

## [édito]

L'actualité sida est comme toujours très abondante. **Les conférences se succèdent**; San Francisco, Marrakech, Microbicides 2000 (dont nous parlerons dans le prochain numéro), **des études aboutissent alors que d'autres s'ouvrent** (vous en trouverez plus de dix dans ce numéro de Protocoles), **des pistes pour le bien être des malades s'ouvrent et se confirment** (large diffusion d'informations sur les dosages plasmatiques et nouveau traitement pour les personnes atteintes de lipotrophies). Mais pour autant la situation ne s'améliore pas. **Les laboratoires se croient de plus en plus intouchables et agissent avec le plus grand mépris face aux malades**, du Nord comme du Sud : **Abbott** en refusant de fournir du produit pur pour étalonner les dosages plasmatiques, indispensables pour mieux lutter contre les effets secondaires. **Abbott** encore en trompant consciemment les malades et les agences de santé sur les modalités de mise à disposition de l'ABT 378, nouvelle molécule qu'attendent les milliers de personnes en échappement thérapeutique. **Pharmacia & Upjohn** en arrêtant la production de la rifabutine, médicament essentiel car unique qui protège contre les tuberculoses résistantes. **Pfizer** en faisant l'aumône de quelques traitements pour des

malades d'Afrique du Sud alors que les dispositions nécessaires concernent des millions de personnes.

L'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé continue à travailler à son rythme, tranquillement, sans jamais relever la tête pour se rendre compte de ce qu'est la vraie vie des malades, sans initiative, arrivant au dernier moment, et on se demande comment, à parer à certaines défections des industries pharmaceutiques. La secrétaire d'Etat à la santé travaille beaucoup... sur la listériose mais demeure muette face au sida.

**Les associations de lutte contre le sida ont plus que jamais besoin d'énergies pour faire face au travail et pour faire front à toute cette inertie néfaste.**

## [la grille]

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

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

CRITÈRES	ALIZE ANRS 099	SUBURBS AZLF 3002	MULTISUD CNAF 3016	AGIR PROF 3020	PRIMOVAC ANRS 095	VACCITER ANRS 094
<b>NAÏFS</b>	NON	NON	OUI	NON	NON	NON
<b>PRÉ-TRAITÉS</b>	OUI SAUF INNTI	INDIFFÉRENT	OUI	OUI	OUI	OUI
<b>CHARGE VIRALE</b>	<50	INDETECTABLE	<50.000	500 - 100.000	>50	<200
<b>NOMBRE DE CD4</b>	INDIFFÉRENT	>200	INDIFFÉRENT	INDIFFÉRENT	INDIFFÉRENT	>400
<b>INFECTIONS OPPORTUNISTES</b>	NON	NON	NON	INDIFFÉRENT	INDIFFÉRENT	INDIFFÉRENT
<b>BÉNÉFICE DIRECT</b>	OUI	OUI	OUI	OUI	OUI	OUI

CRITÈRES	VACCIL - 2 ANRS 093	PRIMSTOP ANRS W104	RESTIMUR	NOVIMUR	VACCIMUR
<b>NAÏFS</b>	NON	OUI	NON	OUI	NON
<b>PRÉ-TRAITÉS</b>	OUI	NON	OUI	NON	NON
<b>CHARGE VIRALE</b>	<50	INDIFFÉRENT	<5.000	<30.000	<10.000
<b>NOMBRE DE CD4</b>	>350	INDIFFÉRENT	<500	>500	>200
<b>INFECTIONS OPPORTUNISTES</b>	NON	NON	NON	NON	NON
<b>BÉNÉFICE DIRECT</b>	OUI	OUI	OUI	OUI	OUI

- 2 MEDIAS
- 3 REPERES
- 4 ESSAIS
- ZOOM
- 15 NEW FILL
- DOSSIER
- 16 VACANCES THERAPEUTIQUES
- DOSSIER
- 20 TROUBLES METABOLIQUES
- 26 BREVES
- ZOOM
- 28 DOSAGES PLASMATIQUES
- 29 TABLEAU DES MEDICAMENTS
- 30 GLOSSAIRE
- 32 LE NERF DE LA GUERRE

# les médias d'act up-paris

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

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

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

## ► action = vie

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

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

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

## ► internet

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

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

## réunion publique d'information

► la 27<sup>ème</sup> RéPI d'Act Up-Paris aura pour thème :

**les compléments nutritionnels**  
Elle se déroulera le mercredi 10 mai de 19H00 à 22H00 au Centre Wallonie Bruxelles.

## ► pif, page des idées folles

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

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

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

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

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

## ► information = pouvoir

Pour le moment deux brochures ont été éditées dans cette collection d'Act Up-Paris : **La première concerne les essais cliniques** pour les personnes atteintes par le VIH. Pour mieux comprendre le principe des essais, comment ils sont menés, ce que vous pouvez en attendre, les questions que vous devez vous poser avant d'y participer. **La deuxième est un glossaire** ayant pour but de mieux comprendre les termes médicaux, d'interpréter son bilan sanguin, de participer plus activement au dialogue avec son médecin. Une liste des institutions et associations de lutte contre le sida complète ce deuxième exemplaire de la collection information = pouvoir.

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

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

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

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

**Directeur  
de la publication**  
Philippe Mangeot

**Rédacteur  
en chef**  
Claire Vannier

**Design**  
Bleu Cobalt

**Maquette**  
Sylvère Beltrando  
Didier Billon

**Ont participé  
à ce numéro**  
Hugues Fisher  
Marc Jaffeux  
Didier Lestrade  
Maryvonne Molina  
Stéphane Ginouillac  
Hervé Joannes  
Gérald Sanchez  
Jean Cazentre  
Anne Guérin  
Christophe Martet  
Younnes Mezziane

**Imprimerie**  
Autographe/Paris

# repères

## ► essais, les lieux

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

**01 49 29 04 04**,

les lundis et vendredis de 15h00 à 19h00.

## ► réfléchir

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

## ► adhésion au traitement

Il est important que vous demandiez à votre médecin quels sont les effets secondaires que vous risquez de ressentir et les contraintes de prise des traitements proposés dans un essai. En effet - et c'est particulièrement important avec les antiprotéases - il est indispensable de suivre son traitement en respectant rigoureusement

les doses et les horaires de prise pour éviter au maximum les risques de résistances, voire d'échec, qui surviennent lorsque ces conditions ne sont pas remplies. De même, ne réduisez pas les doses et n'arrêtez pas votre traitement, ne serait-ce que pour une seule journée, sans en parler d'abord avec votre médecin.

## ► bilans

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

## ► résultats complets

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

# vigilance

## ► au préalable

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

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

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

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

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

## ► frais, organisation

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

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



œuvre de nicolas maatouly

# alizé

## [ANRS 099]

**Essai randomisé, de phase III comparant l'efficacité et la tolérance d'une trithérapie avec antiprotéase par rapport à un changement pour une association de FTC/ddI/efavirenz administrée en une prise unique journalière chez des patients VIH+ présentant une charge virale indétectable.**

### ► à qui s'adresse cet essai ?

A des patients **sous traitement antirétroviral efficace** et comprenant une antiprotéase (ou une association de deux antiprotéases) et deux analogues nucléosidiques. Ils devront **n'avoir jamais reçu d'inhibiteur non nucléosidique**, leur charge virale devra être inférieure ou égale à 50 copies/ml depuis au moins 6 mois (amendement prochain : inférieure à 200 copies/ml). L'étude impliquera **350 personnes** suivies dans différents hôpitaux.

### ► commentaire

L'étude pilote de phase II ANRS 091 "Montana" a montré qu'une trithérapie sans antiprotéase est aussi efficace après 6 mois de traitement **chez des patients naïfs** qu'une trithérapie comprenant une antiprotéase et deux analogues nucléosidiques. Par ailleurs, les trithérapies actuelles entraînent un certain nombre d'effets secondaires et sont souvent difficiles à supporter en raison du nombre important de gélules et du nombre de prises quotidiennes. La trithérapie proposée dans "Alizé" ne comprend **pas d'inhibiteur de protéase et se limite à une prise unique par jour**. Elle devrait donc permettre une meilleure qualité de vie et par conséquent une meilleure observance. On espère une réduction des lipodystrophies et des anomalies métaboliques à moyen terme. La **nouvelle forme galénique de la ddI** (Videx EC® gastroprotégée) devrait être mieux supportée. Un questionnaire concernant la qualité de vie vous sera donné au début de l'essai.

En présentant l'étude pilote ANRS 091 dans Protocoles 08, nous avons déjà insisté sur les **troubles liés à l'efa-**

**virenz**. Ces troubles, qui sont largement documentés, requièrent une prise en charge particulièrement attentive. Par ailleurs l'essai ANRS 091 est prolongé de 18 mois.

### ► quels sont les traitements proposés ?

#### Groupe I :

Au total **5 gélules à prendre en une seule prise par jour**, le soir au coucher de préférence, au moins 2 heures après le dîner, sans alimentation et à distance des autres prises médicamenteuses.

- FTC (Coviracil®), 1 gélule par jour.

- ddI (Videx EC®), 1 gélule à 400 mg si le poids est supérieur à 60 kg, 1 gélule à 250 mg si le poids est en dessous de 60 kg.

- efavirenz (Sustiva®), 3 gélules à 200 mg.

#### Groupe II :

- **Maintien de la trithérapie antérieure.**

Le choix du groupe se fera par **tirage au sort**. Il n'y aura pas d'insu, c'est-à-dire que vous-même et votre médecin connaîtrez la nature du traitement suivi.

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

Le principal critère sera le **maintien du succès virologique**. Celui-ci est évalué par une charge virale inférieure à 50 copies/ml pendant la durée de l'essai, par le délai éventuel de la remontée de celle-ci si elle se produit, et par la **détermination des CD4**.

Cette étude a aussi pour but de comparer la tolérance de ces différentes trithérapies, leurs effets indésirables et leur retentissement sur la qualité de vie.

### ► combien de temps prendrez-vous le traitement qui vous aura été attribué ?

L'essai est prévu sur **48 semaines**.

## qui contacter ?

► **investigateur principal**

**Pr Jean Michel Molina,**  
Hôpital St Louis 75010 Paris

**01 42 49 90 65**

**01 49 29 44 87**

LA LIGNE D'INFORMATION D'ACT UP-PARIS SUR LES ESSAIS CLINIQUES  
LES MERCREDI, JEUDI ET VENDREDI DE 14H00 A 18H00

# subsurbs AZLF 3002 [Glaxo Wellcome]

**Essai pilote multicentrique évaluant l'efficacité et la tolérance d'un traitement antiviral au Trizivir®, chez des patients ayant une charge virale indétectable suite à une quadrithérapie dans le cadre de l'essai CNAF 3008 (La Francilienne).**

## ► à qui s'adresse cet essai ?

Aux patients ayant participé à l'étude « **la Francilienne** », ayant une **charge virale indétectable** au test Roche ultra-sensible à 50 copies/ml, depuis au moins les six mois précédant l'inclusion, et ayant un **taux de CD4 > 200/mm<sup>3</sup>**. Au maximum **30 patients** seront inclus dans cette étude.

## ► commentaire

Il faut noter qu'afin de mieux étudier les phénomènes de résistances, il est prévu de **constituer une cellulothèque** pour la mesure quantitative de l'activité répliquative résiduelle et une étude de la résistance de l'ADN proviral (en fonction des techniques disponibles).

Un des buts de cette étude est d'évaluer l'efficacité et la tolérance du Trizivir® comme traitement de maintenance. Il est important que les séropositifs VIH puissent **rapidement disposer d'une trithérapie puissante en un seul comprimé et en deux prises par jour** en dehors des repas. Ce scénario idéal permettra aux personnes co-infectées VIH-VHC et ou VHB de tester ce traitement car pour ces personnes co-infectées en plus d'une trithérapie VIH, elle doivent aussi suivre un traitement pour l'hépatite, long et très lourd en effets secondaires.

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

**Obtenir une charge virale indétectable** par un traitement antiviral sans antiprotéase mais avec une quadrithérapie puissante en première intention : Combivir®, Ziagen® et Sustiva®, **maintenir cette charge virale à**

**niveau indétectable** avec une trithérapie puissante, sans antiprotéase, en un seul comprimé : Trizivir® (AZT 300mg + 3TC 150mg + Abacavir 300mg).

## ► quels sont les traitements proposés ?

Un comprimé de **Trizivir®** matin et soir.

## ► combien de temps prendrez-vous le traitement qui vous aura été attribué ?

Cette étude dure **54 semaines**, soit 2 semaines de pré-inclusion, 48 semaines de traitement et 4 semaines de suivi.

## ► quand se terminent les inclusions ?

Il ne reste que peu de temps, les **dernières inclusions** devraient être faites en mars-avril.

## qui contacter ?

► **coordinateur clinique de l'essai**  
D<sup>r</sup> Pierre de Truchis,  
Hôpital Raymond Poincaré  
92380 Garches

**01 47 10 77 56**

**01 49 29 44 87**

LA LIGNE D'INFORMATION D'ACT UP-PARIS SUR LES ESSAIS CLINIQUES  
LES MERCREDI, JEUDI ET VENDREDI DE 14H00 A 18H00

# multisud CNAF 3016 [Glaxo Wellcome]

**Étude pilote de phase III, évaluant l'efficacité et la tolérance d'une quadrithérapie d'antirétroviraux sur 48 semaines (Ziagen®, Combivir® et Viracept®), puis passage à la seizième semaine au traitement à deux médicaments (Trizivir® et Viracept®).**

## ► à qui s'adresse cet essai ?

- A des patients âgés de plus de 18 ans, infectés par le VIH1, **naïfs de traitements**, ayant une **charge virale supérieure à 50 000 copies/ml**, n'ayant pas eu de signes de primo-infection dans les six derniers mois, avec un indice de Karnofsky  $\geq 60\%$ .

- En cas de traitement prophylactique être stabilisé depuis 2 semaines à la pré-inclusion.

- Pour les femmes : **test de grossesse négatif** et contraception efficace.

- **Ne pourront être inclus** les patients ayant une infection en cours liée au VIH ou non, ayant des troubles digestifs, étant sous traitement par radiothérapie, chimiothérapie ou immunomodulateurs ou pouvant l'être au cours de l'étude, ou atteints de diabète, insuffisance cardiaque, hépatopathie, ainsi que les patients pouvant avoir « une mauvaise observance prévisible au traitement ».

**50 patients** seront inclus dans cet essai.

## ► commentaire

Cette étude comprend de nombreux examens de suivi sur des thèmes d'actualité en matière d'effets secondaires. Malgré tout, **l'investigateur pourrait plutôt suivre les dernières recommandations en date**, c'est à dire celles du rapport Delfraissy de septembre 1999, plutôt que le rapport Dormont.

Par ailleurs, une étude présentée à la conférence de Lisbonne a prouvé que **la meilleure méthodologie d'évaluation de l'observance reste un dialogue sincère entre le patient et le médecin**. Nous conseillons donc aux personnes incluses dans cet essai, de jouer à tester les limites de résistance de ces fameux « bouchons compteurs d'ouverture électronique ». Nous verrons bien alors ce que valent cet outil de « **flicage thérapeutique** » et cette méthode, suite à la signature d'un consentement éclairé !

## ► quel est l'objectif de l'essai ?

**Évaluer l'efficacité antirétrovirale et la tolérance de ces traitements** par une surveillance des critères suivants :

- évolution de la **charge virale** à semaine 24 (S24) et S48, et délai de passage à une charge virale indétectable.
- évolution des taux de **lymphocytes CD4** à S24 et S48
- résistances génotypiques à J0, **tests génotypiques et phénotypiques** si la charge virale est supérieure à 1000 copies/ml.
- proportion de **patients répondeurs** ou en échappement.
- **modifications morphologiques et métaboliques.**
- **concentration plasmatique** et dosage intracellulaire dans un sous-groupe Viracept®.
- **observance** évaluée par un questionnaire patient, mais aussi « à l'aide de bouchons compteurs d'ouverture électronique placés sur les flacons de Ziagen® ».

## ► quels sont les traitements proposés et pour combien de temps ?

**Les 15 premières semaines :**

Combivir® (AZT 300 mg + 3TC 150 mg) : 1 comprimé matin et soir

Ziagen® (abacavir 300 mg) : 1 comprimé matin et soir

Viracept® (nelfinavir 250 mg) : 5 comprimés matin et soir au cours des repas

**A partir de la seizième et jusqu'à la quarante huitième semaine :**

Trizivir® (AZT 300 mg + 3TC 150 mg + abacavir 300 mg) : 1 comprimé matin et soir

Viracept® (nelfinavir 250 mg) : 5 comprimés matin et soir au cours des repas.

Il est prévu **48 semaines de traitement et 4 semaines de suivi** à la fin de cette étude.

Des **examens cliniques et prélèvements sanguins** auront lieu à S2, S4, S6, S8, S16, S24, S48 et S52. Un suivi particulier évaluera les risques et les signes de lipodystrophies, mais aussi en cas de remontée de la charge virale, un phénotypage et génotypage évalueront les résistances à ces traitements.

## qui contacter?

► **investigateur principal**  
**P<sup>R</sup> Reynes,**  
**Hôpital Guy de Chauliac**  
**34000 Montpellier**

**04 67 33 77 25**

**01 49 29 44 87**

LA LIGNE D'INFORMATION D'ACT UP-PARIS SUR LES ESSAIS CLINIQUES  
LES MERCREDI, JEUDI ET VENDREDI DE 14H00 A 18H00

# agir PROF 3020 [Glaxo Wellcome]

**Etude multicentrique de phase IIIb, randomisée, en ouvert, comprenant une association d'amprénavir (avec ou sans ritonavir), d'abacavir et d'un ou deux analogues nucléosidiques.**

## ► à qui s'adresse cette étude ?

Cette étude s'adresse à des patients VIH1 **en échappement virologique** après traitement de première ou deuxième intention.

## ► commentaire

Toutes les molécules proposées sont disponibles sur prescription hospitalière. Les effets secondaires de l'abacavir et de l'amprénavir sont encore peu documentés (spécialement chez des patients prétraités). Rentrer dans cet essai, c'est **s'assurer d'un bon suivi sur la toxicité et la tolérance à ces 2 molécules.**

## ► quel est l'objectif de cette étude ?

Evaluer la **diminution de la charge virale au 2ème mois et sa persistance pendant 48 semaines.** D'autres aspects seront suivis plus particulièrement : la réponse immunologique et virologique, la résistance phénotypique et génotypique, l'évolution clinique et métabolique (notamment concernant les lipodystrophies), l'observance au traitement, les concentrations minimales d'amprénavir et la tolérance des traitements proposés.

## ► quels sont les critères pour y entrer ?

- Etre âgé de plus de 18 ans.
- Etre atteint par le VIH 1 (infection documentée par un western Blot complet ou une charge virale ARN.VIH1).
- Avoir une charge virale plasmatique comprise **entre 500 et 100.000 copies/ml** à J28.
- Avoir reçu une multithérapie en première ou seconde ligne comprenant au moins **un inhibiteur de protéase.**
- N'avoir jamais pris d'abacavir ni d'amprénavir et avoir un phénotype sensible à l'abacavir et l'amprénavir.
- Avoir un indice de Karnofsky > ou = à 60%.
- Pour les femmes en âge de procréer, avoir un **test de grossesse négatif.**
- Si un traitement prophylactique est institué, il doit être stable depuis 2 semaines au moment de l'entrée dans l'étude.

## ► comment va se dérouler cette étude ?

Cette étude doit durer **56 semaines**. La fin des inclusions est prévue pour la fin mai 2000. Les **64 patients** inclus seront partagés en 2 bras.

## ► quels sont les traitements proposés ?

### 1er groupe :

- abacavir (Ziagen® 300 mg) : 1 comprimé matin et soir,
- amprénavir (Agénérase® 150 mg) : 8 capsules molles matin et soir.

### 2ème groupe

- abacavir (Ziagen® 300 mg) : 1 comprimé matin et soir,
- amprénavir (Agénérase® 150 mg) : 4 capsules molles matin et soir,
- ritonavir (Norvir® 100 mg) : 1 gélule matin et soir.

Pour les 2 groupes, un ou deux analogues nucléosidiques seront proposés en fonction des résultats du **phénotype effectué à J28.**

Les **prophylaxies primaires ou secondaires sont autorisées et encouragées** suivant les recommandations en vigueur.

## ► quels sont les critères d'évaluation ?

Les visites auront lieu à la semaine 2, 4, 6, 8, 16, 24 et 48. Une visite supplémentaire est prévue 4 semaines après l'arrêt de l'étude.

Aux visites des semaines 1, 8, 24 et 48 des **prélèvements sanguins** seront réalisés, ainsi qu'en cas de sortie de l'étude. Ces prélèvements seront **réalisés à jeun.** Une **évaluation de l'observance** sera réalisée à l'aide d'un questionnaire, par les données recueillies durant cette étude et par les différents dosages sanguins.

Les problèmes de lipodystrophies seront suivis par des examens cliniques spécifiques à J0, S24 et S48, par des dosages biologiques à jeun à J0, S8, S 24 et S48 et pour la moitié des patients, **une série d'examens supplémentaires complèteront les investigations** : mesure des plis cutanés, hyperglycémie provoquée, insulïnémie à jeun et après une dose de charge, scanner.

## qui contacter ?

► **coordinateur clinique de l'essai**  
**Pr Dominique Salmon - Ceron,**  
**Hôpital Cochin - 75014 Paris**

**01 58 41 21 34**

**01 49 29 44 87**

LA LIGNE D'INFORMATION D'ACT UP-PARIS SUR LES ESSAIS CLINIQUES  
LES MERCREDI, JEUDI ET VENDREDI DE 14H00 A 18H00

# primovac

## [ANRS 095]

**Evaluation immuno- virologique de deux stratégies d'immunothérapie suivies d'un arrêt du traitement par antirétroviraux. Essai randomisé, multicentrique, en ouvert, de phase II.**

### ► à qui s'adresse cet essai ?

Cet essai s'adresse à des patients **traités précocement au moment de la primo-infection avec une trithérapie efficace**, qui leur permet d'avoir une charge virale inférieure à 50 copies/ml au moment de l'inclusion.

### ► commentaire

Cet essai fait partie d'une famille de nouveaux essais en immunothérapie, qui consistent à «**vacciner**» les **séro-positifs pour tenter de leur redonner des défenses immunitaires dirigées spécifiquement contre le VIH**. On sait que ces défenses disparaissent progressivement lors de l'infection, laissant la place au déficit immunitaire et aux infections opportunistes qui en découlent. **Cet essai associe deux types d'immunothérapie** : l'**Interleukine 2 (IL2)**, dont on a déjà beaucoup parlé dans plusieurs numéros de Protocoles (en particulier dans les derniers) et qui permet d'augmenter la production des lymphocytes CD4, ainsi que **deux préparations vaccinales**. L'une est à **base de virus de la variole du canari (canarypox)** auquel on a ajouté des fragments de gènes du VIH (nom du vaccin ALVAC-HIV), l'autre est un **composé de lipopeptides du VIH (LIPO-6T)** qui sont des fragments de protéines du VIH associés à des lipides. Ces préparations, obtenues à partir d'un virus non-VIH inoffensif, ne dérivent en aucun cas d'un virus VIH vivant et ne possèdent aucun pouvoir infectieux. Comme tout vaccin, c'est un leurre pour le système immunitaire, qui espérons-le, va néanmoins déclencher une réponse immunitaire spécifique. **Des défenses seraient ainsi maintenues ou stimulées**, permettant d'arrêter le traitement antirétroviral tout en gardant un système immunitaire capable de protéger les patients et les transformer en non-progressseurs à long terme. Mais les patients doivent savoir que **cet essai est long et que les premiers résultats peuvent s'avérer décevants**. Les préparations vaccinales ne seront en effet peut-être pas assez puissantes pour obtenir l'effet

escompté. Il n'y a pas de problèmes d'effets secondaires avec les préparations vaccinales, si ce n'est une petite douleur au point d'injection. L'IL-2 présente un certain nombre d'effets secondaires (fièvre, fatigue, symptômes grippaux) mais le médecin peut vous prescrire des médicaments permettant de prévenir des effets trop importants. Cet essai s'adresse de toute façon à des **patients très motivés**.

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

L'objectif principal vise à **maintenir et stimuler des défenses immunitaires non spécifiques et spécifiques** (ces dernières étant dirigées contre le VIH). L'objectif secondaire consiste à définir les paramètres immunitaires et virologiques qui sont associés à un contrôle de la charge virale après arrêt du traitement.

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

Cet essai va inclure des patients traités, lors de la primo-infection, par une trithérapie initiale comportant **deux nucléosides et une antiprotéase ou un non-nucléoside**. Les patients peuvent avoir changé de traitement mais au moment de l'inclusion, ils doivent suivre un **traitement efficace depuis au moins 12 mois**.

### ► quels sont les traitements proposés ?

Après la phase d'inclusion, les **60 patients** seront randomisés en trois groupes :

- **le 1<sup>er</sup> groupe** conserve son traitement antirétroviral,
- **le 2<sup>ème</sup> groupe** associe au traitement antirétroviral une immunothérapie non-spécifique par **IL-2** (5 cures espacées de 8 semaines). Chaque cure consiste en l'injection sous-cutanée d'IL-2 (4,5 millions d'unités), matin et soir pendant 5 jours. Les cures seront réalisées le plus souvent à domicile,
- **le 3<sup>ème</sup> groupe** associe au traitement antirétroviral une vaccination anti-VIH par **lipopeptides (LIPO-6T) et vaccin (ALVAC-HIV)**. On procèdera à 4 injections à un mois d'intervalle et des examens (durée moyenne de chaque visite à l'hôpital : 2 heures). Un mois après la dernière injection de vaccin, 3 cures d'**IL-2** seront réalisées selon les mêmes procédures que pour le groupe 2.

### ► combien de temps dure le traitement ?

Pour le patient, l'étude durera **64 semaines**.

L'essai se déroulera en deux phases :

- **la 1<sup>ère</sup> phase**, qui durera 40 semaines, sera celle des **traitements d'immunothérapie** (ou pas si vous êtes dans le premier groupe) avec une consultation mensuelle.
- **la 2<sup>ème</sup> phase** commence avec un **arrêt de tous les traitements** dans tous les groupes si la charge virale est inférieure à 50 copies/ml.

**Le traitement est repris** : si les CD4 sont inférieurs à 300/mm<sup>3</sup>, si la baisse des CD4 est supérieure à 25% par rapport à la semaine 36 ou si la charge virale devient supérieure ou égale à 10 000 copies.

Au bout de la 64<sup>ème</sup> semaine, **l'essai sera arrêté** et l'on pourra alors comparer l'efficacité des différentes stratégies.

## qui contacter?

► **investigateur principal**

**D<sup>r</sup> Cécile Goujard**

**CHU Bicêtre, 94275 Kremlin Bicêtre**

**01 45 21 28 91**

**01 49 29 44 87**

LA LIGNE D'INFORMATION D'ACT UP-PARIS SUR LES ESSAIS CLINIQUES  
LES MERCREDI, JEUDI ET VENDREDI DE 14H00 A 18H00

# vacciter

## [ANRS 094]

**Immunisation thérapeutique par canary Pox recombinant ALVAC-HIV (vCP 1433). Etude multicentrique, en ouvert, de phase II, destinée à évaluer la capacité de l'organisme à répondre à une immunisation spécifique au VIH après 4 injections d'une préparation vaccinale à visée thérapeutique et à maîtriser la réplication virale en l'absence de traitement antirétroviral. La restauration des réponses immunitaires CD4 et CD8 sera évaluée.**

### ► à qui s'adresse cet essai ?

A des patients qui suivent un traitement antirétroviral associant au moins 2 analogues nucléosidiques et une antiprotéase ou un non nucléosidique, ou encore 3 analogues nucléosidiques, avec une **charge virale inférieure à 200 copies/ml** depuis au moins un an. **Les CD4 seront supérieur à 400/mm<sup>3</sup>**, la réponse de ces CD4 sera positive à 2 antigènes testés sur 3 (CMV, tuberculine, streptocoque) et négative vis-à-vis du VIH (p24 et gp120).

### ► commentaire

Ce protocole fait partie de **trois essais d'immunothérapie** anti-VIH initiés par l'ANRS. Nous en avons déjà parlé dans Protocoles 12 et 13. Vacciter entre dans un **domaine d'exploration prioritaire** pour les années à venir. Il est important d'évaluer aujourd'hui la place d'un **traitement combinant antirétroviraux et immunothérapie**, d'évaluer les stratégies de suspension des traitements antiviraux, car on dispose maintenant d'outils de quantification des fonctions immunitaires. Les trois essais sont complémentaires, la différence réside dans le choix d'une combinaison d'immunothérapie spécifique et non spécifique pour les deux premiers (Vaccil-2 et Primovac) et d'une vaccinothérapie seule pour Vacciter.

### ► qu'est-ce que le vaccin ALVAC-HIV (vCP 1433) ?

Ce vaccin est **construit à partir d'un virus du canari, le canarypox**. Il est **totalelement inoffensif pour l'homme**. Des parties de gènes du VIH ont été incorporées dans le code génétique du canarypox. Elles seront transportées par lui dans les cellules de l'organisme humain qui seront capables de les reproduire et ainsi d'activer l'immunité de la personne vaccinée. La vaccination se fait par voie intramusculaire de 1 ml de produit au niveau de l'épaule. Des symptômes comme la fièvre, des sueurs et de la fatigue sont **rarement constatés**.

### ► comment va se dérouler cet essai ?

**50 patients** participeront à l'essai. **Tous recevront le vaccin suivant les mêmes modalités et les mêmes doses.** L'étude comprend 3 phases.

- **Phase I** : Immunisation active avec 4 injections de vaccin ALVAC-HIV (Vcp1433) toutes les 4 semaines, c'est-à-dire à S0, S4, S8 et S12.

- **Phase II** : Interruption du traitement antirétroviral sous surveillance clinique, immunologique et virologique, de la semaine 16 à la semaine 32. Cette période doit permettre d'évaluer l'effet protecteur du vaccin.

- **Phase III** : Le traitement sera repris si la charge virale atteint 10 000 copies/ml après 8 semaines d'interruption, ou avant si elle atteint 50 000 copies/ml à deux reprises, de même si les CD4 sont inférieurs à 250/mm<sup>3</sup>.

**La durée totale de l'essai sera de 36 semaines** après la première injection vaccinale si la charge virale permet de ne pas reprendre le traitement. Elle sera de 2 mois après la reprise du traitement si celle-ci a lieu avant la 36<sup>ème</sup> semaine.

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

**Evaluer le nombre de patients ayant une charge virale <10 000 copies/ml après 8 semaines d'interruption** thérapeutique ainsi que le délai de reprise du traitement dans les conditions de l'étude.

**Evaluer la tolérance clinique et biologique du vaccin ALVAC-HIV.** Suivre les modifications des fonctions lymphocytaires CD4 et CD8 anti-VIH.

## qui contacter ?

► **coordinateur clinique de l'essai**  
**Pr Christine Katlama,**  
**Hôpital Pitié Salpêtrière 75013 Paris**

**01 42 16 01 30**

**01 49 29 44 87**

LA LIGNE D'INFORMATION D'ACT UP-PARIS SUR LES ESSAIS CLINIQUES  
 LES MERCREDI, JEUDI ET VENDREDI DE 14H00 A 18H00

# vaccil-2

## [ANRS 093]

**Evaluation immuno-virologique d'une stratégie d'immunothérapie spécifique par vaccination à l'aide d'une association de lipopeptides (LIPO-6T) et ALVAC-HIV (vCP 1433) suivie de l'administration d'IL-2. Etude multicentrique, en ouvert, de phase II, comparant la poursuite d'un traitement antirétroviral avec une antiprotéase et/ou un inhibiteur non nucléosidique à l'association d'un traitement antirétroviral et d'une stratégie d'immunité spécifique et non spécifique chez des patients traités depuis au moins 18 mois avec ou sans l'administration d'IL-2, ayant des CD4 > 350/mm<sup>3</sup> et une charge virale < 50 copies/ml.**

### ► à qui s'adresse cet essai ?

A des patients VIH-1 **sous traitement efficace** incluant une antiprotéase ou un non nucléosidique depuis au moins 18 mois, seul ou associé à l'interleukine 2, **sans antécédents d'événements sida (classe C)**.

### ► commentaire

On espère que l'**association de deux vaccins ALVAC et LIPO-6T, suivie de l'administration des cures d'IL-2, avec un traitement antirétroviral actif** pourra permettre de rétablir des défenses immunitaires efficaces contre le VIH en stimulant le système immunitaire. Il est important de noter que, d'une part, **ces associations pourraient ne pas être aussi efficaces qu'on le souhaite**, et d'autre part, qu'aucun essai clinique de ce type n'a été réalisé, donc les **effets secondaires et les complications possibles sont encore inconnus**. Vaccil-2 fait partie des trois essais d'immunothérapie anti-VIH initiés par l'ANRS, domaine d'exploration prioritaire pour les années à venir.

## qui contacter?

► **investigateur principal**

**Pr Yves Lévy,**

**Hôpital Henri Mondor 94010 Créteil**

**01 49 81 24 55**

**01 49 29 44 87**

LA LIGNE D'INFORMATION D'ACT UP-PARIS SUR LES ESSAIS CLINIQUES  
LES MERCREDI, JEUDI ET VENDREDI DE 14H00 A 18H00

## ► quelles sont les différentes approches d'immunothérapie dans cet essai ?

Nous avons décrit les caractéristiques du vaccin ALVAC-HIV à propos de l'essai ANRS 094 Vacciter au cours duquel il est prescrit seul et en association avec un traitement antirétroviral actif.

Dans Vaccil-2 **deux types de préparation vaccinale** contre le VIH-1 sont utilisés :

- **ALVAC-HIV** : administration par voie intramusculaire.
- **LIPO-6T** composé de lipopeptides, c'est à dire de fragments de protéines du VIH associés à des lipides (appartenant à la famille des acides gras dont font partie les triglycérides et le cholestérol) afin d'augmenter la réponse immunitaire. Administration par voie intramusculaire.
- **IL-2**, substance produite naturellement par les lymphocytes T. Des essais ont montré qu'elle était capable d'augmenter le nombre de CD4 et de stimuler les défenses immunitaires. Elle s'administre par voie sous-cutanée. Ses effets secondaires sont connus et demandent **un suivi attentif**.

## ► déroulement et durée de l'essai ?

Le nombre de patients sera de **70**, ils seront suivis pendant **64 semaines**.

- **Groupe A** : Patients ayant été traités par un **traitement antirétroviral seul**.

- **Groupe B** : Patients de l'essai ANRS 079 (voir Protocoles 2) qui compare l'efficacité du traitement antirétroviral seul à un **traitement associé à de l'IL-2** sous cutanée sur une durée de 18 mois.

**Schéma de l'essai :**

- **Semaine 0 (S0) à S40**. Immunothérapie.

Groupes A1 et B1 : **poursuite** du traitement antirétroviral. Groupes A2 et B2 : **adjonction** au traitement antirétroviral d'une vaccination anti-VIH par administration de lipopeptides du VIH (**LIPO-6T**) et du vaccin **ALVAC-HIV** (vCP 1433) à raison de 4 injections simultanées, espacées de 4 semaines, suivies d'une immunothérapie complémentaire par **IL-2**. (3 cures de 5 jours administrées toutes les 8 semaines).

- **S40 à S64. Arrêt thérapeutique** si la charge virale plasmatique est < 50 copies/ml à S36. Surveillance virologique et immunologique. Reprise du traitement si la charge virale remonte à plus de 10 000 copies/ml ou si les CD4 passent en dessous de 300/mm<sup>3</sup>, ou diminuent de 25% par rapport au taux de S36.

## ► quels sont les critères d'évaluation ?

- Evaluation de l'efficacité d'une stratégie de vaccination suivie de l'administration d'IL-2 et de sa tolérance.
- Evaluation de l'induction et de l'amplification des réponses lymphocytaires CD4 et CD8 spécifiques du VIH-1. Nombres de patients ayant une charge virale < 50 copies/ml à S36 et évolution du taux d'ADN proviral.
- Tolérance de la stratégie thérapeutique, effet et valeur prédictive après arrêt thérapeutique sur l'évolution virologique et immunitaire.

# primstop [ANRS W104]

**Essai de phase II d'une stratégie de traitement comprenant des périodes d'interruption programmée chez des personnes en phase de primo-infection symptomatique, en vue de stimuler les défenses immunitaires propres de l'organisme contre le VIH.**

## ► à qui s'adresse cet essai ?

A des personnes ayant été exposées depuis moins de 3 mois à une contamination par le VIH et **qui subissent une primo-infection symptomatique** (fièvre, éruptions cutanées, angine, diarrhées,...). Le caractère récent de la contamination devra être confirmé par une sérologie incomplète au niveau des tests Elisa et Western-Blot. L'essai intégrera **20 personnes**.

## ► commentaire

Cet essai repose sur une observation qui n'a été constatée pour l'instant que sur un très petit nombre de personnes (une dizaine de cas dans le monde), mais qui se révélerait extrêmement intéressante si elle se généralisait. Chez certaines personnes ayant été traitées précocement lors d'une primo-infection symptomatique, puis ayant interrompu leur traitement à plusieurs reprises alors qu'il était efficace, on a parfois observé que **le rebond de charge virale attendu avec l'arrêt du traitement ne se produit plus après un certain nombre d'interruptions**. Ce phénomène est loin de se réaliser chez tout le monde et on ne sait pas pour l'instant l'expliquer. Il se pourrait que les interruptions successives aient permis chez certaines personnes de **stimuler les défenses immunitaires propres de l'organisme contre le VIH**, comme celles que l'on trouve chez les non-progressifs à long terme ; c'est là l'hypothèse que teste l'essai Primstop.

Comme pour tout essai de traitement au stade de la primo-infection, cet essai propose un **traitement très lourd** à des personnes qui viennent d'être contaminées de façon très récente. Cependant, le fait d'intégrer des **arrêts programmés** ainsi que de prévoir une **durée totale de traitement limitée à un an et demie**, suivie d'une interruption durable en cas de succès, le rend bien plus intéressant que d'autres du même type. D'autre part, l'idée que l'on pourrait peut-être ainsi stimuler de façon durable les défenses propres de l'organisme crée un espoir qui le rend vraiment attractif.

Pour autant, comme dans les autres essais qui proposent des traitements à un stade aussi précoce, **un effort tout particulier d'accompagnement devra être déployé par les investigateurs**, pour permettre et renforcer l'adhésion des participants au traitement. Enfin, ceux-ci devront être attentifs à **l'importante toxicité de la combinaison proposée**, notamment au niveau du **foie et du pancréas** ainsi qu'en termes de **neuropathies périphériques**.

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

Cet essai vise à déterminer s'il est possible de **stimuler les défenses immunitaires** propres de l'organisme contre le VIH en instaurant précocément une stratégie de traitement intermittente comportant des **interruptions programmées** lors d'une primo-infection symptomatique.

## ► quels sont les traitements proposés ?

Durant les phases de traitement, l'essai associe la trithérapie avec antiprotéase **ddl + d4T + nelfinavir** et de **l'hydroxyurée**.

## ► quels examens seront pratiqués ?

Un suivi clinique et virologique, comportant une mesure de **charge virale et de CD4** en général toutes les 4 semaines, sera maintenu durant les 2 ans et même **renforcé pendant les phases d'interruption**. Une partie de ces mesures pourra **s'effectuer à domicile** afin de limiter le nombre de déplacements à l'hôpital.

## ► comment se déroule l'essai ?

**L'essai dure au total 2 ans**, pendant lesquels il alterne de façon programmée des phases de traitement et des phases d'interruption. Chacune de ces interruptions n'est effectuée que si la charge virale est redevenue indétectable entre temps. Après une **période initiale de traitement de 8 mois**, on réalise une **première interruption de 15 jours**. On enchaîne ensuite **3 phases de traitement de 12 semaines chacune**, entrecoupées par **deux interruptions**, l'une de **un mois** puis l'autre de **deux mois**. Après la troisième reprise, l'essai s'achève par une phase d'**interruption de 6 mois**, pendant laquelle on met en place une surveillance clinique et biologique très rapprochée. Une reprise de traitement pourra être alors envisagée en cas de remontée trop rapide de la charge virale ou bien de baisse excessive des CD4.

## qui contacter ?

► **coordinateur clinique de l'essai**  
**P<sup>R</sup> Bruno Hoen,**  
**Hôpital St Jacques 25030 Besançon**

**03 81 21 85 33**

**01 49 29 44 87**

LA LIGNE D'INFORMATION D'ACT UP-PARIS SUR LES ESSAIS CLINIQUES  
LES MERCREDI, JEUDI ET VENDREDI DE 14H00 A 18H00

# restimur [ISTAC]

**Essai de phase I/IIa comparative, randomisée. Immunothérapie par murabutide chez des patients VIH présentant une réponse immuno- logique incomplète sous trithérapie.**

## ► à qui s'adresse cet essai ?

A des personnes stables **sous HAART** dont la **restauration immunitaire n'est pas suffisante**.

## ► commentaire

Cet essai rentre dans la série des essais d'immunothérapie mais propose l'utilisation d'un nouvel élément : **le murabutide**. C'est un **immunomodulateur de synthèse** qui présente différentes propriétés : il possède une **activité antitumorale et immunomodulatrice** (modulation de la réponse immune) et **stimule la défense non spécifique vis à vis des infections bactériennes et virales**. En laboratoire le murabutide présente une activité inhibitrice du VIH. Chez l'homme il **induit d'une part la production de cytokines** qui présentent un effet bénéfique pour la réponse immune et d'autre part une **diminution de l'expression des co-récepteurs de pénétration du virus au niveau des cellules**.

## ► quel est l'objectif de l'essai ?

Améliorer la réponse immune sous traitement antirétroviral combiné en **ajoutant une immunothérapie de 6 semaines**. Prouver la tolérance clinique et l'efficacité biologique du murabutide.

## ► quels sont les critères pour y entrer ?

Avoir plus de 18 ans, avoir fait un test de grossesse négatif pour les femmes, avoir un score de Karnofsky supérieur à 90%, avoir une **charge virale inférieure à 5000 copies /ml et des CD4 inférieurs à 500/mm<sup>3</sup>**, être sous trithérapie depuis plus de 6 mois.

## ► quels sont les traitements proposés ?

- Le **traitement antirétroviral sera poursuivi**.  
- Pendant 6 semaines à raison de 5 jours par semaine on **injectera par voie sous-cutanée** au niveau du bras près de l'épaule **7 mg de murabutide** (pour une personne de 45 à 90 kg)  
En cas de fièvre, maux de tête, douleurs musculaires ou articulaires vous aurez la possibilité de prendre du paracétamol. **En cas d'événements indésirables graves**, même bien supporté par le patient, le traitement pourra être **définitivement stoppé**.

## ► comment va se dérouler cet essai ?

Les patients seront répartis en **deux groupes de 35 personnes** par tirage au sort pour randomisation.

**-Groupe 1** : traitement anti-VIH + **murabutide**  
**-Groupe 2** : traitement anti-VIH + **placébo**, pour les personnes qui rentrent dans le groupe de contrôle, **un traitement en ouvert leur sera proposé en fin d'étude**.

La première injection se fera au cours d'une **hospitalisation de 24H**, les injections suivantes seront faites par un infirmier à domicile en fin de journée.

La durée de l'étude est de **1 an et demi** : inclusion pendant 6 mois à partir d'octobre 99, 6 semaines de traitement et 12 semaines de suivi.

Deux à six semaines avant le début du traitement un premier bilan sanguin et un multitest Mérieux d'hypersensibilité retardée seront fait. **Le traitement débutera par une hospitalisation de 24 heures** et un deuxième bilan sanguin préthérapeutique. Après le début du traitement à S3, S6 et S12 des bilans clinique et sanguin seront réalisés. Un deuxième multitest Mérieux sera fait en fin de traitement puis un troisième en fin d'étude, soit 3 mois après la fin du traitement.

## qui contacter?

► **investigateur principal**  
**D<sup>R</sup> Xavier de la Tribonnière,**  
**ISTAC SA**  
**Campus IPL - 59019 Lille**

**03 20 87 72 91**

**01 49 29 44 87**

LA LIGNE D'INFORMATION D'ACT UP-PARIS SUR LES ESSAIS CLINIQUES  
LES MERCREDI, JEUDI ET VENDREDI DE 14H00 A 18H00

# novimur [ISTAC]

**Etude pilote de phase I/IIa ouverte chez des patients VIH naïfs de tout traitement. Immunothérapie par murabutide chez des personnes VIH naïfs de tout traitement.**

## ► à qui s'adresse cet essai ?

A des personnes naïves de traitements antirétroviraux, ayant donc par définition **une bonne immunité et un bon contrôle de la charge virale**.

Un nombre de **10 patients** est nécessaire.

## ► commentaire

**Le murabutide est un immunomodulateur de synthèse** qui présente différentes propriétés : il a une **activité antitumorale et immunomodulatrice** (modulation de la réponse immunitaire), **il stimule la défense non spécifique vis à vis des infections bactériennes et virales**. En laboratoire le murabutide a montré une efficacité pour inhiber le VIH. Chez l'homme il induit d'une part la production de protéines (cytokines) qui présentent un effet bénéfique pour la réponse immunitaire et d'autre part une diminution de l'expression des co-récepteurs de pénétration du virus au niveau des cellules.

Si les résultats de cet essai sont concluants cela pourrait permettre de **différer la mise sous traitement antirétroviral**, dont on connaît les effets secondaires de plus en plus handicapants.

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

Confirmer la **bonne tolérance clinique** du murabutide en traitement prolongé (6 semaines). Obtenir une **diminution de la charge virale** plasmatique VIH et une **augmentation des CD4**. Restaurer la capacité fonctionnelle du système immunitaire

## ► quels sont les critères pour y entrer ?

Etre naïf d'antirétroviraux, avoir un taux de **CD4 supérieur à 500/mm<sup>3</sup>**, avoir une **charge virale inférieure à 30.000 copies/ml**, être contaminé par le VIH depuis plus de 6 mois.

## ► quels sont les traitements proposés ?

**Pendant 6 semaines, et 5 jours par semaine on vous injectera en sous-cutanée** au niveau de l'épaule 7 mg de murabutide. En cas de fièvre, céphalées, myalgies, arthralgies vous aurez la possibilité de prendre du paracétamol.

En fin de traitement un deuxième multitest Mériex sera fait puis un troisième en fin d'étude, soit 3 mois après la fin du traitement.

## ► comment se déroule cet essai ?

2 à 6 semaines avant le début du traitement, les patients inclus feront un 1er bilan sanguin et un test de sensibilité retardée. Les personnes incluses auront **6 semaines de traitement et 12 semaines de suivi** ce qui fait une durée totale de un an et demi.

**La première injection se fera au cours d'une hospitalisation de 24H, les injections suivantes seront faites à domicile** par un infirmier en fin de journée. Au début de la 3ème semaine de traitement, **retour à l'hôpital** pour évaluation clinique et bilan sanguin, de nouvelles évaluations clinique et biologique seront effectuées à la fin du traitement à S6 puis à S12. **Un auto-questionnaire sur la tolérance clinique** sera fourni au patient et rendu au médecin à chaque visite.

Un numéro de téléphone sera mis à disposition du patient pour joindre l'équipe médicale en cas de problème.

novimur

## qui contacter ?

► **investigateur principal**  
**D<sup>R</sup> Xavier de la Tribonnière,**  
**ISTAC SA**  
**Campus IPL - 59019 Lille**

**03 20 87 72 91**

**01 49 29 44 87**

LA LIGNE D'INFORMATION D'ACT UP-PARIS SUR LES ESSAIS CLINIQUES  
LES MERCREDI, JEUDI ET VENDREDI DE 14H00 A 18H00

# vaccinur [ISTAC]

**Etude ouverte de phase II, randomisée, évaluant l'utilisation du Murabutide comme adjuvant de la vaccination contre l'hépatite B chez les patients VIH.**

## ► à qui s'adresse cet essai ?

A des personnes infectées par le VIH **jamais vaccinées contre l'hépatite B.**

## ► commentaire

Il s'agit d'une molécule immunomodulatrice de synthèse ayant pour effet de **stimuler la production de protéines** (cytokines), déficitaire chez la personne infectée par le VIH, et de **diminuer l'expression des co-récepteurs de pénétration du virus au niveau des cellules**, excédentaire dans ce cas. Les patients contaminés par le VIH, présentent un **déficit immunitaire qui leur empêche une parfaite immunisation suite aux vaccinations.** La vaccination anti-VHB est nécessaire chez les patients non immunisés ayant des partenaires porteurs du VHB ou des partenaires multiples. Les résultats d'une étude prospective montrent un taux de réponse de 50% un mois après la 3ème injection du vaccin anti-VHB, mais ce taux baisse à 20% un an après, en raison d'une réponse qualitativement altérée.

**L'utilisation d'un adjuvant de la vaccination pourrait permettre d'obtenir une immunisation plus intense et durable** dans le temps. Il a déjà été utilisé chez des patients cancéreux.

## ► quel est l'objectif de l'essai ?

Prouver l'effet adjuvant du murabutide (MB) à la vaccination contre l'hépatite B.

## qui contacter?

► **investigateur principal**  
**D<sup>r</sup> Xavier de la Tribonnière,**  
**ISTAC SA**  
**Campus IPL - 59019 Lille**

**03 20 87 72 91**

**01 49 29 44 87**

LA LIGNE D'INFORMATION D'ACT UP-PARIS SUR LES ESSAIS CLINIQUES  
LES MERCREDI, JEUDI ET VENDREDI DE 14H00 A 18H00

## ► quels sont les critères pour y entrer ?

Personnes VIH+ non immunisés contre le VHB sous multithérapie antirétrovirale (soit **au moins 3 antirétroviraux**) stable depuis plus de 6 mois et **à priori non modifiable dans les 3 mois à venir**, ayant un taux de CD4 supérieur à 200/mm<sup>3</sup> et une charge virale inférieure à 10.000 copies/ml. Les personnes incluses ne devront pas avoir été vaccinées dans les 3 mois précédents **ni ne pourront le faire dans les 6 mois à venir.**

## ► quels sont les traitements proposés ?

Vous serez vacciné au niveau du deltoïde (épaule) par le vaccin Gentlevac B Pasteur® (suspension injectable inactivée d'antigène Hbs). **Puis pour la moitié des participants à l'essai on vous injectera 7 mg de murabutide** à un autre endroit.

Un numéro de téléphone sera mis à la disposition des patients pour joindre l'équipe médicale en cas de problème.

## ► quels sont les critères d'évaluation ?

Ils sont surtout d'ordre virologique (on compare les **différences de baisses de charge virale dans les deux bras**) mais on évalue aussi la tolérance clinique et biologique.

## ► comment se déroule cet essai ?

Après randomisation par tirage au sort les patients seront inclus **soit dans un groupe contrôle** (vaccination seule-30 personnes), **soit dans un groupe traité** (vaccination +murabutide-30 personnes).

**3 injections en sous-cutanée** près de l'épaule auront lieu **espacées de 4 semaines.**

Un bilan biologique (CD4/CD8 et anticorps HBs) et une évaluation clinique se feront à M1, M2, M3, M4, M6, M8, M10 et M12.

Une charge virale VIH sera faite à M1, M4, M8 et M12.

**La durée totale de l'essai est de 12 mois.** Les patients seront vaccinés en consultation puis devront effectuer une visite mensuelle pour l'injection et l'évaluation clinique et biologique. Les patients recevront un **formulaire à remplir** afin de recueillir la tolérance clinique des injections.

**Des effets secondaires peuvent se produire**, ils sont fréquents dans 25% des cas. Il s'agit de fièvre, de maux de tête, de fatigue, de douleurs musculaires et articulaires. En général **ces effets s'estompent dans les heures qui suivent l'injection** mais la prise de paracétamol permet de réduire ces signes.

# essai à venir

## New Fill

**Le Groupe interassociatif TRT-5 a rencontré le laboratoire Bio Tech le 31 Mars 2000 dernier. Une piste intéressante pour les personnes souffrant de lipoatrophies, en particulier au niveau des joues, nous a été présentée lors de cette réunion. Un essai pourrait être monté rapidement mais pour peu de personnes ; c'est pourquoi nous vous donnons l'information sans les précisions habituelles. A la veille de mettre sous presse nous apprenons que le CCPPRB de Lyon vient de refuser l'essai lyonnais.**

### ► c'est quoi ?

Le New Fill est une molécule très connue, depuis 30 ans, qui fait office de régénérateur cellulaire. C'est aussi un transporteur de médicament (antibiotique ou insuline) qui est utilisé, en outre, dans la cicatrisation. **C'est un produit qui se résorbe lentement** ; il a une demie vie de 18 mois. Il faut donc trois ans pour que le produit soit complètement résorbé sous la peau. **Ce n'est pas un produit thérapeutique, mais un implant.** Il ne nécessite pas d'hospitalisation, il n'est pas nocif (pas de graisses animales, etc), ne produit pas d'allergies, ne provoque pas de rejet et n'est pas métabolisé par le foie. C'est un produit **immunologiquement inactif**, qui ne provoque donc pas de réactions inflammatoires. Sur 18.000 flacons utilisés il n'y a pas eu d'allergie déclarée.

Le New Fill n'a pas d'AMM pour le sida mais en a obtenu une en décembre 1999 pour l'effacement des rides, il possède à ce titre un brevet international. C'est le seul produit de ce type homologué par le GEMED (qui permet l'AMM des produits chirurgicaux). Il est en vente dans plusieurs pays.

### ► recherche, technique et coût.

La recherche a été faite pendant 2 ans sur des lapins. Pour l'instant, Bio Tech a utilisé le New Fill pour corriger l'aspect creux des joues (fonte des boules de Bichat) **chez 17 patients qui n'ont pas présenté d'effets secondaires.** On peut aussi l'utiliser pour les tempes.

L'opération dure 30 minutes. **Il s'agit d'injecter le produit New Fill dans les joues suivant un quadrillage précis.** Les piqûres font mal, mais on peut mettre une crème anesthésiante (par exemple : Emla®). Il y a peu d'hématomes, c'est un peu gonflé sur la joue le soir mais cela prend fin rapidement. La

plaie n'est pas sanguinolente. Après opération, le toucher de la peau est doux.

En général on utilise un flacon de New Fill par joue à chaque séance. Ce qui coûte 1300F TTC (plus les honoraires du médecin qui tournent autour de 2000F par séance ; honoraires libres). Ce qui représente un coût total d'environ 10.000F. **Ce n'est pas un produit remboursé par la sécurité sociale.**

La technique de Colmann (prise de masse graisseuse sur le ventre, centrifugée, puis implantée sous la peau du visage) est remboursée à 100%, mais elle est cependant beaucoup plus douloureuse.

### ► l'essai

Cet essai est destiné à des patients séropositifs, motivés qui sont très marqués par les lipoatrophies du visage. Le protocole est en train d'être finalisé. L'essai recrutera **100 personnes.**

La charge virale doit être en dessous de 5.000 copies. Il ne peut pas y avoir de changement de traitement pendant l'étude. L'Interleukine-2 est permise. En revanche, on refusera les personnes traitées par Interferon et les femmes enceintes. **On privilégiera les personnes les plus atteintes.**

On injectera le New Fill dans le visage à raison de **trois séances à 15 jours d'intervalle.** Au bout des 3 séances, une échographie sera faite pour voir l'efficacité. Il y aura aussi une échographie à JO, des photos seront prises avant et après. On jugera un **succès si on obtient 8mn de couche graisseuse** sous l'épiderme.

Le suivi sera de deux ans à la Pitié-Salpêtrière et de un an à Lyon. On utilisera le même radiologue et le même dermatologue pour mieux comparer les datas.

### ► qui contacter ?

Les investigateurs principaux sont Katlama à **Paris** (50 places). Tel : 01.42.16.01.30 Saint Marc à **Lyon** (10-15 places). Tel : 04.72.11.1.95 Il y a aussi Poison Martin à **Marseille** (10-15 places) et Fabre à **Montpellier** (10-15 places).

Les premiers arrivés seront les premiers inclus. On pourra se présenter à l'hôpital la Pitié-Salpêtrière même si on fait partie d'un autre hôpital.



**vacances**  
**thérapeutiques**  
**et interruptions**  
**programmées**



**Les interruptions de traitement sont un sujet dont on entend parler de plus en plus, que ce soit par des chercheurs lors de colloques médicaux comme par les gens autour de nous qui les ont déjà pratiquées. D'autre part, un certain nombre d'essais utilisant de telles interruptions sont en train de se mettre en place, dans des situations bien spécifiques et dans le but de valider ces pratiques : cas de multi-échappements (voir essai Gighaart, Protocoles 12), traitement de la primo-infection (voir essai Primstop, p. 11) et enfin vaccinations thérapeutiques (voir essais Vacciter, Vaccil-2 et Primovac, pp. 8 à 10). C'est l'occasion pour nous de faire le point sur ce sujet.**

### ► pourquoi interrompre son traitement ?

Les raisons sont nombreuses et diverses. La première est sans doute **une lassitude face à la lourdeur des traitements, des contraintes qu'ils imposent à la vie quotidienne et surtout des effets secondaires qu'ils entraînent**. Lorsqu'on éprouve un rejet fort de son traitement, il est peut-être préférable de l'interrompre totalement pendant un certain temps plutôt que de continuer à le prendre, mais de façon irrégulière, ce qui expose à l'**apparition de résistances** sans pour autant vraiment soulager le quotidien. Le même principe peut s'appliquer à chaque fois que l'on anticipe des difficultés temporaires à maintenir une régularité de prise : par exemple, à la suite d'un changement du rythme de vie (départ en vacances, déménagement, reprise d'un travail, etc.) ou bien à cause de difficultés d'ordre psychologique (séparation, licenciement, etc.). **Arrêter peut alors être une façon de gérer la difficulté tout en préservant l'efficacité future de son traitement. Une autre raison d'arrêter peut résider dans l'efficacité même des multithérapies**. En effet, quelqu'un qui a retrouvé un taux élevé de CD4 après plusieurs années de traitement efficace peut s'interroger sur ce qui est préférable pour lui en termes de **bénéfices / risques** : vaut-il mieux poursuivre le traitement au risque de voir apparaître des effets secondaires lourds concernant le métabolisme (lipodystrophies, troubles de la répartition des graisses et des sucres, risques d'accidents cardiaques, ostéoporose ou ostéonécrose), ou bien l'arrêter temporairement au risque de voir revenir le virus et chuter les CD4 ? La réponse à cette question ne peut être qu'individuelle. Cependant, **l'argument du confort et de la qualité de vie ne doit pas être totalement ignoré. Une autre raison possible concerne les personnes en multi-échappement** et qui récla-

ment de façon urgente l'arrivée de nouvelles molécules. En effet, prendre chacune de ces molécules dès qu'elle est disponible expose à se retrouver à chaque fois en situation de **monothérapie de fait, chose qu'il faut éviter à tout prix**. Il vaut donc mieux attendre de pouvoir faire au moins une bi- et si possible une trithérapie de médicaments entièrement neufs. **Deux stratégies** se présentent alors pour attendre : **soit recycler** un grand nombre de molécules déjà prises précédemment, comme on le fait dans l'essai Gighaart, **soit**, si l'on a suffisamment de CD4 et si le médecin traitant l'estime possible, **arrêter tout provisoirement** en adoptant un suivi clinique extrêmement rapproché. En particulier, les personnes qui choisiront cette dernière stratégie ne doivent **pas hésiter à se faire hospitaliser par précaution au moindre signe d'alerte**.

Enfin **une dernière situation** où l'on peut envisager d'interrompre un traitement **concerne les femmes enceintes**. En effet, **on ne connaît pas encore les effets possibles des multithérapies sur le fœtus**. Aussi, une femme qui dispose d'un nombre suffisant de CD4 peut envisager, en accord avec son médecin, d'interrompre son traitement anti-VIH durant le **premier, ou éventuellement les deux premiers trimestres de la grossesse**. L'idée est que l'on peut éviter de faire courir un risque possible pour l'enfant tant que cela n'en crée pas un autre au niveau de la mère. En revanche, **il est intéressant d'abaisser de nouveau la charge virale en fin de grossesse** pour limiter les risques de transmission materno-foetale.

### ► différentes formes d'interruption

Les motivations qui précèdent correspondent à autant de situations différentes d'interruption. **On peut ainsi distinguer les vacances thérapeutiques** proprement dites, où l'on arrête pour une période de temps, déterminée à l'avance (en général, de un à quelques mois), **des arrêts programmés ou interruptions structurées de traitement** (en abrégé, IST), où l'on ne prévoit pas à l'avance de date de reprise et que l'on espère donc a priori maintenir sur des périodes plus longues. On établit alors des critères en termes de CD4 et de charge virale, mais aussi de symptômes cliniques qui amèneront à **envisager la reprise**. On peut également prolonger sous cette forme un arrêt initialement prévu pour un temps limité et qui se passe bien.

Dans tous ces cas, la demande d'interruption provient en général du patient lui-même. A l'inverse, il existe des situations où une interruption peut être proposée par le médecin en tant que **stratégie thérapeutique explicite**. C'est par exemple le cas des **"wash-out"**, que l'on propose de plus en plus **en accompagnement des changements de traitement**, bien qu'ils n'aient pas encore été validés scientifiquement par des résultats d'essais. Ils consistent à arrêter tout traitement pendant 2 à 3 mois au moment du changement, plutôt que d'enchaîner les deux traitements en continu. L'idée est la



suivante : s'il y a échappement, c'est qu'une souche résistante est en train d'apparaître. En arrêtant le traitement, on arrête aussi la pression de sélection qui la favorise et on permet à la souche "sauvage", qui elle est restée sensible aux médicaments, de reprendre le dessus. **On pense même pouvoir renforcer l'efficacité du traitement de relai au moment de la reprise** ; c'est en tous cas ce que cherche à évaluer par exemple l'essai **Gighaart**.

A l'autre extrême, certains chercheurs envisagent des **stratégies de thérapies pulsées ou intermittentes**. Ces théories en sont encore à un stade très expérimental et ne concernent pour l'instant qu'un nombre infime de personnes. L'idée est que **des arrêts successifs pourraient réactiver les défenses immunitaires que l'organisme possédait contre le VIH au début de l'infection**. Si cette piste se confirmait, elle conduirait à établir des stratégies où l'on alternerait des phases de traitement et des phases d'arrêt ; c'est ce que vise à évaluer par exemple l'essai Primstop.

### ► que se passe-t-il quand on arrête ?

C'est **extrêmement variable selon les personnes. En général, la charge virale remonte très rapidement jusqu'à un pic** dans les 2 ou 3 semaines qui suivent l'arrêt, **puis elle redescend un peu et se stabilise** à un niveau qui peut être, selon les cas, inférieur, comparable ou supérieur à ce qu'il était avant l'instauration du traitement.

L'élévation de la charge virale s'accompagne en général d'une **baisse sensible des CD4**. Dans d'assez **rare cas, l'arrêt du traitement ne s'est accompagné d'aucune modification en terme de charge virale et de CD4**, sans que l'on sache pour l'instant expliquer ce phénomène ni encore moins le prédire. On a notamment observé cela chez quelques personnes qui avaient été traitées précocément et de façon efficace au moment d'une primo-infection symptomatique, mais il est encore trop tôt pour dire s'il y a là une relation de cause à effet ou bien une simple coïncidence.

On observe également une **certaine variabilité au cours du temps lorsqu'une même personne effectue plusieurs arrêts successifs**.

Dans certains cas, on constate que les pentes, c'est-à-dire les vitesses de remontée de la charge virale et de baisse des CD4, diminuent à chaque nouvel arrêt tandis que pour d'autres on n'observe aucune variation. Là encore, on ne sait pas interpréter ces phénomènes ; il se pourrait encore une fois que chez certaines personnes l'interruption réactive les défenses immunitaires propres de l'organisme contre le VIH.

Enfin, **le retour du virus s'accompagne parfois de manifestations cliniques comparables à une primo-infection** (fatigue, fièvre).

On a également rapporté des cas de neuropathies liées au VIH lui-même, qui peuvent se manifester par exemple au niveau du tronc ou de l'épiderme de

la tête ainsi qu'au niveau oculaire.

### ► peut-on toujours reprendre le même traitement ensuite ?

**En principe, oui** : l'expérience montre qu'en général, si l'on interrompt un traitement qui contrôle totalement la charge virale, celui-ci retrouve la même efficacité lorsqu'on le reprend. Il y a cependant un **risque non nul d'apparition de résistances** durant la période d'arrêt du traitement et l'on connaît quelques cas où cela s'est effectivement produit. **L'un des facteurs qui augmente ce risque est le fait d'arrêter un traitement pour lequel subsiste une charge virale résiduelle**, puisqu'il y a déjà une production de virus résistants au moment où l'on arrête.

**Un autre facteur** qui contribue au risque d'apparition de résistances est le fait de prendre des molécules de différentes classes thérapeutiques, ce qui est quasiment la règle aujourd'hui, et plus spécifiquement **la prise d'analogues non-nucléosidiques**. En effet, **les molécules sont éliminées par l'organisme sur des périodes de temps qui varient beaucoup de l'une à l'autre** : de l'ordre de quelques heures pour les analogues nucléosidiques, de quelques jours pour les antiprotéases autres que le ritonavir, (de 10 à 15 jours pour ce dernier) et les analogues non-nucléosidiques. Lorsque l'on prend des molécules de cette dernière classe, on court donc le risque d'être, au bout d'un certain temps, en situation de fait de monothérapie d'INNTI, et ce, précisément au moment où le rebond de la charge virale est le plus important. Le risque est encore renforcé par le fait que **les INNTI sont des molécules extrêmement sensibles en terme d'apparition de résistances** et qu'elles suscitent par ailleurs de très fortes résistances croisées au sein de la même famille.

Cependant, **on ne dispose pour l'instant d'aucune recommandation précise à ce sujet**.

Chacun est donc réduit à établir avec son médecin des modalités précises d'arrêt, en fonction de son cas personnel et du traitement qu'il suit. Par exemple **on peut envisager d'interrompre les antiprotéases et les INNTI de façon anticipée**, sans doute en les remplaçant pendant ce temps par des molécules à courte demi-vie, c'est-à-dire par des analogues nucléosidiques ; on peut ensuite arrêter ces molécules sans trop de risque, du moment qu'on les interrompt toutes en même temps. Mais une telle stratégie n'a fait l'objet pour l'instant d'aucune évaluation scientifique et il n'est pas possible d'en tirer une quelconque recommandation : c'est à chaque médecin et à chaque patient de prendre des décisions au cas par cas. On peut également envisager de **surveiller les premières semaines qui suivent l'arrêt au moyen de dosages plasmatiques, et d'effectuer rapidement un test de résistances si un dosage révèle une monothérapie de fait** à un moment où la charge virale est déjà élevée, par



exemple au-dessus de 1000 copies.

## ► quel suivi médical durant l'interruption ?

Outre l'apparition possible de résistances dont nous venons de parler, **le risque principal est évidemment celui d'une baisse des CD4 consécutive à la remontée de la charge virale**. Chacun doit mesurer et évaluer ce risque dans son cas personnel avant de prendre la décision d'arrêter ou non son traitement. Cette évaluation dépend évidemment du nombre de CD4 dont on dispose au moment où l'on arrête, mais aussi de l'état clinique général dans lequel on se trouve à ce moment-là. Il est par conséquent indispensable de **faire avant toute chose un bilan clinique complet**, et aussi de ne pas arrêter de façon indépendante mais au contraire en collaboration avec son médecin. Rappelons qu'au-dessus de 200 CD4, on court en principe peu de risques d'infections opportunistes.

Afin cependant de les minimiser encore, il est **nécessaire de maintenir et même d'accroître durant toute la durée de l'interruption un suivi médical complet** sur les plans virologique, immunologique et surtout clinique. On doit en particulier mesurer **la charge virale et les CD4** de façon suffisamment rapprochée pour pouvoir réagir vite, quoi qu'il arrive, et en tout cas, **ne jamais espacer ces mesures de plus d'un mois**. Il ne faut pas hésiter à réclamer des examens fréquents qui coûteront de toute façon bien moins cher que les molécules que l'on a cessé de prendre... Notons par ailleurs que la charge virale, qui est un marqueur biologique prépondérant quand on prend un traitement puisqu'il mesure directement l'efficacité, voit un peu son importance se relativiser en cas d'interruption thérapeutique. Elle reste évidemment un indicateur important qu'il faut continuer à surveiller de façon régulière, mais on ne peut plus prendre une décision thérapeutique seulement à partir d'elle. A l'opposé, l'évolution du taux de CD4 ainsi que celle de l'état clinique voient leur importance accrue en cas d'arrêt, dans la mesure où ces deux paramètres sont directement reliés à la venue des infections opportunistes. Enfin, **si l'on prend des traitements préventifs d'infections opportunistes au moment de l'arrêt, il faut les maintenir** et n'interrompre que les médicaments antirétroviraux. Une stratégie alternative consiste, lorsque c'est possible, à différer l'interruption dans le but de gagner encore des CD4, et à arrêter ensuite lorsqu'on peut le faire de façon à ne plus rien prendre du tout, ou en tous cas en prenant le moins de médicaments possible.

## ► récapitulons

Avant d'arrêter son traitement, on doit veiller à :

- Savoir dans quel but on arrête et quelles sont ses **motivations personnelles**.
- **En parler avec son médecin** et arrêter avec son soutien. Prendre au besoin un deuxième avis médical

s'il refuse d'en discuter et l'informer de ses décisions.

- Evaluer précisément avec lui **les bénéfices et les risques** que l'on court de façon personnelle.
- Faire un **bilan clinique complet** avant d'arrêter.
- Arrêter l'ensemble des molécules antirétrovirales, mais jamais une partie seulement et ne pas se contenter d'en diminuer les doses. **Maintenir cependant les prophylaxies d'infections opportunistes**, qui sont d'autant plus indispensable que le taux de CD4 est bas.
- **Arrêter tout d'un seul coup lorsque l'on ne prend que des molécules à courte demi-vie** (analogues nucléosidiques), sinon établir avec son médecin un protocole précis d'arrêt et **en surveiller l'évolution par des dosages plasmatiques, et éventuellement par un test de résistances au moment du pic de la charge virale**.
- **Etablir dès l'arrêt les modalités de la reprise** et les critères qui amèneront à l'envisager : arrête-t-on pour une période déterminée ? Reprendra-t-on le même traitement ? A partir de quels seuils de charge virale ou de CD4, corrélés par quels symptômes cliniques, envisagera-t-on la reprise ?
- **Maintenir et même accroître durant toute l'interruption le suivi virologique, immunologique et surtout clinique**. Ne jamais attendre plus d'un mois entre deux mesures de charge virale et de CD4.

## ► en conclusion

Les interruptions de traitement sont vouées à prendre de plus en plus d'importance dans les années qui viennent et elles ne concerneront pas seulement les personnes en multi-échec ou en primo-infection. **Nous avons donc besoin que des essais se mettent rapidement en place** qui permettent d'évaluer et de décrire ce qu'il se passe en pratique lorsque l'on interrompt un traitement antirétroviral. **Nous avons également besoin d'évaluer ce qui se passe lorsque l'on arrête sur de longues périodes et pas seulement à l'échelle d'un mois ou deux**. En particulier, dans quelle mesure l'interruption est-elle bénéfique au niveau des lipodystrophies et des autres effets secondaires ? La réponse à cette question nous importe au moins autant que l'établissement de nouvelles stratégies thérapeutiques. Enfin, **il faut que soient établies des recommandations précises en ce qui concerne les modalités pratiques d'arrêt**, notamment à propos des analogues non-nucléosidiques, afin que nous soyons en mesure d'arrêter dans tous les cas nos traitements sans risquer l'apparition de résistances.



# les troubles métaboliques




---

**Qu'entend-on par lipodystrophies ? Quelle compréhension a-t-on de ce phénomène à l'heure actuelle ? C'est ce qu'a tenté de nous expliquer le Dr. Thierry Saint-Marc lors de la RéPI du 12 janvier dernier. Voici, en résumé, la teneur de son propos.**

---

### ► précisions

Les anomalies de répartition des graisses sont des **troubles métaboliques** que d'aucuns qualifient improprement de lipodystrophies. Ils peuvent se **classer en deux catégories**.

- La première, que l'on nomme **lipoatrophies**, **représente les pertes du tissu adipeux** : sur le visage, caractérisé principalement par la fonte des boules de Bichat ; dans les membres, les fesses et dans la partie sous-cutanée abdominale.

- La deuxième, c'est l'**accumulation de tissu adipeux** : il s'agit là de gros ventres, de l'apparition de la bosse de bison ou du collier de taureau mais aussi de l'apparition de lipomes. Plus particulièrement chez les femmes, cette accumulation se traduit par une adipomastie ; augmentation de la taille de seins. Pour bien comprendre la différence, il est essentiel de **distinguer les deux niveaux de l'abdomen** : le **niveau sous-cutané** qui se situe sous la peau, comme son nom l'indique ; et le **niveau intra viscéral**, c'est à dire la graisse qui se situe entre les viscéres. Cette distinction est essentielle car la graisse n'est pas la même et sa physiopathologie non plus. Ces anomalies cliniques peuvent être isolées : certains n'ont qu'une perte du tissu adipeux, d'autres n'ont que des accumulations de ce tissu adipeux et d'autres encore ont les deux.

### ► accompagnement

De plus, on constate très souvent, associées à ces anomalies cliniques, des anomalies métaboliques. On observe principalement :

- une **augmentation des triglycérides ainsi que du cholestérol** total, le cholestérol HDL ayant plutôt tendance à diminuer,
- une **augmentation de l'insuline**. On a un tableau de ce que l'on appelle insulino-résistance, qui peut d'ailleurs dans certains cas, évoluer vers un pré-diabète et un diabète,
- une **acidose lactique**. C'est certainement l'un des marqueurs de la pathologie mitochondriale.
- une baisse de la testostérone dans certains cas, mais le plus souvent on s'est aperçu qu'elle était pratiquement normale.

Là encore, il convient de bien comprendre la **nouveauté de ces phénomènes** : avant l'arrivée des trithérapies on parlait de cachexie ou wasting syndrom. Il s'agit là de la perte de la masse musculaire, ce que l'on qualifie de masse maigre, et qui correspondait à la perte de 10% du poids corporel. Ce syndrome s'accompagnait d'une baisse de la testostérone. C'est la raison pour laquelle un certain nombre de patients ont alors été traités avec des anabolisants.

**Dans les anomalies de répartition, la masse maigre n'est absolument pas touchée.** Ce qui veut dire que traiter des lipodystrophies avec des anabolisants ne servira à rien, sauf si vous avez parallèlement une perte de la masse musculaire, mais on sort alors du cadre des anomalies de répartition. Cette perte de la masse musculaire se voyait avec l'avancée de l'infection. Avec la multiplication des traitements, elle a beaucoup disparu, mais on la constate encore, notamment chez des gens en échappement thérapeutique.

Avec le wasting syndrom, on observe en parallèle une diminution de l'insuline alors qu'actuellement, on a un effet tout à fait contraire : une augmentation du taux d'insuline dans le sang.

Avant l'ère des trithérapies, chez les patients en bithérapie, voire même chez les patients qui n'étaient pas du tout traités, on observait également des hypertriglycéridémies.

L'analyse récente a permis de comprendre qu'elle est la conséquence des anomalies de répartition, de l'hyperinsulinisme et donc de l'augmentation des graisses intraviscérales.

### ► l'étude de Carr

Pour le cholestérol, les choses se sont inversées avec l'apparition des trithérapies. On observe une **augmentation du cholestérol chez la plupart des patients**. De plus, avec le Norvir® et le Sustiva®, cette augmentation est beaucoup plus importante qu'avec les autres traitements.

La première étude sur ce sujet, l'étude de Carr était principalement basée sur des traitements à base d'antiprotéases. **Elle avait incriminé ces mêmes antiprotéases** d'où l'hypothèse avancée alors, car cette étude avait mis en évidence une perte du tissu adipeux.

Mais Carr, dans cette étude, n'a fait **aucune analyse sur les analogues nucléosidiques**. C'est pourquoi sa théorie consistait à dire que les antiprotéases affectaient les adipocytes périphériques,



provoquant leur destruction par apoptose, autrement dit, illes antiprotéases provoquaient la mort programmée des adipocytes.

**Petite parenthèse :** on dit souvent qu'après la naissance, une fois que les adipocytes sont constitués, on n'en fabrique plus. C'est complètement faux, l'adipogénèse, la fabrication de nouveaux adipocytes, est constante pendant toute la durée de la vie. Ce qui explique pourquoi on peut retrouver chez certains patients un aspect morphologique tout à fait comparable à celui qu'ils avaient avant l'apparition de ces anomalies.

La seule chose que Carr démontrait c'est que l'on avait un effet de classe des antiprotéases. Actuellement, l'analyse in vitro montre qu'on n'a pas du tout un effet de classe des antiprotéases, mais un effet moléculaire, et **les antiprotéases ont, au niveau de l'adipocyte, des activités tout à fait différentes.**

L'étude récente de **patients en bithérapie sans antiprotéase** a permis de constater qu'ils présentaient **aussi une perte du tissu adipeux**. Des scanners ont permis de voir ce qui se passait et on a ainsi identifié ce que l'on appelle le syndrome de lipoatrophie.

Les patients qui prenaient du Zérit® présentaient une perte du tissu adipeux. Leur traitement ne comportait pas d'antiprotéase, cela pouvait être uniquement des bithérapies ; Zérit® + Videx® ou Zérit® + Epivir®. La caractéristique de ces patients est qu'ils n'avaient pas, justement, les **effets métaboliques liés aux antiprotéases, en particulier cette perte isolée du tissu adipeux**, confirmée par scanner abdominal, seul moyen de mettre en évidence la masse grasse intraviscérale.

Dans ce cas, on ne trouvait ni l'hyperinsulinisme ni l'insulinorésistance jusqu'alors habituellement décrites comme des conséquences des antiprotéases. On avait essentiellement une augmentation des acides gras libres, une augmentation des triglycérides et surtout, une augmentation de l'acide lactique et de l'acide pyruvique qui étaient un peu les reflets d'une pathologie mitochondriale.

## ► analogues et antiprotéases

Kings et Brickmann, peu de temps après, ont démontré qu'il existait un **effet possible des analogues nucléosidiques au niveau des mitochondries**. Et cet effet n'est pas identique pour tous les analogues : il y a, certes, un effet de classe mais également des effets de drogues. On sait, par exemple, que le Rétrovir® provoque de l'anémie et le Zérit®, des neuropathies. Cela est lié à un effet de drogue, en particulier, et probablement par pathologie mitochondriale. Tout vient de la sensibilité des tissus aux différents analogues. En fait, cet effet était beaucoup plus important avec le Zérit® qu'il ne peut l'être avec le Rétrovir® ou avec le Videx®.

Pour comprendre si les inhibiteurs de protéase agissent de la même façon au niveau de l'adipocyte, on

a mis des inhibiteurs de protéase en culture avec des adipocytes. On s'est aperçu qu'ils ne fonctionnaient pas du tout de la même façon. En particulier, il y a une distinction à faire entre d'une part, le Crixivan® et d'autre part, le Norvir®, le Fortovase® et le Viracept®.

L'activité de l'adipocyte consiste à prendre et à stocker les triglycérides en circulation dans le sang. Par voie de conséquence, **le Crixivan®, dont la caractéristique est de stimuler l'activité de l'adipocyte, provoque l'augmentation de sa taille**, d'où la prise de masse grasse intraviscérale. Ce qui veut dire que plus on prend de Crixivan® sur une longue durée, plus on constate le phénomène, et cela d'autant plus quand il s'agit d'adipocytes intraviscéraux. C'est ce qui explique les gros ventres, mais pour cela il faut être sûr qu'il ne s'agit pas d'une prise sous-cutanée mais bien d'une prise intraviscérale de masse grasse.

L'autre groupe, à savoir le Viracept®, le Fortovase® ou l'Invirase® et le Norvir®, a des modes de fonctionnement différents. **Ils ont plutôt tendance à inhiber la maturation de l'adipocyte et son apoptose** ou mort programmée, et cela d'autant plus s'ils se trouvent avec des adipocytes périphériques.

En résumé, le fait d'avoir des jambes plus maigres et donc d'avoir une perte du tissu adipeux périphérique, provient non pas de l'analogue nucléosidique, mais de l'effet de l'inhibiteur de protéase sur l'adipocyte périphérique. C'est la raison pour laquelle il va falloir distinguer les deux types de perte de tissus adipeux. La pathologie mitochondriale est responsable de la perte liée à l'analogue nucléosidique. L'autre type de perte est liée à certains inhibiteurs de protéase qui agissent directement sur l'adipocyte. L'exception étant le Crixivan® qui a plutôt tendance, lui, à engranger les triglycérides, donc à faire augmenter la masse grasse intraviscérale.

## ► et de trois

Alors que jusqu'à présent on ne parlait que d'un seul syndrome, on constate maintenant qu'il y en a trois. Il convient donc d'essayer d'attribuer le rôle de chacune des molécules ou de chacun des effets thérapeutiques à ces anomalies.

Auparavant, **il faut tout de même écarter une ambiguïté** : quand on prend un traitement antirétroviral après avoir eu une charge virale élevée pendant très longtemps, on mange souvent beaucoup et on prend du poids. Les scanners mettent en évidence qu'il s'agit de graisses sous-cutanées. Ceci s'explique par le fait que, pendant très longtemps, avec une charge virale élevée, on a des marqueurs - le TNF ou l'interleukine - qui sont responsables de la perte du tissu adipeux. Quand on met en route un traitement efficace, on mange beaucoup plus et comme souvent on ne modifie pas du tout son comportement alimentaire, on s'aperçoit que les patients prennent beaucoup en tissu sous-cutané. Pour lutter contre ça, faire du sport, suivre un régime temporaire, peut permettre de faire disparaître l'augmentation sous-cutanée du tissu adipeux.



## ► atrophie

En premier lieu, la **perte isolée du tissu adipeux** qui, dans le cas du Zérit®, est concrétisée par l'atrophie des boules de Bichat mais concerne également les membres et l'abdomen.

**Ce phénomène d'atrophie est toujours associé à une augmentation des triglycérides.**

Lorsqu'on fait des contrôles avant le début de la fonte des boules de Bichat, chez des patients sous bithérapie par exemple, on s'aperçoit que la plupart ont des niveaux totalement normaux et dans le mois qui suit on décèle une augmentation des triglycérides et des acides gras précédant l'apparition des anomalies cliniques. Il est essentiel que ces mesures soient effectuées totalement à jeun, c'est-à-dire sans absorption de nourriture 12 heures avant la prise de sang.

Parallèlement, on assiste à une augmentation de certains sels (les lactates et les pyruvates) caractéristiques de la pathologie mitochondriale. On ne constate pas d'anomalies au niveau du métabolisme du sucre, c'est-à-dire que **la glycémie et l'insulinémie sont strictement normales.**

On observe également que, souvent, les gens qui ont ces types de perte de tissu adipeux isolées ont d'autres toxicités induites par le Zérit® : des fourmillements, de discrètes neuropathies pouvant s'inscrire non pas dans une toxicité unique au niveau du tissu adipeux mais dans une toxicité beaucoup plus large. Et cela, aussi bien avec que sans antiprotéase.

## ► redistribution

Le deuxième syndrome, beaucoup plus compliqué, est la redistribution, c'est-à-dire qu'**il y a simultanément perte et accumulation de tissu adipeux.** C'est ici un phénomène d'association thérapeutique qui en est la cause.

Dans cette redistribution, il y a une perte du tissu adipeux au niveau des cuisses, des jambes, des fesses et simultanément une accumulation intraviscérale. Les patients décrivent tous cette sensation de distension, de ballonnement : dès qu'ils mangent, ils n'ont plus faim, c'est lourd ; évidemment, puisque normalement entre vos viscères, vous n'avez rien ! Le fait d'avoir une accumulation de graisse intraviscérale provoque de véritables lipomatoses abdominales. Il est à noter que cette accumulation peut avoir quand même des conséquences importantes entraînant des compressions d'organes.

Dans ce cas de redistribution, on retrouve les effets métaboliques classiquement décrits avec les antiprotéases, c'est à dire **une augmentation de l'insuline, un tableau d'insulinorésistance et d'hyperinsulinisme voire même de diabète non insulino-dépendant**, dont les triglycérides ne sont pas du tout la cause mais la conséquence. Les triglycérides peuvent être augmentés mais peuvent également être strictement normaux. Il faut, dans ce cas, se rappeler que la présence de Norvir® augmente les triglycérides.

Le cholestérol est augmenté ou normal. Il est éventuellement augmenté par la prise de Sustiva®. Ici, ce n'est plus la pathologie mitochondriale qui est **en cause : ce sont les inhibiteurs de protéase** avec deux types d'effets permettant d'expliquer ces anomalies.

**D'une part, on a l'effet direct des antiprotéases sur l'adipocyte** décrit précédemment, avec une différence entre le Crixivan® et les autres antiprotéases.

**D'autre part, on a les effets indirects qui agissent à deux niveaux : sur l'insuline et sur les hormones.**

- Au premier niveau, sur l'insuline, on a pu démontrer que les inhibiteurs de protéase, de façon différente d'une molécule à l'autre, étaient capables de diminuer de façon dose-dépendante les récepteurs à l'insuline. Cela a pour conséquence une augmentation de l'insuline dans le sang.

- Au deuxième niveau, qui n'est pas pour autant spécifique des seuls antiprotéases, intervient également l'effet de l'efficacité virologique et immunitaire. On a souvent dit que les patients présentent d'autant plus d'anomalies qu'ils ont des bilans corrects, et cela de façon d'autant plus importante que les bilans précédents étaient beaucoup plus mauvais. Ainsi, chez ceux qui ont connu une très forte augmentation de charge virale et une augmentation des CD4, les symptômes d'anomalies cliniques sont d'autant plus élevés.

Mais, comme on l'a dit, cet effet n'est pas exclusivement lié aux antiprotéases. Cela explique pourquoi chez les patients qui reçoivent Rétrovir®, Videx® et par exemple Sustiva®, on peut voir une bosse de bison et un gros ventre.

Mais dans ce cas là, il s'agit d'une redistribution sans l'effet des inhibiteurs de protéase sur les adipocytes périphériques, donc vous n'aurez pas forcément de perte au niveau des jambes sauf si vous avez, par exemple, Zérit®, Epivir® et Sustiva®, auquel cas vous pouvez avoir les deux.

- Ensuite interviennent les cytokines qui ont également leur rôle à jouer. Elles traduisent l'effet indirect qui modifie complètement les compartiments.

Le Zérit® présente un cas particulier dans ce schéma : il est responsable de la destruction de l'adipocyte et donc, schématiquement, de l'augmentation des lipides dans le sang. Ces lipides vont passer dans le foie. Au niveau du foie, ils vont subir des métabolismes chimiques pour être transformés en triglycérides.

Le Crixivan®, ayant beaucoup plus tendance à stocker les triglycérides dans les adipocytes que les autres antiprotéases, en stocke d'autant plus qu'il en trouve beaucoup dans le sang. Ainsi, on comprend bien pourquoi les patients qui avaient le plus d'anomalies cliniques, qui avaient au scanner la masse grasse intraviscérale la plus importante et, au niveau des cuisses, la masse grasse la moins importante, étaient traités par une association de Zérit® et de Crixivan®.

Ce qui ne veut pas dire que toutes les personnes traitées au Zérit® et au Crixivan® présenteront ces anomalies. Cependant on explique mal actuellement, pourquoi certains en font plus que d'autres comme d'ailleurs on ne sait pas pourquoi des patients font plus d'anémies sous Rescriptor® que d'autres, ou de neuropathies sous Hivid®.

### ► accumulation

Enfin, la troisième entité est l'**accumulation intra-viscérale seule de tissu adipeux, c'est à dire hors de l'effet indirect des antiprotéases.**

Cet effet, précédemment décrit, passe essentiellement par l'augmentation de l'insuline mais dépend également de l'efficacité du traitement antirétroviral. Ce qui veut dire que l'accumulation, isolée - comme un gros ventre, purement intraviscéral, ou des bosses de bison par exemple - peuvent se voir chez des patients, en multithérapie, soit avec antiprotéase soit avec des analogues non nucléosidiques. Ce qui veut dire que **l'efficacité du traitement intervient également dans la genèse des anomalies métaboliques cliniques.**

### ► en résumé

Ce qui est extrêmement important, c'est qu'il n'y a pas un type de syndrome, mais trois. **La thérapeutique va dépendre essentiellement de la reconnaissance du type de syndrome.** Ainsi, par exemple, si vous enlevez le Zérit® chez quelqu'un qui a une redistribution pour laquelle l'inhibiteur de protéase est en cause, vous n'allez pas améliorer du tout les choses.

**Pour faire suite à cet exposé compléter toutes ces informations, le Docteur Thierry Saint Marc a répondu à quelques questions posées lors de la RéPI du 12 janvier 2000. Voici donc quelques éclaircissements supplémentaires.**

### ► silhouette

Il faut beaucoup de patience pour retrouver sa morphologie après un changement de traitement pour cause de lipodystrophies. **De la durée de l'ancien traitement dépend la réapparition des boules de Bichat.** Plus le traitement a été maintenu avec ces anomalies, plus il est long et difficile de retrouver son état normal. C'est pourquoi certains ont recours à la chirurgie esthétique et se font réimplanter de la graisse (voir le New Fill p. 15). Mais elle doit être prise chez le même individu et réinjectée après avoir été traitée pour la débarrasser de son liquide, faute de quoi les effets seront de courte durée. C'est la technique de Colmann. **Mais ceci ne peut se faire que si l'on essaie de limiter la destruction des quelques adipocytes qui restent.** C'est une question de patience, car il ne faut pas compter moins d'un an avant de retrouver un état pas forcément identique, mais en tout cas, acceptable.

### ► diététique

En termes de diététique, **il n'y a pas grand-chose à faire.** Il n'est pas question d'arrêter les lipides puisqu'en cas de lipoatrophie ce sont les adipocytes qui sont détruits. Maintenant, il ne faut pas non plus aller dans l'excès inverse, parce que tous ces lipides dans le sang peuvent être utilisés par l'inhibiteur de protéase, en particulier par le Crixivan®, pour être redistribués en intra-viscéral. Il n'y a donc pas de régime qui marche.

### ► sport

Pour ce qui est de l'activité sportive, **plus on fait de sport, plus la testostérone va être stimulée, entraînant avec elle une diminution de l'insuline.** Donc en cas d'hyperinsulinisme, le sport va permettre de limiter l'augmentation effrénée d'insuline. Mais c'est tout. En revanche, une activité physique peut permettre de **compenser la perte de tissu adipeux par l'augmentation de la masse musculaire** et essayer de compenser, ou au moins, essayer de cacher un peu la perte de tissu adipeux. Mais tous les régimes dont on entend parler ne servent strictement à rien. Ce qu'on peut limiter, c'est l'apport des triglycérides et ce, d'autant plus qu'on a des molécules qui sont susceptibles de les utiliser. Mais c'est pratiquement la seule chose que l'on peut faire. Quant au Maxepa®, son utilisation est très controversée.

### ► L-carnitine, protéines et anabolisants

La L-carnitine est l'un des traitements curatifs de l'acidose lactique qui provient de la pathologie mitochondriale. Une étude est effectuée actuellement pour vérifier sa capacité à empêcher la toxicité liée au Zérit®.

Il n'y a **pas d'indication de protéines dans ce type d'anomalies** comme d'ailleurs, il n'y a pas vraiment d'intérêt à injecter de la testostérone ou d'autres anabolisants. Le fait de manger des protéines ne servira à rien si ce n'est d'augmenter la masse musculaire pour essayer de compenser peut être la perte de masse adipeuse.

Quant aux douleurs musculaires, lorsqu'elles sont liées à une molécule, **la seule solution reste de supprimer cette molécule du traitement.**

### ► norvir®, crixivan®, zérit®

En prenant Norvir® plus Crixivan®, on obtient les effets secondaires du Norvir® et du Crixivan®. Le but, avec une faible dose de Norvir®, étant d'améliorer les prises tout en conservant la même efficacité, les effets au niveau de l'adipocyte sont les mêmes. Le Zérit® est une très bonne molécule, on ne peut pas s'en passer. Bien qu'il ne fasse qu'aggraver le processus de redistribution. **Ce qu'il faut, c'est apprendre à connaître ces anomalies.** Quand on surveille et qu'on voit les choses devenir anormales, évidemment on remplace le Zérit® par une autre molécule, mais c'est **dans le but de pouvoir le reprendre plus tard** et non pas de le



mettre carrément à la poubelle. Ces effets sont moindres avec la Viramune®, puisqu'elle ne fait pas intervenir l'adipocyte. En revanche, Crixivan® ne fait qu'aggraver le processus. Mais ce n'est pas parce que vous n'avez pas de Zérit® que vous n'aurez pas d'hypertriglycémie, vous en aurez d'autant plus avec du Norvir®. C'est certainement l'un des seuls registres où le régime permet de diminuer les triglycérides circulant. Quel régime ? C'est simple : de l'huile d'olive, des margarines allégées, plus de beurre du tout, quelle que soit sa forme ; c'est en fait **le régime crétois**. On peut commencer à s'inquiéter quand les triglycérides sont à 3 ou 4 fois plus élevé que la normale. On les fait effectivement descendre avec du Lipur® ou avec Maxépa®, par exemple, mais avant d'en arriver là, c'est toujours le régime que l'on instaure.

### ► triglycérides

**La grande complication de l'hypertriglycémie, ce sont les pancréatites.** Certains malades séropositifs ont 50, 80 à 170 millimoles, et chez des personnes non-VIH, on a des pancréatites avec 12, 13, 14 millimoles alors que curieusement, dans ce contexte-là, ce n'est pas du tout le cas : on a des gens qui ont des hypertriglycémies énormes et pourtant ne présentent pas de pancréatite.

### ► risques

#### cardio-vasculaires

Quant aux facteurs de risques cardio-vasculaires, les triglycérides seules ne sont jamais en cause, c'est toujours la même association bien connue : **le tabac, l'hypertension, la sédentarité et les triglycérides**. Les triglycérides isolés ne donnent pas de pathologie cardio-vasculaire. Ce qui ne veut pas dire qu'ils ne sont pas dangereux.

### ► mitochondries

La pathologie mitochondriale est **bénigne dans beaucoup de cas mais peut être malheureusement extrêmement problématique dans d'autres**. Elle provoque en particulier de grandes fatigues, des syndromes tels que des acidoses lactiques qui peuvent être mortelles ou des détresses respiratoires.

### ► diabète

Une autre maladie qui fait très peur à tous : c'est le diabète. Le premier poster de l'équipe de Rozenbaum à Rothschild, montrait un chiffre important de 20% de cas de diabètes. Ça n'a pas du tout été retrouvé par les autres équipes. L'équipe du Dr Saint Marc en est à peu près à 2%. Carr, en Australie, en est à 3 - 5%. Il faut être rassurant, il y a très peu de diabètes malgré l'hyperinsulinisme et l'insulinorésistance aussi marqués, **il n'y en a pratiquement pas plus que dans la population générale**. Mais il s'agit là de diabètes non-insulino-dépendants.

### ► glossaire

- **adipocyte** : cellule à contenu lipidique.
- **cholestérol** : substance grasse qui se trouve dans la plupart des tissus et humeurs de l'organisme.
- **cortisol** : hormone glucocorticostéroïde.
- **cytokine** : protéine médiateur des interactions à courte distance entre les cellules.
- **effet de classe** : effets secondaires propres à certaines classes de médicaments.
- **lipome** : tumeur constituée par une prolifération du tissu adipeux.
- **mitochondrie** : partie de la cellule qui joue un rôle fondamental dans les réactions énergétiques.
- **triglycérides** : forme de stockage des acides gras dans l'organisme.

# brèves

## ► t-20

Les laboratoires Roche ont présenté lors d'un symposium organisé à Marrakech les résultats d'une **étude pilote sur le T-20**. Cette molécule appartient à une nouvelle classe de médicaments, les **inhibiteurs de fusion**. Alors que les médicaments actuels attaquent le VIH à l'intérieur des cellules infectées, les inhibiteurs de fusion agissent à une étape antérieure en **bloquant l'entrée du virus dans la cellule**. Le Dr Jacob Lalezari, de San Francisco a évalué l'efficacité et la tolérance du T-20 chez des patients lourdement pré-traités. A l'entrée dans l'étude, les 55 patients avaient déjà utilisés en moyenne 11 antirétroviraux et 93% avaient été exposés aux trois classes d'antirétroviraux. La charge virale était de 100 000 copies et les CD4 étaient de 70. A la seizième semaine de traitement avec le T-20 et quatre antirétroviraux (mais le Dr Lalezari n'a pas précisé lesquels), 60% des patients avaient vu leur charge virale divisée par dix et 36% des patients avaient moins de 400 copies. Le T-20 est pour l'instant utilisé **sous une forme injectable, à raison de deux injections sous cutanées par jour**. Un essai de phase III devrait démarrer au cours du **dernier trimestre 2000** en Europe et aux Etats-Unis et une ATU de cohorte pourrait être mise en place dans les six mois suivants. **Mais ces délais ne nous conviennent pas**. Si l'on en croit le Dr Lalezari, ce produit ne provoque **pas d'effets secondaires notables** chez les patients. Act Up va maintenir la pression sur les laboratoires Roche pour que cette molécule soit mise dès maintenant à disposition, pour les patients en échappement lourd, dans le cadre d'une ATU nominative ou un accès compassionnel.

## ► abt 378

Non seulement **Abbott se fout des malades**, mais n'a pas plus de considération pour les responsables de la santé. Le dernier exemple en date concerne pourtant les 8.000 personnes en échappement, pour qui **plus aucun traitement ne marche** et qui attendent le bon vouloir des industriels menteurs. En novembre 99, grâce à la pression des association M. Chauvin, PDG d'Abbott France est convoqué par Mme Gillot, secrétaire d'Etat à la santé pour faire avancer le dossier des échappement thérapeutiques. **Il promet alors l'ouverture immédiate d'une ATU de cohorte pour l'ABT 378**. Il contacte l'AFSSAPS et demande au P<sup>r</sup>. Alexandre de presser la FDA pour délivrer une licence d'exportation à ce produit. Obéissant le P<sup>r</sup>. Alexandre envoie un courrier à la FDA. En février 2000, les associations apprennent de l'AFSSAPS que Abbott n'a toujours pas reçu cette licence d'exportation. Le 3 mars 2000, **l'AFSSAPS se rend compte qu'elle s'est fait bernée ; le laboratoire n'avait pas besoin d'une licence d'exportation** pour ouvrir une ATU en France. Avec cinq mois de retard l'ATU a enfin pu commencer fin mars.

## ► rifabutine

Pharmacia&Upjohn : hors la loi.

Il y a plus d'un mois, le laboratoire **Pharmacia & Upjohn a cessé de produire la rifabutine**.

Aujourd'hui, le marché mondial n'est plus approvisionné et les pharmacies françaises - officines de ville ou pharmacies des hôpitaux - sont en rupture de stock.

La rifabutine (Ansatipline<sup>®</sup>) est une molécule importante pour beaucoup de patients séropositifs au VIH, notamment ceux en impasse thérapeutique, et cela pour deux raisons :

- il n'existe **aucun autre traitement curatif** pour les personnes atteintes d'une **tuberculose multi-résistante** (l'OMS a d'ailleurs lancé une alerte mondiale après le constat d'une propagation alarmante de cette forme de la tuberculose).

- pour le **traitement préventif ou curatif des infections à MAC** (Mycobacterium Avium Complex), les autres molécules disponibles présentent **de fortes interactions avec certaines antiprotéases**.

En France, l'AFSSAPS a mis en place une ATU nominative pour un octroi en compassionnel d'une « rifabutine bis », molécule équivalente mais constituée de composants légèrement différents.

Normalement il n'y a pas de problème pour continuer à traiter les 300-500 personnes sous traitement en France. Mais pour les autres, l'AFSSAPS a émis des recommandations auprès des médecins pour qu'ils ne la prescrivent plus.

La production de la rifabutine reprendra au mois de **septembre 2000**.

## ► dépistez

### vos stress oxydatif !

Répi **Micronutriments**. Le 10 mai 2000.

Plusieurs stratégies permettent de palier, avec plus ou moins d'efficacité, aux effets toxiques des traitements anti-VIH. L'usage de micronutriments (vitamines, minéraux, antioxydants, hormones, acides gras essentiels, oligo-éléments, acides aminés) peut-il contribuer à **amoindrir ou à résorber certains effets secondaires** ? C'est à quoi nos invités s'efforceront de répondre, en nous expliquant d'abord **le mécanisme du "stress oxydatif" ainsi que les principales carences engendrées par le VIH ou les traitements** ; un clinicien VIH témoignera ensuite de sa pratique de prescripteur ; puis nous aborderons **les problèmes législatifs** qui limitent la diffusion de ces produits en France, dont l'efficacité, à ce jour, n'est toujours pas établie de manière scientifique.

Avec le Dr Edeas (spécialiste du stress oxydatif), le Dr Patrick Gelas (nutritionniste), le Dr Olga Lopez (clinicienne) et Frank Rodembourg (de l'association Actions Traitements).

## ► **prévéon®**

Nous en parlions dans le dernier Protocoles la FDA ayant refusé de valider l'adéfovir pour une indication trop large et pour des effets secondaires inquiétant, la chronique annoncée continue de se réaliser ; c'est la **fin de l'ATU de Prévéon®** : cette fois il n'y aura plus de nouvelles inclusions.

## ► **ziagen®**

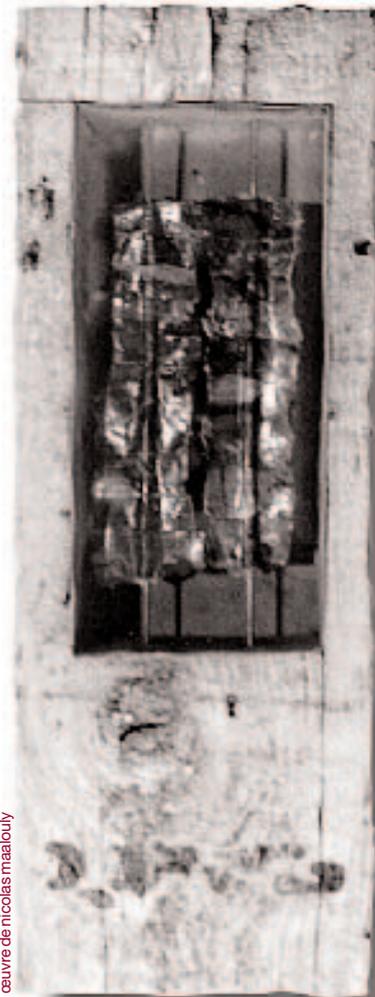
Attention manifestations d'**hypersensibilité et symptômes respiratoires**. L'abacavir est un **inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse**. Les réactions d'hypersensibilité avec Ziagen® sont connues : elles surviennent chez environ 3% des patients, généralement **durant les 6 premières semaines de traitement, et peuvent menacer le pronostic vital**. Les symptômes fréquemment observés sont une fièvre, une éruption cutanée, des vomissements, des diarrhées, des douleurs abdominales, une fatigue sévère ou une sensation de malaise général. **En cas de survenue de réactions d'hypersensibilité, Ziagen® doit être immédiatement arrêter** et ne pas être réintroduit. Cette situation a justifié la réserve hospitalière ainsi qu'une information particulière des prescripteurs et des patients. **Les réactions d'hypersensibilité peuvent s'accompagner de symptômes respiratoires**. Ces symptômes, tels que dyspnée, pharyngite ou toux, ont été identifiés chez environ **20% des patients** au stade précoce de la réaction d'hypersensibilité. Des décès ont été rapportés parmi des patients pour lesquels une affection respiratoire aiguë (pneumonie, bronchite, syndrome pseudo-grippal) avait été diagnostiquée. Par la suite, ces cas ont été identifiés comme réaction d'hypersensibilité à l'abacavir. Les symptômes respiratoires étaient présents dans environ 80% des cas de réactions d'hypersensibilité fatales. L'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé a donc émis les recommandations suivantes :

- Les prescripteurs doivent s'assurer que les patients sont **informés sur les réactions d'hypersensibilité**.
- Le diagnostic de réaction d'**hypersensibilité doit être envisagé chez des patients présentant des symptômes évocateurs de maladies respiratoires** (pneumonie, bronchite, pharyngite, syndrome pseudo-grippal).
- Les patients pour lesquels une **réaction d'hypersensibilité est évoquée doivent immédiatement arrêter Ziagen®**.
- Ziagen® ne doit **jamais être réadministré chez des patients ayant arrêté le traitement en raison de réaction d'hypersensibilité**. La réadministration de Ziagen® doit être évitée chez des patients pour lesquels une réaction d'hypersensibilité ne peut être exclue.
- Les patients qui présentent des symptômes appartenant à deux ou plus des groupes suivants

doivent **appeler immédiatement leur médecin qui leur précisera si l'arrêt de Ziagen® est indiqué**. Fièvre, Essoufflement, maux de gorge ou toux, Eruption cutanée (rougeur et/ou démangeaisons), Nausées ou vomissements ou diarrhée ou douleur abdominale, Fatigue ou courbatures sévères ou sensation de malaise général. Vous pouvez contacter : François MEYER au 01 55 87 32 73, pour de plus ample informations.

## ► **calendrier**

La commission Traitements & Recherche se réunit tous les 15 jours le jeudi à 18H30. Les prochaines réunions se tiendront les **20 avril, 4 et 18 mai, 1er, 15 et 29 juin**. Lors de la réunion du 4 mai une table ronde aura lieu sur le thème "sexualité et VIH". Une permanence téléphonique est assurée tous les mercredi, jeudi et vendredi de **14H à 18H**. Durant ces horaires et pour éviter de passer par le standard la ligne directe est accessible au 01.49.29.44.87. La commission organise tous les deux mois des **Réunions Publiques d'Information (RéPI)**. La prochaine aura lieu le 10 mai et aura pour thème **Les compléments nutritionnels**. La suivante traitera des **Vaccins thérapeutiques** et aura lieu le 28 juin.



œuvre de nicolas maatouly

# TRT-5 : une journée bien dosée

**Le 17 mars dernier, le groupe TRT-5, qui regroupe les associations Act Up, Actions Traitements, Aides, Sida Info Service, SolEnSi, Arcat Sida et Nova Dona, a organisé une journée d'information sur les dosages plasmatiques. Cette réunion a rassemblé une centaine de personnes, dont des militants associatifs mais aussi des cliniciens, des pharmacologues, des chercheurs ainsi que des représentants de l'industrie et des agences gouvernementales sur le sida (ANRS, Ministère de la Santé et AFSSAPS). Le but de cette réunion était de présenter les données concernant ces dosages, de réfléchir en commun aux modalités d'utilisation et de voir dans quelle mesure ils peuvent être mis à la disposition des malades.**

Tout d'abord, il faut dire que cette réunion fut un succès. Organisée par le TRT-5, elle faisait suite à une réunion sur les tests de résistance, en 1999, qui avait aidé à la généralisation de ces protocoles à travers la France, grâce à l'aide de fonds débloqués par le Ministère de la santé. Cette réunion a permis de présenter les connaissances de chacun sur ces tests. Elle facilitera en outre la communication auprès des malades pour qu'ils sachent que ces tests peuvent être d'un grand secours pour leur suivi thérapeutique.

## ► de quoi s'agit-il ?

Les dosages plasmatiques permettent d'évaluer le niveau des produits anti-VIH dans le sang. A un moment où les malades sont de plus en plus concernés par les effets secondaires des antirétroviraux, il est capital d'évaluer au mieux le taux de médicaments dans l'organisme. On a noté par exemple que certaines personnes ont des taux d'indinavir de 10 à 100 fois plus élevés que la normale dans le sang ! **Ayant trop de produit, elles subissent des effets secondaires accrus**, ce qui est dangereux en termes de compliance car cela les décourage dans leur prise en charge. Ces personnes ne métabolisent pas ces produits de la même façon que les autres. D'autres en revanche ont **trop peu de produit dans le sang. Ils se trouvent alors dans un schéma thérapeutique sous-optimal.**

Les tests de résistance permettent donc d'affiner la posologie des médicaments en évaluant une fourchette entre la Cmin (concentration minimale) et la Cmax (concentration maximale). On peut **augmenter ou réduire les doses, de façon à ce que la bonne quantité de produit soit absor-**

**bée.** Par exemple, pour un malade en échec, les dosages permettent de **réajuster les doses** ou de comprendre à quoi est dû l'échec. Ils peuvent éventuellement être accompagnés d'un questionnaire sur l'observance, pour s'assurer que le patient prend bien ses médicaments. **La dose prescrite peut être aussi modifiée en fonction du poids**, comme cela se fait dans le cancer, une personne ne nécessitant pas la même dose si elle pèse 50kgs ou 75kgs. En effet, l'industrie pharmaceutique a toujours tendance à commercialiser des doses élevées de ses produits. Avec les dosages, on pourra sûrement **faire des économies de pilules** et donc réduire le coût du suivi thérapeutique. Certains médecins observent déjà que des patients qui bénéficient d'un monitoring adapté ont une charge virale plus basse.

## ► et dans le futur ?

Les indications des dosages devraient répondre à **trois situations de crise : les échecs thérapeutiques, les interactions avec d'autres médicaments et la tolérance.** Mais on envisage aussi de les utiliser **en cas d'une remontée de la charge virale ou en présence de virus résistants**, même si ces pratiques ne sont pas encore systématiques. Les techniques de dosage sont **encore en plein développement** et les résultats ne sont pas aussi faciles à lire que pour les tests de résistance, par exemple. Il y a 23 centres répartis sur la France qui offrent des contrôles de qualité et bientôt, il y en aura 30. L'essai COPHAR 1 de l'ANRS va être bientôt mis sur place pour valider l'usage de ces pratiques dans le suivi thérapeutique. Il faut aussi noter que **ces analyses coûtent cher** (entre 500F et 1000F) et qu'il faudra veiller au déblocage de fonds pour faciliter l'accès à ce type de suivi. Mais comme cela s'est fait avec l'arrivée des tests de charge virale il y a quelques années, **le développement avance vite.** Il semblerait aussi que la France soit très bien placée dans ce type de recherche. Le milieu médical, par exemple aux USA, est en revanche plus modéré face aux espoirs qu'apportent ces pratiques.

## ► colère

Enfin, cette réunion a soulevé un problème important : pour développer ces tests, **les pharmacologues ont besoin de la poudre-mère des antirétroviraux. Or l'industrie rechigne à offrir ces substances pures.** On imagine aisément pourquoi : si ces tests imposent des réductions de doses d'antirétroviraux, cela va faire baisser les posologies. Encore une fois, **l'industrie préfère conserver son niveau de vente plutôt qu'encourager une meilleure thérapeutique pour les patients.** Notons que certains labos, comme Abbott, refusent depuis de nombreux mois de faire un geste. Ceci n'est qu'un signe de plus, de leur part. Après leur refus de distribuer largement leur nouvelle antiprotéase, **notre colère monte vis à vis d'Abbott.**

Traitement/dosage	Effets secondaires	Associations contre-indiquées et déconseillées	Recommandations
<b>Inhibiteur analogue nucléosidique de la transcriptase inverse</b>			
<b>Retrovir®</b> (AZT/zidovudine) Glaxo Wellcome 500-600 mg/jour approuvé pour usage pédiatrique	anémie, neutropénie.	stavudine, ribavirine.	suivi sanguin pour surveiller l'apparition éventuelle d'anémie (baisse des globules rouges) ou de neutropénie (baisse des globules blancs).
<b>Videx®</b> (ddI/didanosine) Bristol-Myers Squibb 400 mg/jour approuvé pour usage pédiatrique	maux d'estomac, diarrhées, pancréatites, neuropathies, maux de tête.	ganciclovir, zalcitabine.	prendre à jeun et à distance des autres médicaments, 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.	lamivudine, didanosine, stavudine.	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.	zalcitabine.	pas de surveillance particulière.
<b>Zerit®</b> (d4T/stavudine) Bristol-Myers Squibb 60 à 80 mg /jour en solution pour usage pédiatrique	neuropathie, pancréatite.	zidovudine, doxorubicine, zalcitabine.	surveiller les risques de neuropathie et de pancréatite. Zérit pourrait être impliqué dans l'apparition des lipoatrophies (perte de graisse sous-cutanée).
<b>*Ziagen®</b> Glaxo Wellcome 600 mg/jour à l'étude pour usage pédiatrique	fatigue, douleurs abdominales, rash, fièvres, nausées.	éthanol.	problèmes d'hypersensibilité qui peuvent nécessiter l'arrêt du traitement. <b>Ne jamais reprendre le traitement.</b>
<b>Inhibiteur non-nucléosidique de la transcriptase inverse</b>			
<b>Viramune®</b> (nevirapine) Boehringer Ingelheim 200 mg /jour pendant 14 jours puis 200 mg deux fois/jour	Fièvres, éruption cutanée sévère (rash).	saquinavir, kétoconazole, ethynil-oestradiol, rifampicine.	vous ne devez pas prendre Viramune en cas d'insuffisance hépatique sévère.
<b>*Rescriptor®</b> (delavirdine) Pharmacia & Upjohn 400 mg trois fois/jour à l'étude pour usage pédiatrique	éruption cutanée sévère (rash).	rifampicine, rifabutine, astémizole, cisapride, dihydroergotamine, ergotamine, terfénadine, carbamazépine, phénytoïne, phénobarbital.	surveiller l'apparition d'éruption cutanée sévère (rash).
<b>Sustiva®</b> (efavirenz, DMP-266) DuPont Pharma 600 mg une fois/jour à l'étude pour usage pédiatrique	troubles système nerveux central : ébriété, vertiges, cauchemars. Eruption cutanée parfois sévère (rash).	saquinavir, astémizole, cisapride, midazolam, terfénadine, triazolam, ethynil-oestradiol, ritonavir.	à prendre au coucher. Si les effets secondaires sur le système nerveux se prolongent, parlez-en à votre médecin.
<b>Inhibiteur de protéase</b>			
<b>Invirase®</b> (saquinavir) Laboratoires Roche 1,800 mg/jour <b>Fortovase®</b> : nouvelle formule de saquinavir 3,600 mg/jour	Peu. La mauvaise biodisponibilité nuit à l'efficacité.	carbamazépine, efavirenz, névirapine, phénobarbital, phénytoïne, primidone, rifabutine, rifampicine, astémizole, cisapride, terfénadine.	à prendre dans les 2 heures qui suivent le repas. Il est recommandé d'associer Invirase avec Norvir en baby dose pour améliorer ses concentrations plasmatiques.
<b>Norvir®</b> (ritonavir) Laboratoires Abbott 1,000-1,200 mg/jour en solution pour les enfants	troubles digestifs, diarrhées, élévation des triglycérides.	astémizole, cisapride, dihydroergotamine, ergotamine, terfénadine, primozide, rifampicine, efavirenz, midazolam, rifabutine, triazolam.	à prendre pendant le repas.
<b>Crixivan®</b> (indinavir) Merck Sharpe & Dohme-Chibret 800 mg trois fois/jour à l'étude pour usage pédiatrique	calculs rénaux, sécheresse cutanée, alopecie (perte de cheveux).	rifampicine, astémizole, cisapride, dihydroergotamine, ergotamine, terfénadine.	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.	rifampicine, astémizole, cisapride, dihydroergotamine, ergotamine, terfénadine, ethynil oestradiol.	surveiller les diarrhées.
			* médicament sans AMM à ce jour.

D'après les recommandations du groupe d'experts (rapport 99).

Nous avons indiqué les principales molécules dont l'emploi avec les antirétroviraux est contre-indiqué ou à éviter. Il convient de préciser à votre médecin tous les autres médicaments que vous prenez.

# glossaire

## ► analogue nucléosidique

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

## ► ANRS

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

## ► antiprotéase

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

## ► antivirogramme

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

## ► aveugle

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

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

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

## ► biodisponibilité

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

## ► biopsie

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

## ► CCPPRB

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

## ► CD4

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

## ► CD8

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

## ► charge virale

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

## ► cohorte

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

## ► compassionnel (accès)

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

## ► compliance

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

## ► consentement éclairé

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

## ► double aveugle

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

## ► échappement

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

## ► escalade de dose

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

## ► essai clinique

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

## ► galénique

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

## ► génotypie

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

## ► in vitro/in vivo

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

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

## ► INNTI

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

## ► lymphocytes T

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

## ► MEC

Moniteur d'études cliniques.

## ► phénotypie

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

## ► PCR

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

## ► placebo

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

## ► primo-infection

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

## ► protocole

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

## ► randomisation

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

## ► résistance

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

## ► synergie

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

## ► toxicité

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

## ► transcriptase inverse

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

## ► versus

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

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

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

50F

100F

200F

autre montant :

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

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

200F

300F\*

500F

autre montant

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

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

ACT UP-PARIS  
 BP 287  
 75525 Paris cedex 11  
 Tél: 01 40 28 44 75  
 Fax: 01 40 06 16 74  
 0010@dup(129-fm)  
 Email: adup@compuserve.com  
 Web: http://www.actup.org  
 tel: 034 035 520 0025 - APE: 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-DESSUS 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 GLUCHE    N° DE COMPTE    CLERE

DATE

Signature :

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

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