

- 2 MEDIAS
- 3 REPERES
- 4 ESSAIS
- 7 ET TOUJOURS...
- ZOOM
- 9 AMP
- ZOOM
- 10 NOUVELLES MOLECULES
- DOSSIER
- 11 NEW FILL
- 15 BREVES
- 16 APPELLATIONS
- 17 TABLEAU DES MEDICAMENTS
- 18 GLOSSAIRE
- 20 LE NERF DE LA GUERRE

[édito]

Quand Act Up-Paris a lancé sa campagne "Guerre aux labos" il y a un an, certains laboratoires sont tombés des nues. **Pourquoi tant de haine ?** Voici pourquoi. D'un côté, l'industrie déploie face aux associations des stratégies de séduction étonnantes uniquement guidées par des impératifs de marketing. De l'autre, elle réduit en même temps l'accès pré-AMM de ses produits.

Depuis plus d'un an le TRT-5, qui regroupe les principales associations de lutte contre le sida, est en contact étroit avec l'industrie pour essayer de débloquent la situation de quatre médicaments. **Ces molécules pourraient sauver en France les vies de plusieurs milliers de personnes qui sont dans une situation d'impasse thérapeutique.** En relais, Act Up-Paris a manifesté sa colère face à ces laboratoires pharmaceutiques qui développent des produits sans le moindre respect des vies humaines.

Il s'agit des firmes Boehringer Ingelheim (pour le tipranavir), Gilead (le ténofovir), Roche (le T-20) et Agouron (la capravirine). Chacun de ces antirétroviraux est désormais bien connu des représentants associatifs. A l'heure actuelle, ces produits paraissent prometteurs et puissants (cf. page 10). En association avec d'autres molécules, ils pourraient faire baisser la charge virale et renforcer le système immunitaire des malades. Ils constituent la seule alternative pour les personnes en impasse thérapeutique.

Mais voilà. **L'industrie se comporte de plus en plus d'une manière barbare.** Roche par exemple, qui développe un produit d'une nouvelle classe, le T-20, répond à peine à nos coups de fil. Boehringer-Ingelheim ne veut donner son produit, le tipranavir, qu'au compte-gouttes : quelques dizaines de traitements pour la fin... 2002.

Agouron se protège derrière le fait qu'il est un laboratoire américain pour justifier ses lenteurs face à la demande européenne. Enfin Gilead, une autre petite structure américaine, s'embourbe dans sa bêtise commerciale qui conduit presque tous ses produits à être jetés à la poubelle parce que ce laboratoire ne sait pas les développer.

Face à cette situation, nous avons crié sur tous les toits. Les médias se moquent du sujet. L'ANRS est incapable de faire pression sur l'industrie pour obtenir quelques lots de traitement pour organiser ses essais de sauvetage, nommés "Puzzle" à juste titre (cf. page 4). Le ministère de la Santé devait intervenir, mais Dominique Gillot n'est même pas au courant des dossiers. Que devons-nous faire ? **Il semble que le temps de l'action soit à nouveau arrivé.** Récemment, Aides a présenté au laboratoire Gilead 10.000 pétitions qui demandaient l'accès à leur produit vedette. La même association appelle ses membres et sympathisants à écrire directement aux laboratoires. C'est bien. A nous maintenant de descendre dans la rue.

[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	PUZZLE	ESPRIT	ETUDE DE CARR				
NAÏFS	NON	NON	INDIFFÉRENT				
PRÉ-TRAITÉS	OUI	OUI	INDIFFÉRENT				
CHARGE VIRALE	>30 000	INDIFFÉRENTE	INDIFFÉRENT				
NOMBRE DE CD4	<300	>300	INDIFFÉRENT				
INFECTIONS OPPORTUNISTES	INDIFFÉRENT		INDIFFÉRENT				
BÉNÉFICE DIRECT	OUI	OUI	OUI				

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.

► internet

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

Retrouvez en ligne Protocoles, Action la lettre mensuelle d'Act Up-Paris, mais aussi les communiqués de presse, les infos médicales et sociales, les rendez-vous de l'association.

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

► pif, page des idées folles

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

La pif est ouverte à tous et à toutes.

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

A Paris, elles ont lieu tous les deux mois depuis deux ans et abordent autant les maladies opportunistes que les traitements antirétroviraux, la nutrition, les essais cliniques, les comptes rendus des principales conférences scientifiques, les droits sociaux etc. Chaque RéPI donne lieu à la publication d'un dossier complet et d'un compte-rendu adressés 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

Dans cette collection, Act Up-Paris a publié un **glossaire** actualisé en juin 2000. Il a 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 cette publication 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.

**Directrice
de la publication**
Emmanuelle Cosse

**Rédactrice
en chef**
Véronique Collard

Design
Bleu Cobalt

Maquette
Sylvère Beltrando
Didier Billon

**Ont participé
à ce numéro**
Stéphane Ginouillac
Didier Lestrade
Hugues Fischer
Alice Meier
Maryvonne Molina
Gérald Sanchez
Claire Vannier
Younès Mezziane
Jean Cazentre
Christophe Le Drean

Iconographie
Claire Vannier
Sylvain Coudret

Imprimerie
Autographe/Paris

réunion publique d'information

► la 31^{ème} RéPI
d'Act Up-Paris
aura pour thème :

**ressources et logement
le mercredi 22 novembre
de 19H00 à 22H00
au Centre Wallonie Bruxelles.**

repères

► essais, les lieux

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

01 49 29 44 87,

les lundi et vendredi de 15h00 à 18h00.

► réfléchir

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

► adhésion au traitement

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

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

► bilans

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

► résultats complets

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

vigilance

► au préalable

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

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

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

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

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

► frais, organisation

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

- **remboursements de frais de transport** (défraiement).

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

puzzle

[ANRS 104]

Etude de phase III évaluant une thérapie de sauvetage (ABT-378/r et amprénavir, avec ou sans ritonavir) chez des personnes en situation d'échecs multiples.

► à qui s'adresse cet essai ?

A des patients en échec thérapeutique ayant reçu au moins deux antiprotéases et un non-nucléosidique et dont le traitement n'a pas été modifié depuis 3 mois.

► commentaire

L'essai Puzzle I concerne des patients en échec thérapeutique multiple pour lesquels il faut trouver d'urgence des alternatives de traitement. Celles-ci doivent comprendre **au moins deux nouvelles molécules** car l'introduction d'un seul nouveau médicament dans un traitement de sauvetage ne suffit pas pour obtenir une diminution réelle de la charge virale. Puzzle propose deux nouvelles antiprotéases, ABT-378/r et amprénavir, dont on ne connaît pas encore parfaitement la toxicité, la tolérance et les interactions pharmacologiques du fait de leur développement récent. Celles-ci seront étudiées lors de cet essai, d'abord pour chaque molécule seule puis en association.

C'est le premier essai de ce type mis en place par l'ANRS. D'autres seront possibles dès que les laboratoires accepteront de mettre leurs nouvelles molécules à disposition des patients en situation d'échec thérapeutique grave.

► quel est l'objectif de l'essai ?

- **Comparer l'efficacité virologique et la tolérance à 6 mois de deux stratégies** de traitement, associant ABT-378/r, amprénavir (APV) et un ou deux analogues nucléosidiques, selon qu'on ajoute ou non une mini-dose de ritonavir (RTV, 200mg).

- **Evaluer l'ajout du ritonavir** à 2 semaines de traitement sur la pharmacocinétique et la charge virale puis à 6 mois sur l'évolution des CD4, la survenue d'effets indé-

sirables, l'évolution du cholestérol et des triglycérides, les concentrations plasmatiques résiduelles des antiprotéases, la sensibilité du VIH aux antirétroviraux et la progression clinique de la maladie.

► quels sont les critères pour y entrer ?

CD4 < 300/mm³, charge virale > 30 000 copies/ml.

► comment se déroule l'essai ?

Les patients seront répartis en 4 groupes de 25. **Ils recevront d'abord pendant deux semaines une seule des deux nouvelles molécules**, ABT ou APV, associée ou non à du ritonavir. Durant cette période, les analogues nucléosidiques seront ceux du traitement antérieur. Au bout de ces 15 jours, **tous les participants recevront les deux nouvelles molécules**, associées ou non à du ritonavir. A cette occasion, **les nucléosidiques seront adaptés en fonction d'un test génotypique** réalisé à l'inclusion.

Une étude pharmacocinétique et virologique sera réalisée dans chacun des groupes **sur les 10 premiers patients inclus**. Celle-ci permettra d'ajuster les posologies proposées pour la suite des inclusions. Des examens sont prévus à 4 semaines, à 6 semaines puis toutes les 4 semaines. Les résultats des dosages plasmatiques seront connus des patients et des médecins en temps réel.

► quels sont les traitements proposés ?

Groupe I :

ABT-378/r + INTI antérieurs
puis ABT-378/r + APV + INTI selon génotype.

Groupe II :

APV + RTV 200mg + INTI antérieurs
puis APV + ABT-378/r + INTI selon génotype.

Groupe III :

ABT-378/r + RTV 200mg + INTI antérieurs
puis ABT-378/r + RTV 200mg + APV + INTI selon génotype.

Groupe IV :

APV + RTV 400mg + INTI antérieurs
puis APV + RTV 200mg + ABT-378/r + INTI selon génotype.

► quels sont les critères d'évaluation ?

Charge virale à 26 semaines pour l'efficacité virologique et nombre d'arrêts de traitement pour la tolérance.

► combien de temps dure l'essai ?

La participation est de 6 mois.

qui contacter ?

► investigateur principal

D^R Gilles Raguin
Hôpital de la Croix Saint Simon
125 rue d'Avron
75960 Paris cedex 20

01 44 64 16 00

01 49 29 44 87

LA LIGNE D'INFORMATION D'ACT UP-PARIS SUR LES ESSAIS CLINIQUES
LES LUNDI ET VENDREDI DE 15H00 A 18H00

esprit

[ANRS 101]

Etude internationale randomisée, ouverte, de phase III de l'interleukine-2 recombinante (IL-2 ou Proleukin®) administrée par voie sous-cutanée.

► à qui s'adresse cet essai ?

A 4000 patients ayant plus de 300 CD4/mm³, dont 200 en France répartis sur 27 centres.

► commentaire

Cet essai s'inscrit dans le cadre d'une recherche très active sur l'immunothérapie. Mais Esprit est un protocole très contraignant. **Il expose ses patients à des effets secondaires très lourds** (administration de 7,5 millions d'unités d'IL-2 à chaque injection, alors que la dose standard en France est de 4,5 millions), **sans pour autant garantir un bénéfice** (aucune attention n'est portée au contrôle de la charge virale, alors que l'efficacité de l'IL-2 en dépend). Sur le plan éthique, cet essai ne garantit pas un traitement antirétroviral associé optimal dans tous les pays. Cette étude est longue (6 ans) et tarde à se mettre en place : **elle risque de devenir rapidement obsolète** dans un contexte où la recherche sur l'immunothérapie est très active. C'est pourquoi l'objectif de 4000 inclusions ne sera sans doute pas atteint. De plus, de nombreux patients risquent de quitter l'essai à cause des effets secondaires ou pour participer à des stratégies d'immunothérapie plus pertinentes. Ces risques cumulés peuvent conduire à invalider les résultats. **En conclusion, ce protocole est peu pertinent, sans garantie de résultats interprétables et coûte une fortune au niveau international (46 millions de \$). Pour toutes ces raisons, le groupe inter-associatif TRT-5 dénonce cet essai.**

► quel est l'objectif de cet essai ?

Les trois principaux objectifs sont d'évaluer l'augmentation du nombre de CD4 induite par l'IL-2, d'évaluer si cette augmentation est associée à une diminution du risque de progression clinique à long terme, et enfin d'évaluer la tolérance à long terme de cures d'IL-2 répétées.

► quels sont les critères pour y entrer ?

Avoir plus de 300 CD4/mm³ et un traitement antirétroviral non modifié depuis au moins trois mois.

► quels sont les critères d'exclusion ?

Principalement : traitement préalable par l'IL-2, maladie nécessitant une chimiothérapie, antécédents d'événements cliniques définissant le sida, grossesse, allaitement.

► comment se déroule l'essai ?

Les patients seront répartis dans deux groupes, avec ou sans IL-2.

Traitements proposés : pour les patients inclus dans le groupe sans IL-2, les traitements sont inchangés. **Les patients inclus dans l'autre bras recevront en plus de leur traitement ARV initial trois cures d'IL-2 sous-cutanée (7,5 millions d'unités deux fois par jour durant 5 jours), toutes les 8 semaines pendant 6 mois.** Après ces trois cures initiales, le médecin décidera de l'opportunité de continuer les cures. Suivi : mesure des CD4, de la charge virale et examen clinique tous les 4 mois. Un prélèvement de 30 à 50 ml de sang sera réalisé. Les patients inclus dans le bras IL-2 auront des examens supplémentaires à chaque cure.

► quels sont les effets indésirables de l'IL-2 ?

Les plus fréquents : syndrome pseudo-grippal, éruptions cutanées, maux de tête, nausées, vomissements, fatigue, insomnie, etc. Moins fréquemment, hypotension artérielle, douleurs abdominales, toux, troubles de la vue, dépression, baisse des globules blancs, des globules rouges et des plaquettes. Certains effets secondaires ont pu être fatals dans de rares cas ou entraîner une invalidité permanente.

► quelle est la durée de l'essai ?

Le suivi moyen sera de 4 à 6 ans.

qui contacter ?

► investigateur principal

P^R Laurence Weiss

**Hôpital Européen Georges Pompidou
75015 Paris**

01 56 09 32 99

01 49 29 44 87

LA LIGNE D'INFORMATION D'ACT UP-PARIS SUR LES ESSAIS CLINIQUES
LES LUNDI ET VENDREDI DE 15H00 À 18H00

étude de Carr [ANRS EP 017]

Etude internationale destinée à établir les critères qui permettront un diagnostic fiable et précis des lipodystrophies.

► à qui s'adresse cette étude ?

A des personnes séropositives, atteintes ou non de lipodystrophies.

► commentaire

La participation à cette étude permet de bénéficier d'un **bilan clinique, biologique et scannographique complet**. Les résultats seront communiqués au médecin traitant, qui pourra proposer une surveillance et des traitements en cas de besoin.

► quel est l'objectif de l'étude ?

Depuis plusieurs années, les personnes infectées par le VIH et traitées par antirétroviraux présentent des modifications de la répartition des graisses corporelles. Cela se traduit par une modification du tissu graisseux au niveau du cou, des bras, des jambes, de l'abdomen et des seins. Ces signes s'accompagnent dans beaucoup de cas d'une élévation du cholestérol et des triglycérides dans le sang et parfois d'un diabète ou d'une intolérance au glucose. **Bien que ces signes soient minutieusement décrits, il n'existe pas aujourd'hui de définition précise de ce que l'on appelle "lipodystrophies"**. Ceci introduit une incohérence dans les programmes de recherche sur leurs causes, leurs traitements et le suivi des patients.

L'étude vise à comparer des personnes atteintes de lipodystrophies à d'autres qui ne présentent pas ces symptômes. On espère que les informations recueillies permettront d'améliorer la prise en charge des patients dans un avenir proche.

► comment se déroule l'étude ?

Cette étude recrutera au minimum 400 patients atteints de lipodystrophie et 400 personnes témoins, tous VIH+. En France, 120 à 150 volontaires seront inclus dans 6 centres. Dans le cadre de l'étude, il est prévu 1 à 2 visites en 2 semaines afin de recueillir des données à partir de :

- un questionnaire à compléter sur les changements corporels apparus depuis la découverte de la séropositivité et depuis le début du traitement,
- un historique des traitements antérieurs,
- un recueil des antécédents personnels (histoire de la maladie à VIH, hépatites, traitements en cours) et familiaux,
- un examen clinique complet (tension artérielle, taille, poids, tour de taille et de hanches),
- un bilan sanguin, à jeun depuis au moins 10 heures,
- une tomodensitométrie abdominale (SCANNER),
- et une absorptiométrie biphotonique (DEXA).

Le SCANNER permet de mesurer la densité de graisse au niveau abdominal. Le DEXA (Dual-Energy X-ray Absorptiometry) permet d'étudier la répartition des graisses et de mesurer la densité osseuse de l'ensemble du corps. Ces deux examens radiologiques exposent à des quantités faibles de rayons X et sont à risque négligeable.

qui contacter ?

► **investigateur principal**

D^r Patrick Mercié
Hôpital Haut Lévêque
5 rue de Magellan
33604 Pessac

05 56 55 64 83

01 49 29 44 87

LA LIGNE D'INFORMATION D'ACT UP-PARIS SUR LES ESSAIS CLINIQUES
LES LUNDI ET VENDREDI DE 15H00 A 18H00

et toujours...

► initio [ANRS 089]

Cet essai thérapeutique international compare l'efficacité et la tolérance de plusieurs stratégies thérapeutiques destinées à des personnes naïves de tout traitement. Chacune de ces stratégies propose un traitement de première intention assorti d'un traitement de relais en cas d'échec (cf. Protocoles n° 8 et 12).

Les participants sont répartis dans trois bras.

Bras 1 : ddl + d4T + efavirenz suivi de AZT + 3TC + abacavir + nelfinavir en relais.

Bras 2 : ddl + d4T + nelfinavir suivi de AZT + 3TC + abacavir + efavirenz

Bras 3 : ddl + d4T + nelfinavir + efavirenz suivi de AZT + 3TC + abacavir + ritonavir + saquinavir.

Le traitement de relais est prescrit en cas d'échec du traitement de première intention suivi pendant 6 mois au moins. L'échec a été défini en début d'essai dans chaque centre par un seuil de charge virale choisi parmi les quatre suivants : au-delà de 50, de 500, de 2 500 ou de 10 000 copies/ml.

En France, le recrutement s'est effectué de façon dynamique depuis octobre 1999 : un an après, l'essai a inclus 205 personnes, réparties dans 44 centres sur tout le territoire. En revanche, le recrutement international s'effectue plus lentement puisqu'on ne compte que 536 inclusions sur les 1200 prévues. Pour terminer plus rapidement le recrutement, le protocole vient d'être amendé sur deux points : **le nombre d'inclusions en France passe de 200 à 300 environ et la période de recrutement est prolongée jusqu'au 31 décembre 2000**, voire plus encore selon les besoins des sous-études immunologiques. L'investigateur principal de cet essai est le Professeur Pierre-Marie Girard. Vous pouvez le contacter à l'Hôpital Rothschild au 01 40 19 30 24.

► lymphomes

Après avoir détaillé le suivi des lymphomes dans Protocoles n° 15, **nous revenons sur deux essais cliniques visant à évaluer de nouvelles combinaisons dans le traitement de cette infection opportuniste. Chacun d'eux associe une molécule nouvelle et une chimiothérapie classique.**

Le premier (**essai ANRS 076**, cf. Protocoles n° 2) est à présent terminé. Il a inclus 7 personnes, dont une femme. Il s'agissait d'évaluer l'association d'une chimiothérapie avec un anticorps monoclonal anti-IL6, chez des personnes ayant peu de CD4. Cette combinaison a été bien tolérée : l'addition de l'anticorps ne semble donc pas augmenter la toxicité de la chimiothérapie. **En revanche, l'essai n'a pas permis de conclure à l'efficacité de cette combinaison** et ses investigateurs n'envisagent pas de poursuivre dans cette voie.

Le second essai (**essai ANRS 085 - Rituximab**, cf. Protocoles n° 7) associe une chimiothérapie à un produit qui a déjà son AMM aux Etats-Unis dans l'indication lymphomes chez les personnes séronégatives, le rituximab. L'efficacité de cette combinaison est donc déjà connue et l'essai cherche à évaluer sa tolérance auprès de personnes immunodéprimées. On ne dispose donc pour l'instant d'aucun résultat définitif mais **les premières inclusions semblent prometteuses**. L'essai a inclus pour l'instant 43 personnes réparties sur plusieurs centres, dont 3 femmes, et peut accueillir jusqu'à 60 patients. Les personnes souhaitant y participer doivent contacter le service du Pr. François Boué à l'Hôpital Antoine Bécclère (01 45 37 49 55).

► essais

d'immunothérapie

Restimur, Novimur et Vaccimur sont trois essais d'immunothérapie mis au point par l'équipe du Dr Xavier de la Tribonnière à Lille. Ils sont commentés dans le numéro 14 de Protocoles. Ces essais proposaient **un immunomodulateur de synthèse, le Murabutide**, à diverses populations. Restimur s'adressait à des personnes dont la réponse immunologique était incomplète sous trithérapie, Novimur étudiait la possibilité de différer la mise sous traitement antirétroviral chez des personnes naïves de traitement grâce au produit proposé, Vaccimur devait évaluer l'usage du Murabutide comme adjuvant de la vaccination contre l'hépatite B chez des personnes infectées par le VIH. **Les deux premiers essais sont sur le point de se terminer**. Les résultats seront bientôt disponibles. **Le troisième essai, Vaccimur, est quant à lui reporté à une date ultérieure**. Il a connu des difficultés de mise en place et de financement qui ont conduit les investigateurs à le reporter à l'année prochaine. Par ailleurs, le recrutement s'avère difficile car cet essai s'adresse aux rares personnes infectées par le VIH qui n'ont jamais été vaccinées contre l'hépatite B et qui souhaitent le devenir.

nous contacter

► la permanence téléphonique d'Act Up-Paris sur les essais cliniques et les traitements se tient les lundi et vendredi de 15h à 18h.

01 49 29 44 87

8 et toujours...

► essais VHC

L'essai CORIST (ANRS HC W001, cf. Protocoles n°11) cherchait à mieux connaître les interactions entre la Ribavirine et l'AZT ou la d4T chez des patients co-infectés par le VIH et le VHC. Pour ce faire, il compare un bras où l'on associe des traitements anti-VIH et anti-VHC à un bras témoin où le traitement anti-VIH est seul.

A cause de difficultés de recrutement, cet essai a pris beaucoup de retard. Il a donc été décidé de diviser par deux le nombre de patients prévus. L'objectif n'est plus que de 15 patients dans chaque bras. A l'heure actuelle, cet objectif n'est toujours pas atteint et les inclusions se poursuivent en novembre. La difficulté de recrutement s'explique en partie par la mise au point du PEG Interféron : cette nouvelle formulation diminue la pertinence de l'essai CORIST, qui utilise l'interféron classique. Le Dr. Salmon-Ceron, investigateur de l'essai à l'Hôpital Cochin, espère présenter des résultats en mars 2001.

La cohorte TRIVIR de l'ANRS (cf. Protocoles n° 9) étudie les répercussions d'une trithérapie anti-VIH comprenant au moins une antiprotéase sur le virus de l'hépatite C chez des patients co-infectés. L'investigateur principal de cette cohorte est le Dr. Zylberberg, hépatologue à l'Hôpital Necker et spécialiste de la prise en charge des patients co-infectés. Les derniers patients ont été inclus en septembre 2000. Le Dr. Catherine Barennes de l'INSERM U330 à Bordeaux, chargée de la réalisation des analyses, nous a signalé qu'il y a encore une trentaine de biopsies à réaliser : cet essai a lui aussi pris beaucoup de retard, et la date de publication des résultats est encore inconnue.

Un problème flagrant de recrutement se pose dans ces deux essais comme dans beaucoup d'autres essais relatifs au VHC. **En imposant des critères d'inclusion draconiens, les protocoles s'adressent majoritairement à des personnes qui ont peut-être la possibilité d'attendre** et ainsi de s'épargner les redoutables effets secondaires des traitements proposés. Au contraire, les protocoles devraient être pensés de façon à répondre aussi aux situations d'urgence et permettre un accès compassionnel !

Aujourd'hui, les résultats se font attendre : les études traînent, faisant gonfler les budgets et mettant à mal la patience des personnes atteintes déjà très éprouvée par ailleurs. On a appris récemment les conditions très restrictives de l'AMM du PEG Interféron, qui le réservent encore une fois à 0,00068 % de la population VHC + en France. Nous reviendrons sur cette question dans le prochain numéro de Protocoles, quand les conclusions de la conférence de Dallas seront connues. Parallèlement, les efforts de recherche annoncés

par l'ANRS lors d'un récent symposium ne nous rassurent pas si les modalités d'inclusion sont toujours aussi soucieuses du principe de précaution, cantonnant ainsi la recherche à une population qui ne représente absolument pas la réalité de cette épidémie.

Pour cette raison, **Act Up-Paris a exigé de la DGS que soient révisées les conclusions de la conférence de consensus sur le VHC de 1999**, qui excluent des traitements les vieux, les jeunes, les toxicomanes, les alcooliques, les co-infectés VIH...

Ces conclusions servent encore de repère (de repaire ?) à bon nombre de praticiens, et leur permettent d'exclure allègrement tous les malades reconnus comme "problématiques". Comme si les hépatologues restaient sourds aux discours sur la précarité et les exclusions. Comme si 15 ans de lutte contre le sida n'avaient servis à rien.

► protub [ANRS 098]

L'essai PROTUB (ANRS 098) devait évaluer les interactions pharmacologiques entre rifabutine et nelfinavir chez les patients VIH+ infectés par Mycobacterium tuberculosis.

Il est annulé de façon définitive pour de multiples raisons. Le laboratoire Pharmacia - Upjohn s'est trouvé pendant une période dans l'incapacité de mettre le médicament antituberculeux à la disposition des investigateurs de l'essai. Par ailleurs, depuis l'élaboration du protocole, des données ont été recueillies sur les interactions des 2 médicaments étudiés dans PROTUB. De plus, il est désormais probable que le nelfinavir ne sera plus l'antiprotéase privilégiée en première intention. Enfin, si aujourd'hui des cliniciens sont amenés à prescrire de la rifabutine, ils peuvent le faire dans le cadre d'une ATU nominative et demander systématiquement des dosages plasmatiques pour équilibrer les doses de l'antiprotéase associée. **L'essai a donc perdu de sa pertinence et n'aura pas lieu.**

► erratum

Le protocole Vizyr présenté dans Protocoles n°15 n'est pas un essai ANRS.

non-assistance à la procréation

La situation de l'assistance médicale à la procréation telle que nous l'avons décrite il y a plus d'un mois (cf. Protocoles n° 15) n'a toujours pas bougé d'un iota. Les couples sérodifférents qui désirent avoir un enfant restent confrontés à la même impasse.

► une possibilité de prise en charge ?

Dans l'immédiat, ces couples n'ont pas d'autre choix que de se rendre à l'étranger pour bénéficier de l'assistance médicale à la procréation. Il existe cependant une possibilité pour que cela ne soit pas entièrement à leurs frais. En effet, **lorsqu'on doit se rendre à l'étranger pour des soins qui ne sont pas disponibles en France et dont la validité médicale est démontrée, il est possible de bénéficier d'une prise en charge par la Sécurité Sociale française** si le dossier est accepté. Pour ce faire, vous devez adresser au médecin conseil de la CPAM une demande de formulaire E 112 (soins à l'étranger) avec un certificat du médecin traitant précisant la pathologie (homme ou/et femme séropositive), le type de soins qui doit être réalisé et les motifs médicaux qui nécessitent l'exécution de ces soins à l'étranger. Afin d'éviter tout refus de la CPAM dû à leur ignorance de ce dossier, nous vous conseillons de leur adresser également un bref rappel de la situation, par exemple en vous aidant de la présentation faite dans le précédent numéro de Protocoles.

► inertie des pouvoirs publics

Cependant cette solution aléatoire et coûteuse ne peut nous satisfaire. Malgré les demandes répétées que nous avons adressées aux pouvoirs publics, malgré les pressions exercées par d'autres associations telles que Aides et Actions Traitements, malgré les demandes de financements supplémentaires adressées par les équipes médicales en charge des protocoles en cours, qui ont toutes été refusées, **il n'y a eu aucun engagement satisfaisant de la part des pouvoirs publics**. Les seules réponses que nous avons obtenues sont de vagues promesses émises par Christos Chouaid, conseiller de Dominique Gillot, ainsi que la réponse faite par celle-ci aux Assises de l'association Aides suite à l'interpellation de son président :

“Comme vous le savez, je suis consciente des importantes difficultés que rencontrent actuellement les couples séropositifs ou sérodifférents confrontés à leur légitime désir d'enfant. Nous attendons l'avis définitif du Conseil national d'éthique, qui ne saurait tarder, mais, dès à présent, j'ai demandé à mes services de soutenir les équipes pouvant prendre en charge ces couples dans un

cadre permettant les conditions maximales de sécurité. J'ai demandé à la DGS de mettre en place un groupe de travail pour modifier l'arrêté du 12 janvier 1999 et permettre l'agrément de nouvelles équipes. Cela permettra une prise en charge de ces couples selon le droit commun”.

Cette déclaration ne suffira pas à mettre un terme à une situation qui a trop duré. De plus en plus de couples nous font part de leur désarroi et de leur colère. Nous avons appris qu'un cas de contamination était survenu au sein d'un couple qui avait décidé d'avoir des rapports non protégés. **Combien de contaminations faudra-t-il encore avant que les pouvoirs publics se décident à agir ?** Cette inertie est inacceptable. Il nous faut rappeler à Dominique Gillot ses engagements pour qu'enfin la situation soit modifiée. Pour cela, vous pouvez adresser vos revendications concernant la modification de l'arrêté du 12 janvier 1999 et la mise en place d'un agrément spécifique pour les couples sérodifférents à :

- Dominique Gillot, Secrétaire d'Etat à la santé, Ministère des Affaires sociales, 8 avenue de Ségur, 75320 Paris 07 SP

- Christos Chouaid, conseiller de Dominique Gillot, Ministère des Affaires sociales, 8 avenue de Ségur, 75320 Paris 07 SP

- DGS, Ministère des Affaires sociales, 8 avenue de Ségur, 75320 Paris 07 SP



échappement et “nouvelles” molécules

Quelles options pour les malades en échappement qui ont déjà pris toutes les molécules sur le marché ?

Attendre. Les firmes Boehringer Ingelheim (pour le tipranavir), Gilead (le ténofovir ou PMPA), Roche (le T-20) et Agouron (la capravirine) ont décidé de développer leurs produits à leur vitesse, c'est-à-dire lentement. Pour mieux comprendre pourquoi Act Up exige de toute urgence ces quatre molécules indispensables aux personnes en impasse thérapeutique, nous vous les présentons ici.

► tipranavir

Le tipranavir est une nouvelle antiprotéase. Elle possède **une structure chimique différente qui pourrait être active sur les virus résistants aux antiprotéases actuelles**. En association avec le ritonavir (Norvir®), il suffira de deux prises par jour, ce qui est appréciable pour les malades qui ingurgitent beaucoup de pilules. Pour l'instant, le tipranavir a été bien toléré dans des essais menés sur une centaine de patients. Bientôt, les résultats des essais de phase II seront connus et Boehringer devrait s'engager, selon toute logique, à mettre son produit à disposition dans le cadre d'une ATU nominative. **Mais le laboratoire ne veut rien entendre : pas avant 2002 !**

► ténofovir

Le ténofovir (ou PMPA) fabriqué par Gilead est voisin du Prévion® (adéfovir). Ces médicaments appartiennent à **une nouvelle famille d'anti-VIH, les nucléotides**. Ceux-ci sont proches des nucléosides mais sont utilisables de façon plus directe par l'organisme. C'est précisément cette différence qui les rend intéressants dans le cadre de thérapies de sauvetage. En particulier, le ténofovir semble efficace sur des virus résistants aux nucléosides. Autre avantage, il ne semble pas présenter de risque pour les reins, du moins à court terme, contrairement au Prévion®. Il se prend une fois par jour, ce qui est de nouveau très intéressant pour les personnes lourdement pré-traitées. Un accès restreint a été ouvert depuis novembre 99 aux Etats-Unis. **Et en France ? Rien n'est prévu avant le début 2001.**

► T-20

Le T-20 de Roche appartient à une toute nouvelle famille d'anti-VIH, les inhibiteurs de fusion, qui bloquent l'entrée du virus dans les CD4. Son mode d'action lui permettrait d'être actif sur les VIH résistants à tous les médicaments actuels. Selon les premières études, c'est un produit aussi puissant que les antiprotéases. Il semble bien toléré. Mais **il doit être administré en injections sous-cutanées** deux fois par jour (injections de 100 mg). Les patients peuvent facilement apprendre à effectuer eux-mêmes ces injections comme les diabétiques le font avec l'insuline. Que nous dit Roche ? **Que rien n'est prévu avant fin 2001, voire 2002 !**

► capravirine

De même, **la Capravirine d'Agouron ne devrait pas arriver en France avant la fin 2001**. C'est une antiprotéase qui nécessite pour l'instant deux prises quotidiennes, mais les études se dirigent vers une prise unique. Comme les autres IP qui ont le vent en poupe, elle sera sûrement utilisée en association avec le ritonavir. Lors d'une récente réunion avec le laboratoire Agouron, le groupe TRT-5 a insisté sur l'importance de l'arrivée rapide de cette molécule en France à travers une ATU nominative et l'intégration dans un essai Puzzle à l'ANRS.

Nous attendons et réclamons ces “nouvelles” molécules depuis plus d'un an. Leur nouveauté est donc toute relative. Et les datas s'accumulent sans aucun accès compassionnel.



new fill

état des lieux





new fill interview de Patrick Amard

Depuis quelques années, les lipodystrophies marquent le corps des personnes atteintes. La plus stigmatisante de ces modifications corporelles est sans doute la lipoatrophie du visage. Or il existe une technique de comblement qui permet de masquer la perte des graisses au niveau des joues à l'aide d'un produit appelé New Fill. Patrick Amard, dermatologue et président de l'association ARME, répond à nos questions sur cette technique encore peu pratiquée.

► quels sont les caractères techniques du New Fill ?

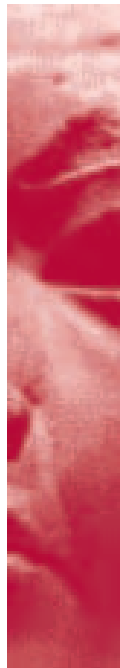
Le New Fill est constitué de **microsphères d'acide polylactique** qui se présentent sous forme de poudre déshydratée. Reconstitué au moment des injections avec de l'eau stérile, ce produit forme un hydrogel. L'acide polylactique est utilisé depuis trente ans en médecine et en chirurgie un peu partout dans le monde. Aux USA, par exemple, plus de 200 brevets ont été déposés sur cette molécule. A l'origine, elle appartient à la firme Johnson & Johnson, mais pour d'autres indications. Aujourd'hui, **pour la première fois, l'acide polylactique peut**

être utilisé en chirurgie esthétique. Jusqu'à présent il y avait deux types d'indications : chirurgicale (pour les fils de suture résorbables) et en régénération de l'os ou des tissus (sous forme de prothèses orthopédiques résorbables).

En chirurgie, l'acide polylactique est utilisé actuellement comme vecteur de médicament. Il est accroché à un produit actif ; une fois injecté, il se résorbe et permet la libération progressive de ce produit. Mais ce n'est pas un produit actif en soi, ce n'est pas un médicament mais un moyen de transport/support en vue d'une libération programmée d'un autre médicament.

L'intérêt de l'acide polylactique — fabriqué par le laboratoire Boiron — est qu'un processus de fabrication particulier permet d'obtenir des micro-particules parfaitement rondes qui font entre 40 et 60 microns et qui, une fois injectées dans le derme de la peau, provoquent une réaction de collagénose. **La collagénose consiste en une augmentation du nombre de fibres de collagène (principal constituant du derme qui donne son élasticité et sa souplesse à la peau) et de leur taille.**

Ce produit n'aurait pas eu d'homologation du GEMED français (équivalent de l'AFSSAPS pour le matériel médical) s'il n'avait pas été résorbable. La particularité de l'acide polylactique est que sa durée de vie varie en fonction de son poids moléculaire ; plus son poids est élevé plus la durée de vie est longue, plus il est faible plus la durée de vie



est courte. La durée de vie est programmable à l'avance. Le laboratoire Boiron pour son brevet a choisi **une durée de vie de trois ans**. C'est un choix stratégique : ce n'est ni trop long, ni trop court par rapport aux autres produits résorbables qui ont en général une durée de vie de quelques semaines à quelques mois.

► quelle est la différence avec le silicone ?

Il existe deux catégories de produits injectables dans la peau : **les résorbables et les non résorbables**. Parmi les produits résorbables, le collagène et l'acide dialoronique sont les plus utilisés. Ils ont la particularité d'être en général bien supportés. Ils ne permettent pas de faire du volume, mais juste de combler les petites rides et ridules. Ce sont des traitements d'appoint, donc plus on les utilise tard plus l'intervention doit être répétée car les tissus digèrent rapidement ces produits. En revanche, une fois le produit injecté, on est sûr qu'il n'y aura pas de traces dans les tissus, ce qui est un gage de sécurité. Le problème est que l'effet ne dure pas et qu'on ne peut faire que de petites choses ; ces produits ne sont donc pas indiqués pour faire de la chirurgie réparatrice.

Dans les produits non résorbables, certains sont **strictement interdits pas la législation mais sont malheureusement encore utilisés en Europe : il s'agit des huiles de silicone**. Elles sont utilisées parce qu'elles sont très peu chères. Mais une fois dans les tissus, elles sont là pour la vie et peuvent entraîner des réactions de fibrose, c'est-à-dire l'épaississement des tissus de façon anarchique. Plus les séances se multiplient, plus les risques de granulomes inflammatoires sont importants. Ce sont des monticules violacés qui se voient à l'œil nu, qui sont douloureux et qui sont le signe d'une inflammation des tissus. De plus, ces huiles de silicone peuvent glisser sans qu'on puisse y remédier. Par exemple, on peut en injecter près de la pommette et deux ans après la retrouver près de la mâchoire.

Il existe cependant d'autres produits : les méthacrylates. Ce sont des produits synthétiques qui ne se résorbent pas non plus et peuvent aussi entraîner des fibroses, mais de façon un peu moins grave et plus tardive : le fibrose peut survenir 5 à 10 ans après les injections. Les méthacrylates n'ont pas non plus d'autorisation française, mais comme l'Europe les tolèrent elles continuent d'être utilisées.

Pour en revenir à l'acide polylactique, il s'agit un produit résorbable qui se comporte comme un non résorbable du point de vue de la durée d'action, car trois ans constitue une longue période pour un produit résorbable. Le mode d'action est une **augmentation des fibres de collagène avec une stabilisation dans le temps**. En effet, plus les particules diminuent, plus le processus s'estompe jusqu'à son arrêt total. Pour cette

raison, il faut faire une séance de rappel pour les zones très mouvantes, telles les rides d'expression.

Pour ce qui concerne les lipoatrophies, on se trouve dans un mécanisme de fonte accélérée des graisses assez proche du vieillissement spontané de la peau. Ce qui est particulier, c'est la zone la plus touchée : **la boule de Bichat**. Située dans la partie centrale de la joue, la boule de Bichat a presque la taille d'une petite mandarine. Elle permet le glissement des muscles du visage et lui donne son aspect harmonieux. Les tempes sont également touchées car cette boule de Bichat a des extensions à travers les muscles du visage : elle peut s'étendre dans la région de la tempe et au niveau de la pommette. On peut voir aussi une fonte de la graisse au niveau de l'œil. Ces visages sont très stéréotypés. Mais il ne s'agit pas là de fonte des muscles, comme ce fut le cas il y a dix ans dans l'épidémie à VIH, mais bien de fonte des graisses. Ces pertes de graisse font partie d'un phénomène plus large appelé lipodystrophie, qui se manifeste par une mauvaise répartition des graisses : accumulation de graisses intra-abdominales voire accumulation sous-cutanée comme la bosse de bison, et disparition de la masse grasseuse à la racine des membres, au niveau des fesses et à la zone d'appui plantaire.

► ces effets sont-ils dus aux médicaments utilisés dans l'infection à VIH ?

Les résultats du deuxième atelier de pratique, qui s'est tenu à Toronto et réunissait plus de trois cents spécialistes de cette pathologie, ont permis de lister les différents facteurs qui entrent en ligne de compte. Il faut citer l'ancienneté de l'infection ainsi que les niveaux de charge virale et de CD4, et surtout les effets de deux classes de médicaments : les inhibiteurs de la transcriptase inverse et les inhibiteurs de protéase. Pour la lipoatrophie, c'est surtout la première classe de médicament qui est en cause et plus particulièrement **la d4T (Zérit®)**. **Cette molécule est responsable de l'apoptose, c'est-à-dire de la mort des adipocytes**. Aujourd'hui, on attend des chercheurs qu'ils nous disent si ces pertes d'adipocytes sont réversibles ou non. Pour l'instant personne ne le sait.

L'étude que nous avons présentée avec M.Saint Marc et M.Katz à Lyon portait sur 33 patients : il semblerait qu'une certaine réversibilité soit possible pour les patients qui ont pu arrêter la d4T plus tôt que les autres, mais nous n'avons pas de données suffisamment sûres pour nous avancer. Il faut savoir que **la peau se compose de trois feuillets : l'épiderme (la première couche) puis le derme qui contient les fibres de collagène et varie de 1 à 4 millimètres, et enfin la couche grasseuse, intercalée entre le derme et le muscle, qui peut aller jusqu'à 12 ou 14 mm**. Chez certains patients

très lipoatrophisés, on a constaté l'existence de couches de graisse de moins de 2 millimètres. On a aussi constaté au cours des 6 mois d'étude que les patients qui sont restés sous d4T ont encore perdu de l'épaisseur. Certaines personnes ont noté une amélioration, mais il s'agit seulement de leur propre impression que nous n'avons pas pu recouper avec ces moyens techniques. En fait la technique de l'échographie permet une première évaluation, mais n'a pas été utilisée pour l'étude en question.

► **le new fill dans une indication esthétique a-t-il des effets secondaires ?**

Non, hormis **les effets secondaires normaux après toute injection avec une aiguille, c'est-à-dire des ecchymoses, de rares hématomes et parfois des œdèmes**. Ce sont les résultats sur 15.000 personnes. Cette bonne tolérance s'explique : l'acide polylactique, quand il s'hydrolyse dans le derme, se transforme en acide lactique. Or notre corps produit spontanément de l'acide lactique quand on fait un effort musculaire. Donc c'est une substance que l'organisme connaît car il la produit lui-même.

Nous avons essayé de standardiser le produit pour savoir quelle dose il fallait, dans quelle épaisseur de la peau il s'agissait de l'injecter et en combien de séances. Il est important d'utiliser la particularité de la molécule ; cette technique n'est pas un remplissage passif fait pendant deux ou trois séances grâce à l'hydrogel. C'est au contraire la réaction des tissus qui permet l'amélioration de la réparation du visage. Ceci explique que **ce n'est pas la quantité qui est le facteur déterminant mais la répétition de la stimulation** du derme, qui permettra progressivement d'avoir un résultat harmonieux. Quelqu'un qui voudrait gagner du temps en injectant en une séance la quantité totale du produit aurait un résultat très mauvais, car la plupart du produit serait perdu et comme pour un vaccin la stimulation ne serait pas maximum.

Pour ce qui est des délais entre les séances, il semblerait qu'il faille **attendre 15 jours à 3 semaines** pour que le tissu réagisse spontanément et que le processus physiologique du derme soit respecté. On ne cherche pas dans chaque séance à faire un sur-comblement, mais on essaye juste d'asperger les molécules dans le derme pour que celui-ci puisse réagir à la stimulation dans toute son étendue et dans tout son volume. Cela permet en outre une augmentation progressive sans que cela choque l'entourage.

L'évolution est très progressive. Enfin, quelle que soit la technique (acide polylactique ou injection de graisse), il est important de traiter les gens le plus tôt possible et de ne pas attendre qu'ils soient excessivement creux.

Pour ce qui est des quantités, nous avons stan-

dardisé les doses. J'estime qu'il faut à peu près **3 cm³ par joue** ce qui correspond à un flacon par joue s'il est bien injecté, par une technique qu'on appelle " traçante ". Il faut essayer de faire le minimum d'injections avec le maximum de particules. C'est ce qui fait la différence d'un praticien à l'autre. **Le produit est extrêmement difficile à injecter**, car il cristallise très vite et du coup il bouche les aiguilles : ça colle dans la seringue. Il faut plusieurs mois au praticien pour parvenir à une bonne technique. La grande difficulté tient donc au maniement et concerne le praticien. Suivant les zones, les plans sont plus ou moins profonds. Normalement, la notice du laboratoire prévoit 3 cm³ d'eau stérile. Je conseille de **mélanger le produit avec 2 cm³ d'eau stérile et 1 cm³. de xylokaïne à 2% sans adrénaline** qui est un anesthésiant local, car cela permet au patient de ne plus sentir les aiguilles. Pour les gens très sensibles, on peut utiliser un gel anesthésiant deux heures avant l'injection. La plupart du temps, il faut une dizaine d'injections par joue si c'est bien fait. Pour éviter les hématomes et les marques, il faut respecter la taille de l'aiguille prévue et ne pas en prendre de plus larges pour aller plus vite. L'intervention est pratiquée par un dermatologue ou un chirurgien. Actuellement il y a sans doute plus de chirurgiens plasticiens que de dermatologues qui utilisent le New Fill car cela leur permet de retarder certains liftings.

► **cette technique commence à être connue, a-t-on une idée des premiers résultats ?**

J'ai surtout des retours en tant que président de l'Association pour la Recherche Médicale Esthétique (ARME). Je reçois des appels de patients qui se plaignent, à Paris ou en province, parce que les tarifs sont prohibitifs ou parce que les techniques sont mal adaptées et aboutissent à des résultats moyens. Je rappelle que c'est une technique délicate pour le praticien. Il va être nécessaire dans les mois qui viennent de réunir des médecins prescripteurs, des infectiologues, des dermatologues et des chirurgiens intéressés par des séances de formation, sous l'égide de centres hospitaliers ou des CISIH régionaux. Sinon on risque de voir des niveaux de formation différents et des résultats très variables. On sait aussi que certains praticiens ne mettent pas les doses conseillées et du coup les patients n'ont pas les résultats escomptés.

► **combien coûte cette technique ?**

On est obligé de faire avec ce que propose le laboratoire, c'est-à-dire un kit qui contient 2 flacons, soit 6 cm³ pour la réalisation d'une séance au niveau des joues seulement. Sachant que le cm³ revient à environ 200 F, cela fait 1300 F : c'est dix fois moins cher que les autres produits

actuellement utilisés. A cela il faut ajouter les honoraires des praticiens qui représentent à peu près 700F, il faut donc compter 2 000 F par séance. Sachant qu'il faut environ 4 séances, le coût total peut atteindre 8 à 10 000F. Certains patients ont besoin de plus de séances. Puis il faut compter les séances pour maintenir le niveau de la couche de graisse, soit une séance tous les 12 à 18 mois.

► pouvez-vous nous parler de l'ARME (Association pour la Recherche Médicale Esthétique) ?

Il y a 8 mois l'association a eu **deux objectifs principaux : trouver des fonds pour former et informer des médecins et essayer d'initier des protocoles** avec Biotech (laboratoire qui commercialise le New Fill). Ça a donné naissance à l'essai Véga du Pr. Katlama. On a pensé d'emblée que **beaucoup de personnes n'auraient accès au produit que par l'intermédiaire des protocoles**. Il n'y a que 50 personnes pour l'essai de Mme Katlama mais c'est suffisant pour obtenir les résultats escomptés. Nous avons fait le choix d'inclure peu de personnes pour obtenir des résultats rapidement. Nous voulons présenter les résultats tant pour Mme Katlama que pour M.Saint-Marc dans le courant 2001 voir 2002. Pour les malades, on a obtenu une certaine quantité de kits mis à disposition de façon compassionnelle, mais on va bientôt avoir plus de produit disponible sans que les patients soient obligés d'intervenir. La négociation est actuellement en cours entre ARME et Biotech afin d'obtenir le kit au prix de gros pour les personnes infectées par le VIH. C'est tout ce qu'on pourra faire pour le moment. Au sein de l'association, on essaiera en attendant la réponse du laboratoire de renseigner les gens au mieux et de la façon la plus éthique possible.

On peut nous joindre par fax : 01.58.18.35.27, ou nous laisser un message sur le répondeur : 01.58.18.35.26.

On organisera bientôt deux permanences hebdomadaires.

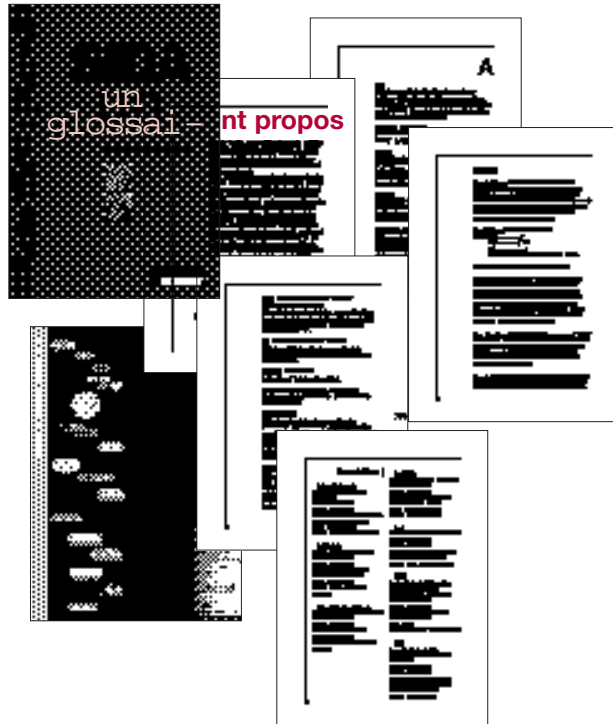
On peut aussi nous écrire au 12 rue tronchet, Paris 8^{ème}.

réparations

RéPI du 24 janvier 2001

Depuis trois ans, avec la généralisation de la prescription des trithérapies, l'espérance de vie des malades du sida s'est accrue parallèlement aux effets secondaires dus aux ARV. Parmi les problèmes liés aux traitements, les modifications corporelles (fonte des graisses et des tissus musculaires et/ou accumulation de graisse) sont les plus stigmatisantes. Chaque traitement ayant un profil différent, les malades se trouvent démunis face à ces difficultés. Pourtant, il existe des techniques pour corriger, "réparer", en partie quelques effets induits par les trithérapies. Cette RéPI aura pour objectif de faire le point sur les différentes techniques expérimentées actuellement pour corriger soit les effets secondaires dus aux ARV, soit les problèmes liés au VIH: techniques de comblement à l'aide du New fill (pour la fonte de graisse au niveau du visage); technique de liposuction (pour l'accumulation de graisse); efficacité de l'hormone de croissance pour combler les pertes musculaires; technique de procréation médicalement assistée pour les couples ayant un désir d'enfant.





Sida, un glossaire

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

Vous pouvez aussi nous consulter sur le Web : www.actupp.org

appellations

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

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

Traitement/dosage	Effets secondaires	Associations contre-indiquées et déconseillées	Recommandations
Inhibiteur analogue nucléosidique de la transcriptase inverse			
Retrovir® (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).
Videx® (ddl/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.
Hivid® (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.
Epivir® (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.
Zerit® (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. Zerit pourrait être impliqué dans l'apparition des lipoatrophies (perte de graisse sous-cutanée).
*Ziagen® 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. Ne jamais reprendre le traitement.
Inhibiteur non-nucléosidique de la transcriptase inverse			
Viramune® (nevirapine) Boehringer Ingelheim 200 mg /jour pendant 14 jours puis 200 mg deux fois/jour	Fièvres, éruption cutanée sévère (rash).	saquinavir, kétoconazole, ethnyl)-oestradiol, rifampicine.	vous ne devez pas prendre Viramune en cas d'insuffisance hépatique sévère.
*Rescriptor® (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).
Sustiva® (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, ethnyl-oestradiol, ritonavir.	à prendre au coucher. Si les effets secondaires sur le système nerveux se prolongent, parlez-en à votre médecin.
Inhibiteur de protéase			
Invirase® (saquinavir) Laboratoires Roche 1,800 mg/jour Fortovase® : 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.
Norvir® (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.
Crixivan® (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.
Viracept® (nelfinavir) Laboratoires Roche 750 mg trois fois/jour approuvé pour usage pédiatrique	diarrhées.	rifampicine, astémizole, cisapride, dihydroergotamine, ergotamine, terfénadine, ethnyl 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.

