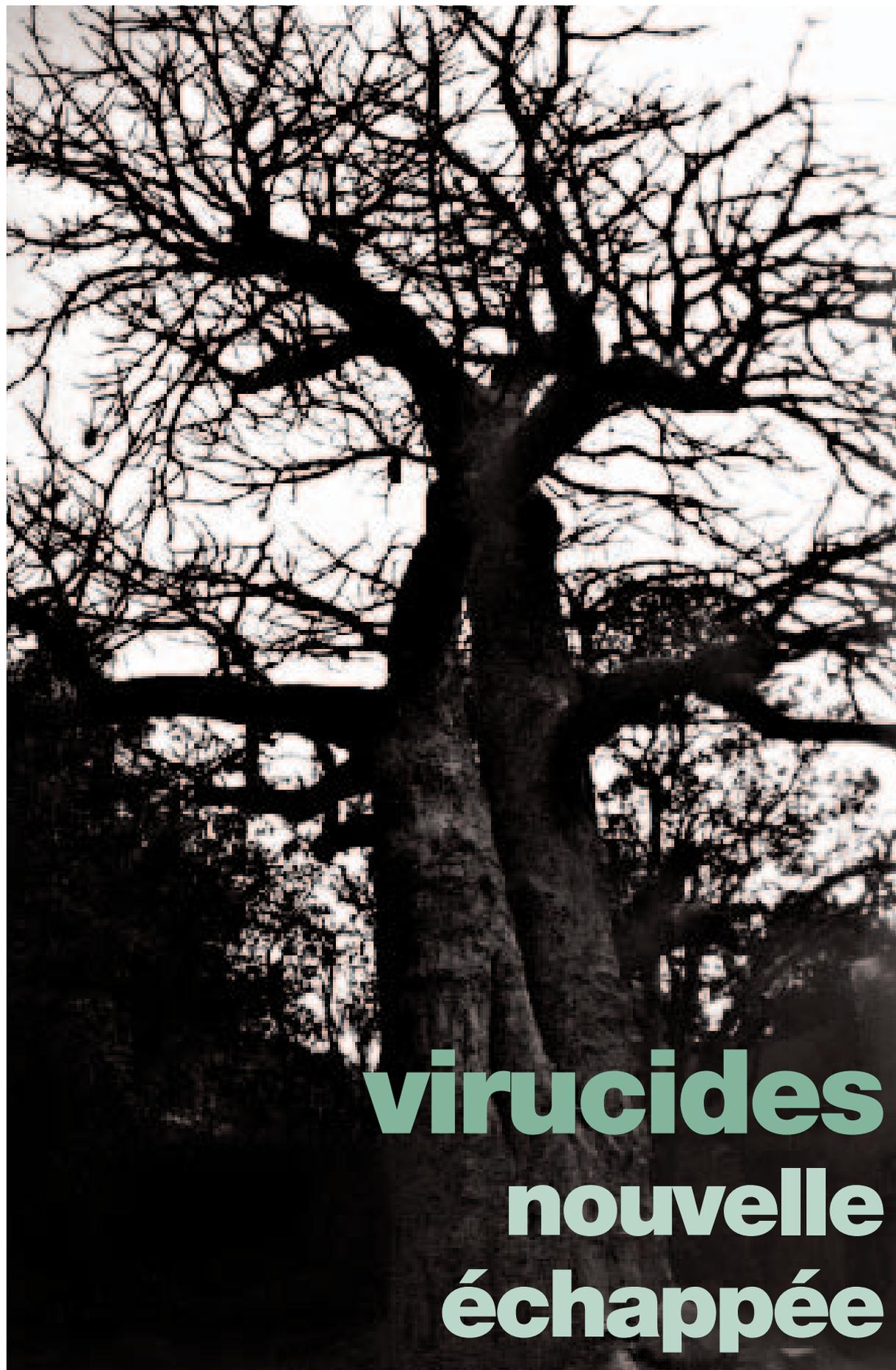
Il y a cependant des laboratoires qui s'y intéressent. MSD (Merck Sharp and Dome) investit depuis 5 à 8 ans sur la **stratégie d'ADMU**. Ils n'ont procédé pour l'instant qu'à très peu d'essais. Chiron travaille à la **reproduction de protéine**, qui pourra être associé au Canari Pox. Glaxo se lance dans le développement du **vaccin d'ADN2** depuis 2 à 3 ans. En général ces laboratoires rachètent de jeunes firmes de technologies de la côte ouest des USA et d'Europe. Le financement des recherches vaccinales par les pouvoirs publics est énorme.

**Actuellement en Europe c'est Pasteur Mérieux Connaught qui mène la danse, et cela grâce aux fonds publics français (ANRS)**. Au niveau international ce n'est pas vraiment politiquement correct. En Europe, c'est la France qui montre le soutien le plus important, même si, comparé aux USA, leur effort paraît dérisoire : le budget américain pour la recherche sur le vaccin est supérieur au budget total de l'ANRS.

Cela ne satisfait forcément pas les chercheurs français mais ils espèrent difficilement en avoir plus. L'aventure que nous proposons ces nouvelles pistes thérapeutiques très prometteuses peut se résumer ainsi : **C'en est fini de l'espoir d'éradication du virus**. Tout au plus sait-on aujourd'hui qu'on a 24 heures pour y parvenir chez une personne qui vient d'être contaminée et ce en utilisant un traitement fort et approprié (PMPA). **Il est illusoire de croire qu'on puisse vivre à long terme avec des traitements lourds, fortement toxiques et générateurs d'effets secondaires importants ; il faut donc trouver une voie qui permette de s'en passer**. La meilleure solution pour vivre raisonnablement avec le virus c'est d'utiliser notre bon vieux système immunitaire : si l'activité du VIH peut le mettre en défaut, le meilleur traitement pourrait consister dans un premier temps à réduire l'activité virale puis à redonner au système immunitaire les moyens de contrôler le virus. Ce faisant nous ne ferions rien de plus, mais rien de moins que ce que fait tout traitement antibiotique contre une bactérie à ceci près qu'un individu contaminé, le reste. C'est, en somme, la situation des fameux non-progresseurs à long terme.

### ► sources

- **AFSSAPS** : Autorisation Temporaire d'Utilisation de « Macrolin, 4,5.106 UI, poudre pour solution injectable ». 12/08/99.
- Intervention du Pr. **Brigitte Autran** en Réunion Hebdomadaire d'Act Up-Paris, le 12/10/99.
- Therapeutic immunisation with Remune stimulated cell mediated host immune responses against HIV, **ATP Doctor Fax, issue 75**. 17/09/99



**virucides**  
**nouvelle**  
**échappée**



**Il y a plus d'un an, Aides organisait une journée thématique sur les virucides. Le bilan fut assez négatif, peu de chercheurs sont intéressés pour y travailler. Dominique Blanc et Laurent Belec qui y étaient, sont venus en Réunion Hebdomadaire d'Act Up pour nous expliquer où en était la recherche aujourd'hui.**

«En partant du constat d'échec de la politique de prévention, en observant que le nombre de femmes séropositives augmente régulièrement depuis plusieurs années, et surtout en remarquant les limites de la prévention tout préservatif, les associations ont décidé de réagir. On ne doit rien rejeter et au contraire il faut tout faire pour associer plusieurs possibilités. Le préservatif ne peut pas convenir à tout le monde, il faut donc faire progresser le débat, la recherche aussi.»

**► c'est quoi un virucide ?**

Les virucides/microbicides existent depuis plusieurs décennies, mais essentiellement utilisés comme spermicides. Certains sont utilisés comme contraceptifs locaux, et sont par ailleurs connus pour prévenir des MST. On les trouve sous forme de gels, ovules, crèmes, éponges ou films, qui, placés dans le vagin environ une heure avant le rapport sexuel, rendent inactifs certaines bactéries et virus pendant un certains laps de temps.

**Un microbicide a plusieurs cibles** : le VIH lui-même, les cellules infectées et les cofacteurs (agents microbiens, MST, etc). Actuellement on ne sait pas exactement comment le virus traverse les muqueuses génitales. On sait que quand celles-ci sont altérées, le virus passe plus facilement : les MST en détériorant les muqueuses ouvre la voie au virus. Si la muqueuse est en bon état, par contre le risque d'infection est de un pour mille. Le PH du vagin est acide, et les virus y sont sensibles. Les virucides en respectant le PH et la muqueuse peuvent aussi agir à ce niveau, en acidifiant encore plus le milieu.

**► familles**

Il existe 5 familles de microbicides.

- **Les agents surfactants** : ils détruisent tout ce qui est cellulaire, donc tous les micro-organismes, ils créent des liaisons sur l'acrosome du spermatozoïde, ce sont alors des spermicides. Ex. : le nonoxinol 9, vendu aux USA, le chlorure de benzalkonium, en France, le chlorexidine, etc.

- **Les agents anti-VIH** : il en existe beaucoup ; ils permettent d'agir sur les différentes étapes de la réplication virale ; lors de la fusion ce sont les polysaccharides sulfatés, et lors de la transcriptase inverse, ce sont les INNTI.

- **Les tampons physiologiques ou biochimiques** : ils réacidifient la cavité vaginale après le rapport et abîment les virus.

- **Invisible condom** : produit solide à température extérieure il fond à la température du corps pour épouser la muqueuse vaginale. Son processus est farouchement gardé secret. On sait néanmoins qu'associé à un autre agent il pourrait avoir une efficacité sur les virus.

- **Les produits naturels** : extraits de plantes, polyanions, etc. Etudiés en laboratoire, ces produits à base de plantes provoqueraient moins d'effets secondaires sur les membranes. Ex : Monocaprin, houttuynia cordata.

Comme pour les autres molécules, et les traitements VIH actuels, c'est en associant plusieurs barrières qu'on pourra obtenir un produit sûr et efficace. Ces produits aurait potentiellement de multiples avantages dont celui de pouvoir être utilisés subrepticement, et pour ceux qui ne sont pas spermicides, d'être utilisés dans des sociétés où la maternité est un moyen pour les femmes d'avoir une reconnaissance sociale.

Mais certains virucides sont des agents détersifs ou surfactants qui, utilisés trop fréquemment ou à trop fortes doses peuvent provoquer des lésions ou une inflammation du col, du vagin ou du rectum, ce qui risque paradoxalement d'augmenter le passage du VIH. Même s'ils ont démontré in vitro leur efficacité contre la plupart des agents des maladies sexuellement transmissibles, bactériennes et virales, le principal obstacle reste leur toxicité potentielle contre les cellules des muqueuses génitales ou anales.

**► réseau**

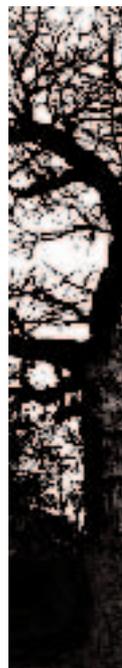
Sur un plan biologique, on connaît mieux maintenant la physiopathologie de la transmission sexuelle. Il y a de plus en plus de molécules que l'on pourrait développer comme barrière chimique. En France, peu de molécules sont candidates et le retard sur ces recherches est historique, l'ANRS avant la venue de M. Kazatchkine n'était pas intéressée par ce type de recherche.

A l'instar des USA, où un réseau de chercheurs et de laboratoires s'est mis en place pour travailler sur le sujet, **l'ANRS vient de monter un nouveau groupe destiné à travailler sur les microbicides**. Une dizaine de chercheurs se sont retrouvés lors d'une réunion préliminaire le 13 octobre dernier. Cette rencontre avait pour but de mobiliser les chercheurs français et de lancer officiellement ce travail. Malgré le peu de personnes investis, le sujet est important et les associations ont un vrai rôle à jouer dans ce domaine. Nous comptons être conviés à la prochaine réunion comme nous l'avions demandé dès l'annonce en juillet dernier.

**► réflexions  
du groupe microbicides**

Les chercheurs ont dores et déjà émis plusieurs avis et recommandations :

- **L'ANRS devra faire appel à toutes les firmes pharmaceutiques qui s'y intéressent**, car il y a encore trop peu de molécules en France.



- Le développement préclinique d'un microbicide est multidisciplinaire. Un réseau de laboratoires devrait s'y impliquer, notamment pour l'évaluation in vitro de l'activité antirétrovirale des molécules candidates, pour la détermination de leur spectre antibactérien et pour leur validation dans le cadre d'un modèle. L'idée générale est de concevoir le microbicide idéal comme agissant sur le VIH libre et sur le VIH associé aux cellules ainsi que sur les agents infectieux constituant des cofacteurs de transmission : **seule une association de plusieurs molécules candidates permettrait d'obtenir une activité antimicrobienne aussi large.** Les agents surfactants pourraient être utilisés à dose subtoxique pour détruire les cellules infectées.

- **L'ANRS devrait susciter un appel d'offres spécifique** et encourager tout projet orienté sur le sujet dans les appels d'offres classiques.

- Le développement clinique d'un microbicide devrait comprendre :

- \* un **essai de phase I** chez des volontaires sains ;
- \* un **essai de phase II** chez des volontaires non infectés et chez d'autres infectés par le VIH, randomisés et contre placebo (excipient sans produit actif), essentiellement dans le but d'évaluer la toxicité cervicovaginale éventuelle. Un objectif réaliste serait d'évaluer le prototype microbicide dans des conditions d'utilisation « normales », sans dépasser une application par jour ;

- \* un **essai de phase III** dans des populations à risque. Le groupe « Microbicides » suggère que les femmes séronégatives de partenaires infectés (couples sérodifférents) ou que les jeunes femmes non prostituées des pays de forte endémie (consultant par exemple dans un centre de dépistage) pourraient constituer des populations de choix pour conduire un essai de phase III. Les prostituées constituent également une population d'intérêt, même si ces femmes ont fréquemment une muqueuse cervicovaginale pathologique augmentant les risques de toxicité muqueuse, et que leur suivi est difficile (population souvent labile). Le groupe « Microbicides » constate l'absence de cohortes significatives gérées par l'ANRS incluant des prostituées ou des femmes à risque dans les pays en voie de développement, qui seraient à terme utiles pour envisager des protocoles physiopathologiques sur la transmission sexuelle du VIH, et d'éventuelles études d'efficacité d'un vaccin ou d'un microbicide vaginal.

- **Le groupe doit être ouvert à tous ceux qui sont intéressés** pour travailler sur le sujet (chercheurs, laboratoires, associations).

## ► exigences éthiques

Toute recherche sur les microbicides ne peut se concevoir **que si elle a pour objectif de finaliser un produit sûr à 100%.**

Au vu des essais proposés, le problème semble ne concerner que le Sud, l'impression qu'on exploite cyniquement ces femmes plane. Nous ne pouvons envisager que des essais soient réalisés dans les

pays en développement que **si parallèlement ces mêmes essais sont conduits au Nord.** Il faut s'assurer avant toutes choses pour les essais ayant lieu au Sud que le **consentement éclairé soit réel**, que les **préservatifs soit gratuits** et en nombre suffisant et en cas de séroconversion des personnes incluses, qu'**il leur sera donné accès aux traitements de base et aux antirétroviraux.**

Néanmoins il reste des problèmes sur lesquels ce groupe microbicides devra se pencher : le sous entendu de la non utilisation du préservatif dans le groupe cible concerné, la justification du placebo dans ces conditions. Comment s'assurer que les populations du Sud pourront bénéficier des produits issus de ces essais si d'aventure ils s'avèrent efficaces ?

## ► développement pharmaceutique

Calendrier de développement : il faudrait des dates pour éviter que les échéances ne soient les mêmes que celles du vaccin. Pour obtenir un microbicide efficace, les recherches seront difficiles mais sans doute plus aisées que pour le vaccin. Les chercheurs prennent comme repère de 3 à 5 ans.

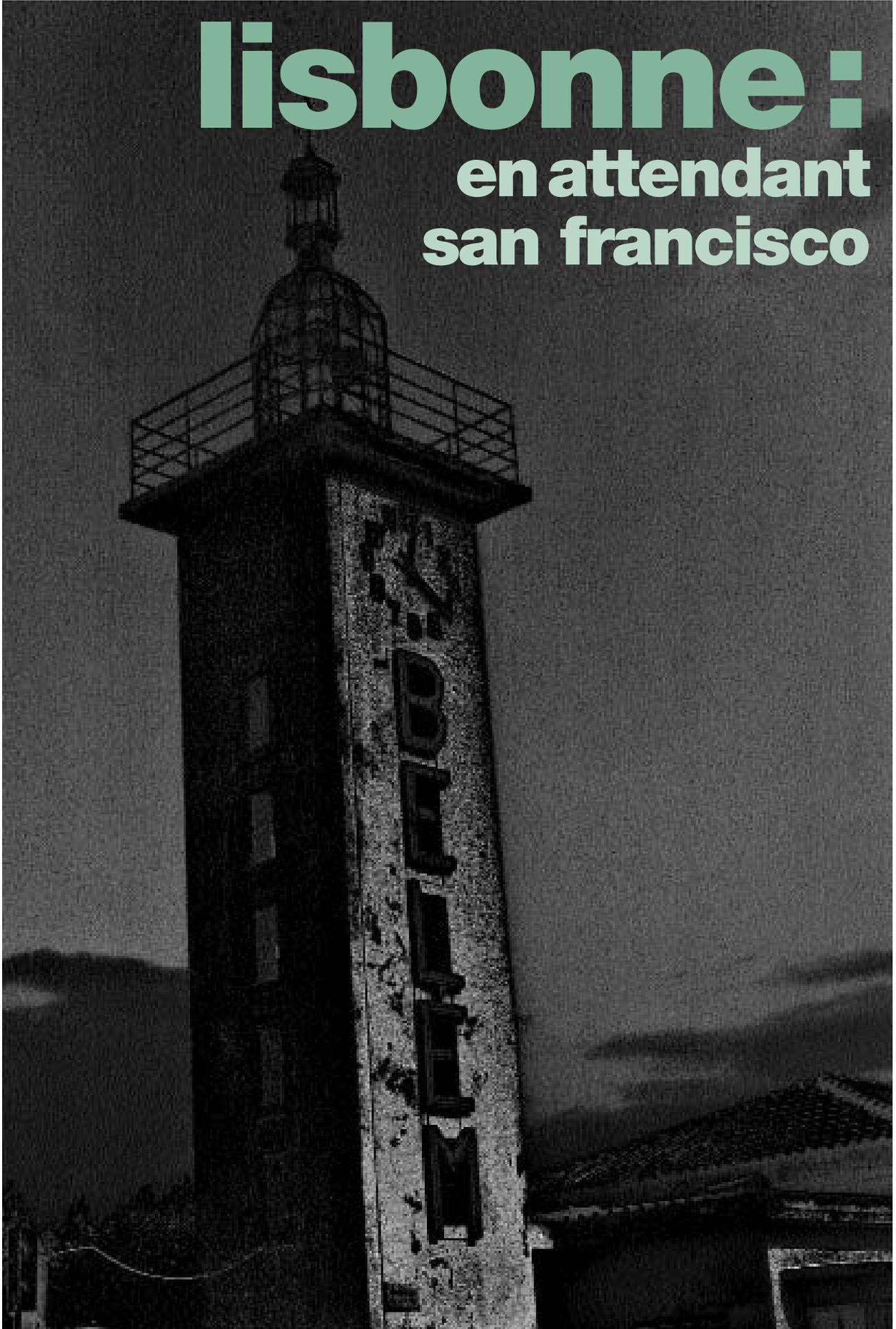
A l'heure actuelle il existe une cinquantaine de molécules candidates potentielles. 33 molécules en phase pré clinique, 20 en phase I et II, et 4 en phase III. Ces 4 molécules sont toutes des agents surfactants. Le problème de la recherche reste que ces molécules sont produites par de petits laboratoires américains. **Une fois de plus les raisons commerciales prennent le pas sur l'intérêt thérapeutique** ce qui exclue pour le moment des recherches coordonnées entre laboratoires, donc des combinaisons pourtant plus efficaces. Le développement de tels produits est extrêmement lent, essentiellement pour des raisons économiques. Une soixantaine de petites études sont en cours, mais les laboratoires font des recherches là où se trouve l'argent. Or le marché concerne essentiellement les pays en voie de développement, et «l'altruisme» de certains laboratoires est contrebalancé par la nécessité de générer des profits. En France, deux collaborations ont d'ores et déjà été identifiées avec le laboratoire Innothéra, dans le cadre de la poursuite des essais de phases II pour l'évaluation de la toxicité vaginale du chlorure de benzalkonium et avec le Pr Talwar de New Delhi, dans le cadre de l'évaluation préclinique d'un produit naturel extrait de plantes, non cytotoxique.

## ► à suivre

Ce sujet a déjà été évoqué dans Protocoles n°10, il en sera à nouveau question dans les prochains numéros. Nous contacterons prochainement l'Onusida pour faire le point avec eux et serons présent à la conférence **Microbicides 2000**, du 13 au 16 mars 2000 à Washington. Ce sujet nous tiens à coeur, nous vous tiendrons informés des avancées.

# lisbonne :

en attendant  
san francisco





**En revenant de la 7<sup>ème</sup> conférence européenne sur les aspects cliniques et les traitements de l'infection à VIH organisée par l'European AIDS Clinical Society à Lisbonne, on peut avoir l'impression que la recherche médicale est décidément une affaire bien lente en regard de l'urgence que suscitent tous les problèmes qui font le quotidien des malades.**

### ► colère

Nous avons assisté à l'accumulation d'observations cliniques pointilleuses sur des sujets connus, à la présentation de découvertes de détails minutieux, certes fondamentaux, sur le fonctionnement biologique du VIH et de nos cellules immunitaires, à des présentations répétées des grands thèmes de l'actualité clinique du VIH, évaluation de combinaisons d'antiviraux, lipodystrophies et neuropathies, toxicité médicamenteuse, etc. Pour nous qui étions venus chercher les solutions aux échappements ou les idées pour résoudre les problèmes d'effets secondaires, **nous avons assisté essentiellement à un exposé de la situation telle que nous la connaissons déjà**. Tout au plus sommes nous revenus confortés, toutes preuves à l'appui assénées avec force, que les trithérapies sont efficaces, les analogues nucléosidiques fort toxiques, les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse des médicaments aussi puissants que les antiprotéases, les neuropathies des trucs très difficiles à traiter, les tests phénotypiques et génotypiques des aides très précieuses pour choisir un traitement, l'interleukine 2 une aide incontestable pour regonfler le système immunitaire. Mais surtout, nous avons assisté à la **déconvenue du corps médical devant le fait que le patient n'est pas un tube à essai**, il a des états d'âme ! Il ne prend pas ses traitements de manière scrupuleuse, surtout lorsque cela lui provoque des effets secon-

naires ou lorsqu'il ne se sent pas bien. Une présentation et une seule, dans ce que nous avons pu suivre considère ce problème avec un intérêt mérité. Pour les autres, c'est avant tout un paramètre gênant, s'il en est, dont il faut bien tenir compte. La toxicité des médicaments est reconnue comme le principal problème. Bref, Les trithérapies sont des traitements qui ne marchent pas à 100% bien que donnant de bons résultats, les effets secondaires sont omniprésents et nécessitent qu'on s'y penche encore et toujours pour en comprendre les mécanismes, les échappements sont des problèmes excessivement difficiles à résoudre avec les traitements disponibles, **on aura des tas de choses à apprendre à la conférence de San-Francisco**, fin janvier. C'est en résumé, l'impression de retour de la conférence de Lisbonne.

Dans cet immense bruit de fond de la recherche clinique, voici tout de même les pôles d'intérêt notés, de manière non exhaustive et puisés dans l'ensemble des sessions auxquelles nous avons assistée.

### ► toxicité mitochondriale

Parmi les recherches et les explications sur les effets secondaires des antiviraux, la toxicité mitochondriale est un sujet qui monopolise de plus en plus d'équipes.

Mais de quoi s'agit-il ?

Les mitochondries sont des organites de toute cellule dont le rôle est de transformer les ressources nutritives récupérées essentiellement sous forme de glucose, en énergie chimique destinée au fonctionnement des diverses fonctions de la cellule. L'énergie ainsi produite est stockée sous forme d'une molécule, l'ATP. **Ces petites centrales énergétiques sont des machines très complexes**. Elles possèdent même, complexité suprême, leur propre patrimoine génétique sous forme d'ADN. Et c'est bien là un des problèmes posés par la classe d'antiviraux des analogues nucléosidiques inhibiteurs de la transcriptase inverse, les NRTI en anglais abrégé. En effet, s'ils permettent de bloquer



la réplication de l'ARN viral en ADN proviral destiné à être intégré dans l'ADN des cellules infectées, ils peuvent aussi perturber le fonctionnement des mitochondries en empêchant la réplication de l'ADN mitochondrial. Par ailleurs, cette même classe de médicaments, pour être actifs dans le rôle qu'on en attend, nécessite une transformation faite par les enzymes de la cellule, la phosphorylation. Or cette opération consomme précisément l'ATP produite par la mitochondrie et met à contribution certaines enzymes de la cellule, ce qui immanquablement les détourne de leur tâche naturelle. Ainsi, l'usage des médicaments est-il consommateur d'énergie de la cellule. Par ailleurs, il y a une dose de médicament optimale qui permet de lutter contre la réplication du virus sans saturer les fonctions internes naturelles de la cellule. Tout ceci est lourd de conséquences, d'une part parce que **les cellules qui sont infectées voient leur fonctionnement affaibli**, d'autre part parce que **rien n'empêche les médicaments dont il est question dans ce processus, de ne pas produire les mêmes effets délétères dans d'autres cellules du corps**, les muscles, par exemple.

Les conséquences de cette toxicité sont multiples : il s'agit d'une perturbation de la production d'énergie de nos cellules. Les recherches en cours tentent de mettre en évidence l'implication de ces phénomènes dans les effets secondaires connus, principalement le problème des **troubles métaboliques et des lipodystrophies**. Toute la lumière n'est pas encore faite sur ce sujet et nécessitera encore pas mal de recherches et donc de temps. Il reste principalement à retenir de la présentation des travaux sur ce sujet que la combinaison de NRTI utilisée dans un traitement doit être très judicieuse pour ne pas affaiblir excessivement les cellules, **les doses de médicaments employés doivent être finement ajustées** afin d'obtenir l'efficacité maximale contre le virus et l'effet délétère minimal. Si le premier point est essentiellement un problème de compréhension de ces mécanismes, le deuxième point renforce clairement l'intérêt que présentent les dosages de médicaments.

### ► neuropathies périphériques

Plusieurs pistes sont explorées pour lutter contre cet effet toxique de certains antiviraux. **Les neuropathies sont des détériorations des nerfs périphériques dues à la toxicité de substances telles que la ddl ou la d4T**. Elles se traduisent par des fourmillements dans les extrémités des membres qui peuvent s'aggraver, donnant alors des sensations de brûlures ou de piqûres qui s'étendent progressivement allant jusqu'à des douleurs insupportables. Elles nécessitent parfois l'arrêt du traitement incriminé, ou son remplacement par un médicament différent, ce qui ne peut s'opérer que dans le cas où le traitement précédent serait effica-

ce en terme de réduction de la charge virale. Dans ce cas aussi, un dosage du médicament en cause dans le sang permet d'ajuster la dose des prises au plus juste afin de réduire la toxicité tout en conservant un effet antiviral efficace. Les mécanismes de toxicité ne sont pas encore très clairement expliqués et les moyens d'atténuer la douleur ou de lutter contre cet effet délétère sont testés dans divers essais n'aboutissant pas à des résultats très satisfaisants. Toutefois, **de réels espoirs sont permis avec l'utilisation de l'acétyl-L-carnitine** qui fait actuellement l'objet de tests en clinique. D'autres thérapies sont également à l'étude telles que les facteurs de croissance nerveuse (NGF). Les soins actuels consistent souvent à proposer des antiépileptiques mais ces médicaments ne sont pas sans effets néfastes eux aussi.

### ► tests génotypiques et phénotypiques

Les essais organisés dans divers pays tendent à montrer de façon de plus en plus claire l'intérêt de ces tests afin d'adapter les traitements aux résistances qu'a pu développer le virus, qu'il s'agisse de choisir un nouveau traitement après l'échappement ou de proposer un traitement à quelqu'un qui a pu être contaminé par une souche virale déjà résistante. Ce thème, amplement commenté dans le rapport Delfraissy, a été développé principalement par la présentation des méthodes d'interprétation des résultats des tests. En effet, **les tests génotypiques existant maintenant en routine ne renseignent que très imparfaitement et très indirectement sur la capacité de résistance du virus aux antiviraux alors que les tests phénotypiques, qui restent longs et coûteux, donnent un résultat plus clair à utiliser**. Aussi les firmes qui proposent ces tests, Virco notamment, constituent-elles des bases de données permettant de fournir une interprétation statistique des tests génotypiques à partir de l'analogie à des cas connus qui contient cette base de données. Par comparaison, le système d'analyse procure pour un test génotypique qui lui est soumis, une simulation de test phénotypique ainsi que le nombre de cas similaires que contient la base. Néanmoins, la qualité du résultat dépend de la taille de la base de données et il est encore nécessaire d'utiliser les deux tests principalement lorsque le cas analysé est atypique. Par ailleurs, **certaines pratiques proposent que les bases de données** ainsi formées ne soient pas la propriété des firmes qui commercialisent les tests mais **soient interconnectées afin d'augmenter l'efficacité de ce système pour le plus grand bénéfice des patients**. Ceci allant, bien entendu, à l'encontre du profit de l'industrie du test, il nous faudra redoubler de vigilance sur ce sujet.

## ► tenofovir DF

Parmi les « Late Breakers », ces communications de fin de conférence, un essai israélien du Tenofovir DF ressort du lot. Il s'agit d'une **forme adaptée du PMPA**, cet antiviral dont la sortie est attendue pour l'année prochaine. Le principal intérêt du Tenofovir DF est de permettre la **prise par voie orale en 1 seule fois par jour**. L'essai proposé, qui a porté sur 189 personnes, a conclu à un effet antiviral totalement satisfaisant tout en présentant **fort peu d'effets secondaires**.

## ► posters

Toutes les conférences ayant leur galerie de présentations écrites, les posters, un tour d'horizon des quelques 700 présentations proposées serait fastidieux. Voici seulement quelques propositions hors de l'ordinaire.

**Le poster 407 annonce** : pas de diminution significative du rapport CD4/CD8 chez les hommes homosexuels infectés par le VIH après une exposition intensive au soleil. L'analyse proposée ici concernait 66 personnes de l'étude de cohorte d'Amsterdam chez qui on a essayé de mesurer l'effet de l'exposition au soleil sur la possible survenue d'un sida. L'étude, qui porte sur deux ans durant lesquels l'exposition moyenne de ces personnes a été de 1 heure et quart par jour, montre qu'une seule personne parmi les 57 finalement retenues, a développé un sida au bout d'un an. **L'étude conclut que le soleil n'est pas une circonstance aggravante dans le cas de l'infection à VIH.**

Profitez donc de vacances ensoleillées sur les pistes enneigées ou les plages exotiques cet hiver, comme il est bien connu que le soleil a des effets positifs sur le psychisme, que fallait-il de plus comme bonne raison de ne pas s'en priver ?

**Le poster 488 propose** les résultats d'une étude de l'hôpital St James de Dublin, en Irlande, qui accueille des usagers de drogues. Voici le texte du résumé de cette présentation intitulée « L'efficacité de la **DAART (Direct Administred**

**Antiretroviral therapy)** en injection chez des usagers de drogues ».

Contexte : En Irlande, l'usage de drogues injectables est le facteur de risques le plus classique de contamination par le VIH. Les HAART étant un standard de soins pour tous les patients, de nombreux médecins sont réticents pour prescrire ces traitements aux usagers de drogues car ils les croient incapables d'être observant aux traitements prescrits. Une étude récente montre que seulement 40% des usagers de drogues susceptibles de recevoir une thérapie antirétrovirale en bénéficient effectivement.

Objectif / conception : Une nouvelle approche pour commencer un traitement antirétroviral chez ces patients a été proposée en 1998. Elle consiste à **lier la thérapie d'entretien quotidienne de méthadone avec la DAART**. Les patients susceptibles de recevoir une DAART sont d'abord inclus dans un « traitement clinique de la drogue » au cours duquel leur dépendance aux opioïdes est stabilisée. La DAART est ensuite initiée en utilisant une dose journalière unique tant que faire se peut. Les patients qui attendent leur traitement de drogue reçoivent leur dose d'antirétroviraux sous surveillance médicale avant de recevoir la méthadone. On leur remet la dose d'antiviraux du soir à prendre chez eux le cas échéant.

Résultats : Les données initiales, démographiques, la classification de leur stade, les traitements antécédents, le compte de CD4 et la charge virale initiaux ainsi que leur suivi ont été prospectivement rassemblés. Aujourd'hui, 32 patients sont engagés dans ce programme (21 hommes, 11 femmes). 23 patients ont un résultat sur plus de 12 semaines. Le gain en CD4 est en moyenne de 54,8 par ml et la baisse de charge virale de 2,38 log. 78% des patients ont une charge virale indétectable (en dessous de 400 copies) à trois mois et 44% sont en dessous de 50 copies. Le résultat à six mois, pour 16 patients, donne chez 67% d'entre eux une charge virale au-dessous de 50 copies.

Conclusion : **La DAART s'est révélée très efficace dans ce groupe pour qui une HAART n'était pas accessible.** Les données à 6 mois montrent une tolérance et une efficacité du traitement comparable à celle de tous les patients.





**Hier, nous apprenions la mort de Alain Danant, de l'association SolEnSi. Alain est une des rares personnes qu'Act Up, dans son ensemble, aimait. Il avait ce don unique de faire le lien entre les associations les plus modérées et les plus activistes. Alain est mort alors que l'impasse thérapeutique est le quotidien de milliers de personnes en France, des personnes dont on ne parle pas dans les médias car, pour tous, le sida est devenu mineur.**

Aujourd'hui, le groupe inter-associatif TRT-5 avait rendez-vous avec les laboratoires Abbott. Des milliers de personnes, qui ont déjà utilisé toutes les molécules actuellement disponibles, attendent le produit vedette du laboratoire, l'antiprotéase ABT 378. Cet antirétroviral, associé à d'autres molécules prometteuses, pourrait littéralement sauver leurs vies. Au bout d'un quart d'heure de réunion, il fut clair qu'Abbott n'avait **que 40 traitements en tout alloués pour la France**, alors que cela fait des mois que le TRT-5 est en discussion avec le laboratoire pour en exiger davantage. Mais Abbott s'en fiche. Le laboratoire ne voit que son plan de développement, et fait en sorte que celui-ci lui coûte le moins d'argent possible.

Abbott n'est pas le seul industriel à développer des produits intéressants. En plus de l'**ABT 378**, il y a Pharmacia Upjohn, qu'Act Up a zappé, il y a un mois, car ils ne veulent pas mettre à disposition leur **Tipranavir**. Il y a le **PMPA** de Gilead, le **232,632** de Bristol Myers Squibb, le **FddA** de US Bioscience,

le **T20** de Trimeris, le **MKC 442** de Triangle. Certains de ces produits sont très complexes à produire, comme le T20. Mais d'autres sont bien avancés et ont déjà prouvé qu'ils étaient efficaces chez les malades qui ont pris plusieurs lignes d'antirétroviraux, comme l'ABT 378 et le PMPA.

L'Agence Française de Recherches sur le sida (ANRS) est en train de préparer des essais spécialement conçus pour les malades en échec thérapeutique. Mais, **à cause des problèmes de stock, ces essais ne concerneront que quelques dizaines de personnes**. Il faut absolument que l'industrie comprenne que les malades ne peuvent pas attendre le début de l'an 2000 pour avoir accès à des traitements qui peuvent sauver leurs vies. Pour des milliers de sidéens en France, la situation d'aujourd'hui est la même qu'avant l'arrivée des antiprotéases, en 1996. Les malades, avec les associations, doivent se mobiliser pour faire pression sur les agences et les laboratoires.

**Depuis jeudi 8 novembre au soir, Stéphane Lebart, journaliste lyonnais, âgé de 32 ans, séropositif depuis 1989 et en échec de tout traitement depuis plusieurs mois, a entamé une grève de la faim** qu'il poursuit encore actuellement. Sa décision n'est pas issue d'un coup de tête mais d'une vraie réflexion. Nous accompagnons S. Lebart dans sa colère et dans ses exigences : que les pouvoirs publics tels que le Secrétariat d'Etat à la Santé, l'AFSAPS, l'ANRS et la DGS s'expriment au plus vite et le plus clairement possible, par voie de presse, sur la réalité de l'urgence sanitaire qu'est la situation d'impasse thérapeutique et l'apparition de mutations de résistance chez un nombre croissant de malades en traitement.

# brèves

## ► infection à VIH et troubles de la santé mentale

Cette RéPI de rentrée, avec comme invités **Jacques Gasnault** - neurologue au Kremlin Bicêtre - **Aude Marzloff et Serge Hefez** - du réseau Espas - et **Noëlle Lidvan** - du laboratoire de recherche en psychologie sociale de Paris V a fait salle comble. Cette réunion a été l'occasion de **préciser la place de la neurologie, de la psychiatrie, de la psychanalyse et de la psychologie en fonction des besoins ressentis par les séropositifs**. Qu'il s'agisse de demandes en terme d'allègement de la solitude, en terme d'aide pour construire ou consolider le présent et l'avenir ou en terme de gestion des lésions cérébrales suite à une infection ayant affecté le système nerveux central, nous pensons avoir posé les bases nécessaires pour que les patients ne se voient pas renvoyer de services en services. Il fut notamment souvent question de la légitimité pour tout patient de vouloir prendre en charge sa qualité de vie et que si, pour nous, il n'est pas toujours facile de définir clairement une demande, nous nous devons d'attendre des professionnels de la santé mentale qu'ils prennent le temps de nous aider à la définir.

**Un compte rendu exhaustif est d'ores et déjà rédigé.** Il sera disponible lors de la prochaine Réunion Publique d'Information (le 8 novembre) et l'est déjà à l'association.

## ► paris VIH 1999

Du **5 au 8 décembre 1999**, au centre des Congrès de la Cité des sciences et de l'Industrie de la Vilette, se tiendra la **4<sup>ème</sup> conférence internationale sur la prise en charge extra hospitalière et communautaire des personnes vivants avec le VIH / sida** sur le thème "Pour une solidarité renouvelée". Les soins à domicile et communautaires sont une priorité majeure et nécessitent le développement accru de la coopération internationale. Cette conférence se démarque des grandes conférences internationales qui mettent en avant les avancées médicales et scientifiques, et oublient les problèmes de la personne, les questions de la vie quotidienne, etc.

Pour plus de renseignements : 01.47.88.53.47 ou 01.53.26.45.77/78

## ► videx®

Depuis début octobre **Videx 200mg est disponible**. Le laboratoire Bristol Myers Squibb a déposé une demande d'AMM fin juin. Même si cette nouvelle version permet une diminution des dosages, elle n'apporte pas les bénéfices d'une **version gastro-**

**protégées**. Il s'agit d'une gélule remplie de **microbilles gastro-résistantes**, digérée lors du passage dans l'intestin grêle. Attendue depuis plusieurs mois, ces gélules ne seront pas mises sur le marché avant 2000.

## ► sustiva®

Les laboratoires DuPont Pharma viennent d'éditer un **guide d'utilisation de l'efavirentz**. Revu et approuvé par l'Agence Française des Produits de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé, ce livret s'articule autour de **questions - réponses**. Vous pouvez vous le procurer auprès de votre médecin ou du laboratoire pharmaceutique.

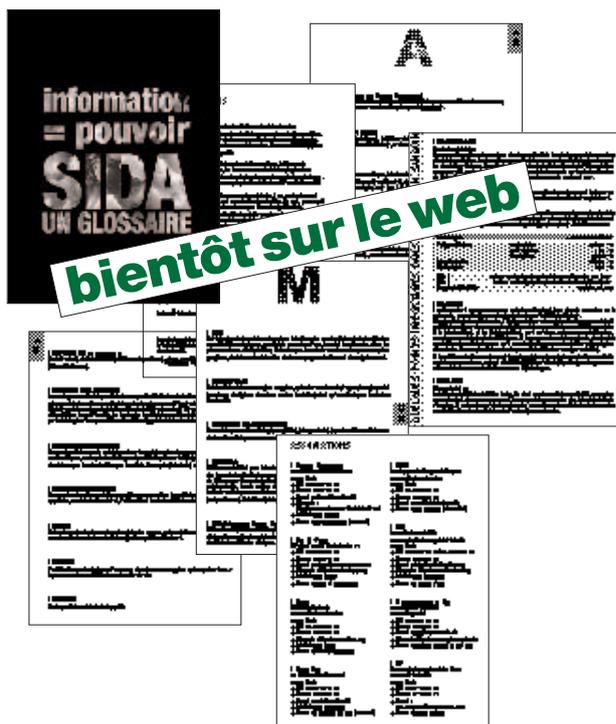
## ► calendrier de la commission traitements & recherche

La commission Traitements & Recherche se réunit **tous les 15 jours le jeudi soir à 19H30** au local d'Act Up, 45 rue sedaine dans le 11<sup>ème</sup>. Les prochaines dates de réunions sont les **18 novembre, 2 et 16 décembre, 6 et 20 janvier, 3 et 17 janvier**. La date de la prochaine **RéPI** est elle aussi arrêtée au **12 janvier**, au centre Wallonie Bruxelles, let aura pour thème "Sexualités et VIH".

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

## ► action traitements et le VHC

L'association Actions Traitements ouvre une nouvelle ligne info pour répondre aux questions concernant le VHC et la co-infection VIH/VHC au 01.43.67.19.99. Dans un premier temps cette ligne sera ouverte le jeudi de 11H à 13H, mais par la suite elle sera prolongée plus longtemps. Vous pouvez continuer à les appeler au 01. pour toute questions sur le VIH.



# 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	abacavir	ZIAGEN®
inhibiteurs de la protéase		saquinavir	INVIRASE®
		ritonavir	NORVIR®
		indinavir	CRIXIVAN®
		nelfinavir	VIRACEPT®
	141 W 94	amprenavir	AGENERASE®
inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse		névirapine	VIRAMUNE®
		delavirdine	RESCRIPTOR®
	DMP 266	efavirenz	SUSTIVA®
	MKC 442	[pas encore]	[pas encore]

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

### Inhibiteur analogue nucléosidique de la transcriptase inverse

<b>Retrovir®</b> (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.
<b>Videx®</b> (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.
<b>Hivid®</b> (ddC/zalcitabine) Laboratoires Roche 0,75 mg trois fois/jour approuvé pour usage pédiatrique	rashes, aphtes, nausées, neuropathie, maux d'estomac, pancréatites.	rayons, amphotéricin B, pzriméthamine, ddl, 3TC, d4T, sulfadiazine, Bactrim en IV, ganciclovir, acyclovir, foscarnet, pentamidine.	surveiller les risques de neuropathie et de pancréatite.
<b>Epivir®</b> (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.
<b>Zerit®</b> (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.
<b>*Abacavir</b> 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. <b>Ne jamais reprendre le traitement.</b>

### Inhibiteur non-nucléosidique de la transcriptase inverse

<b>*Viramune®</b> (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.
<b>*Rescriptor®</b> (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.
<b>*Sustiva®</b> (efavirenz, DMP-266) DuPont Pharma 600 mg une fois/jour à l'étude pour usage pédiatrique	ébriété, 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

<b>Invirase®</b> (saquinavir) Laboratoires Roche 1,800-7,200 mg/jour <b>*Fortovase®</b> : 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.
<b>Norvir®</b> (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.
<b>Crixivan®</b> (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.
<b>Viracept®</b> (nelfinavir) Laboratoires Roche 750 mg trois fois/jour approuvé pour usage pédiatrique	diarrhées, élévation des transaminases.	réduit l'effet du contraceptif oral ethinyl estradiol de 50%.	surveiller les diarrhées.

\* médicament sans AMM à ce jour.

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

# glossaire

## ► analogue nucléosidique

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

## ► ANRS

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

## ► antiprotéase

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

## ► antivirogramme

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

## ► aveugle

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

## ► B.P.C. (Bonnes Pratiques Cliniques)

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

## ► biodisponibilité

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

## ► biopsie

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

## ► CCPPRB

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

## ► CD4

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

## ► CD8

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

## ► charge virale

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

## ► cohorte

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

## ► compassionnel (accès)

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

## ► compliance

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

## ► consentement éclairé

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

## ► double aveugle

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

## ► échappement

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

## ► escalade de dose

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

## ► essai clinique

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

## ► galénique

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

## ► génotypie

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

## ► in vitro/in vivo

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

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

## ► INNTI

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

## ► lymphocytes T

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

## ► MEC

Moniteur d'études cliniques.

## ► phénotypie

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

## ► PCR

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

## ► placebo

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

## ► primo-infection

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

## ► protocole

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

## ► randomisation

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

## ► résistance

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

## ► synergie

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

## ► toxicité

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

## ► transcriptase inverse

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

## ► versus

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

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

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

50F

100F

200F

autre montant :

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

**Par chèque bancaire ou postal**  
 (CCP Paris 561 410)  
 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.fr)  
 Email: adup@compuserve.com  
 Web: http://www.actup.org  
 tel: 034 035 520 0025 - APE: 013E

**Par carte bancaire :**

500F

300F

200F

autre montant :

numéro de carte :

date d'expiration : mm/aa

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

Signature :

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

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

**AUTORISATION DE PRELEVEMENT :**

J'AUTORISE L'ASSIANCEMENT 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 JE POURRAI ENFARE SUSPENDRE L'EXCUTION MME SIMPLE DEMANDE A L'ASSIANCEMENT TENEUR DE MON COMPTE. JE REGULARISE DIFFERENDS EVENTUELS LE CREANCIER.

N° NATIONAL DE METTEUR

421 849

NOM, PRENOMS ET ADRESSE DU DEBITEUR:

NOM ET ADRESSE DU CREANCIER:

ACT UP-PARIS  
 BP 287  
 75525 PARIS CEDEX 11

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

CODE EVENEMENT

CODE CLIENT

N° DE COMPTE

CLEFI

DATE

Signature :

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

PRENEZ BIEN EN COMPTE : CE DOCUMENT NE PERMET PAS D'ENVOYER UN CHÈQUE PAR LA POSTE. POUR ENVOYER UN CHÈQUE PAR LA POSTE, IL FAUT LE DÉPOSER EN BUREAU DE LA POSTE. LE DÉPOSER EN BUREAU DE LA POSTE NE PERMET PAS D'ENVOYER UN CHÈQUE PAR LA POSTE.