

- 2 MEDIAS
- 3 REPERES
- 4 ESSAI
- DOSSIER
- 5 ES P-V
- 6 JOURNEE TRT5
- 11 RETOUR DE CANNES
- 14 PRODUITS DE COMPLEMENT
- ZOOM
- 17 AMP
- 19 TABLEAU
- 20 BREVES
- 22 GLOSSAIRE
- 24 LE NERF DE LA GUERRE

[édito]

A force de répéter la même chose, peut-être arriverons-nous à obtenir des laboratoires qu'ils nous écoutent enfin, qu'ils répondent à nos demandes, qu'ils adoptent un comportement plus éthique. Ainsi, concernant l'accès précoce aux nouvelles molécules pour les personnes en échappement : cela fait de longs mois que nous présentons les molécules qui devraient arriver sur le marché français. Ces molécules présentent une réelle chance de survie pour les personnes lourdement prétraitées et en échappement. Et pourtant. Les laboratoires nous montrent une fois de plus leur cynisme en ne mettant pas tout en œuvre pour permettre l'accès précoce à ces médicaments. Concernant le T20 d'abord. Cette molécule, produite par Roche, appartient à une nouvelle famille d'antirétroviraux, les inhibiteurs de fusion. Par cette nouveauté et son efficacité démontrées par les essais déjà réalisés et en cours, elle devient indispensable pour les personnes en échappement. Mais cet accès est retardé de mois en mois.

Alors qu'un accès compassionnel devait commencer en juin 2001, il est reporté au mois de septembre. Et il ne prendra plus la forme d'un accès compassionnel, mais d'un essai de phase III bis de tolérance, sans pour assurer une augmentation des places : seulement 25 personnes pourront y avoir accès, ce qui est scandaleusement peu.

Pour justifier ce retard, le laboratoire s'abrite une fois de plus derrière les difficultés de production, ce qui est inacceptable.

Pourquoi n'ont-ils pas réalisé les investissements nécessaires à une production suffisante plus tôt ? Pourquoi n'ont-ils pas anticipé la demande ? C'est parce que les laboratoires Roche ont décidé de développer le T20 à moindre coût, sans penser à l'attente des malades.

Leur attitude méprisante à l'égard des patients en échappement ne s'arrête pas là. Un patient pré-inclus dans l'essai mais

non enregistré à cause d'un critère d'exclusion (développement d'une maladie opportuniste) s'est vu refuser l'accès au T20. Il est inadmissible et inéthique qu'un patient ayant participé aux phases de pré-inclusion, exclus pour trop mauvaise santé, ne puisse alors bénéficier immédiatement de cette molécule à titre compassionnel.

Concernant l'Adéfovir, produits par Gilead, ensuite. Cette molécule a démontré son efficacité chez les personnes infectées par le VHB et qui se trouvent en échappement thérapeutique. Alors que cette molécule est disponible aux Etats-Unis, Gilead refuse d'élargir l'accès à la molécule. Un accès dans le cadre d'une ATU est écarté pour le moment. Ils proposent, à la place, avec un certain dédain, d'ouvrir l'essai 435, mené aux Etats-Unis, aux malades français. Cette hypothèse n'est évidemment pas envisageable. Sa mise en œuvre expose les patients à de multiples difficultés. Act Up, ainsi que les autres associations rassemblées dans le groupe TRT-5, ainsi que les associations de défense des malades atteints par les hépatites, fera pression jusqu'au bout pour que l'Adéfovir soit offert à tous ceux qui en font la demande.

[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	1182.6						
■ ANRS	NON						
■ PRÉTRAITÉS	OUI						
■ RECUPERABLE	<20.000						
■ INTERÉCOM	INDIFFÉRENT						
■ PROTIONS OPPORTUNISTES	NON						
■ NERF/EDPEC	NON						

les médias d'act up-paris

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

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

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

► action = vie

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

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

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

► internet

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

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

réunion publique d'information

► la 34ème RéPI
d'Act Up-Paris
aura pour thème :

la co-infection VIH-VHC
Elle s'est déroulée le 6 juin 2001
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)

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

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

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

► information = pouvoir

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.

**Directrice
de la publication**
Emmanuelle
Cosse

**Rédacteur
en chef**
Claire Vannier

Design
Bleu Cobalt

Maquette
Sylvère Beltrando
Didier Billon

**Ont participé
à ce numéro**
Hugues Fisher
Younes Mezziane
Alice Meier Oehlke
Fabien Rouilly
Didier Lestrade
Fabrice Pilorge
Maryvonne Molina
Sylvain Rouzières
Philippe Poupard
Aude Michou

Iconographie
Claire Vannier

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.

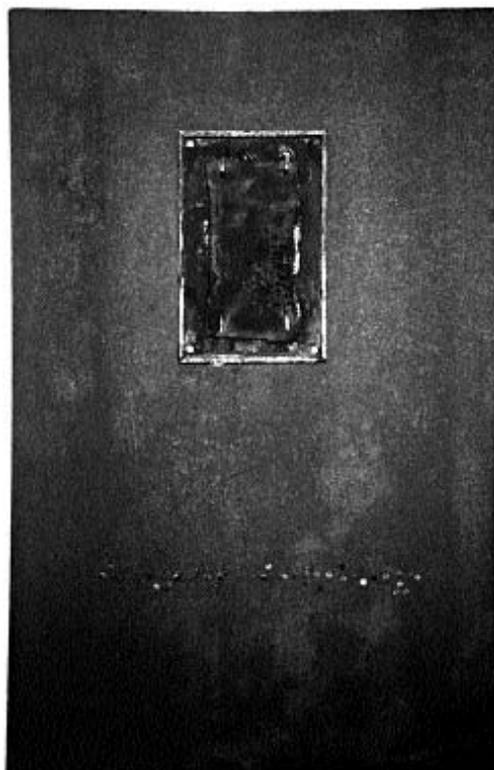
- **En cas de prélèvements de sang importants** (plus de 7 tubes, soit environ 40 ml) **serai-je prévenu au préalable ?** Il est important de le savoir afin de pouvoir vous restaurer avant.

- **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).



Oeuvre de Nicolas Maalouly

étude 1182.6

[boehringer ingelheim]

Etude internationale ouverte de phase I/II de l'association de Tipranavir / Ritonavir avec des inhibiteurs de la transcriptase inverse chez des personnes infectées par le VIH, proposée par l'industrie pharmaceutique.

► à qui s'adresse cet essai ?

A des personnes séropositives de 18 à 75 ans ayant un traitement stable depuis plus de 12 semaines et une charge virale inférieure à 20000 copies par ml (4,3log). Le traitement suivi doit correspondre à une des combinaisons prévues par le protocole.

► commentaire

La mise en essai d'un nouvel anti-VIH est toujours un événement. Surtout lorsqu'il est attendu depuis si longtemps. **Il s'agit ici de tester le Tipranavir, une nouvelle antiprotéase appartenant à la nouvelle classe, les inhibiteurs de la protéase non peptidiques.** Ce premier essai chez des personnes séropositives est assez complexe et comporte de nombreuses contraintes pendant la première phase de 28 jours tant de disponibilité que d'un suivi de règles strictes permettant aux investigateurs de bien comprendre la manière dont le produit testé fonctionne. **Il faut pouvoir s'abstenir d'alcool, de pamplemousse, de certains médicaments et pour les usagers de drogues, d'être suivi médicalement ainsi que de ne pas prendre, pour les femmes, de contraceptifs oraux. Ces contraintes sont essentiellement dues au fait que le produit étudié est délicat et que cet essai est destiné à mieux maîtriser son emploi.** Dans un essai de phase I/II, ces contraintes sont compréhensibles et l'effort des investigateurs pour s'adresser à tous est louable. Après toutes les péripéties passées du Tipranavir, il reste à espérer que cet essai fournira des données concluantes, cette antiprotéase étant tout de même censée fonctionner différemment de celles qu'on a connu jusque là aussi bien en terme de résistances que d'effets secondaires. Mais rien n'est joué. Nous attendrons les résultats avec impatience.

► quels sont les traitements proposés ?

Une association d'un nouveau produit, le Tipranavir, avec des médicaments déjà connus. L'essai comporte 21 groupes possibles. Ceci résulte de la combinaison de 3 doses différentes de l'association Tipranavir/Ritonavir et de 7 combinaisons d'inhibiteurs de la transcriptase inverse soit :

- d'une part, une des trois doses suivantes : 2 prises par jour de Tipranavir 1250mg plus Ritonavir 100mg ou bien 2 prises par jour de Tipranavir 750mg plus Ritonavir 100mg ou bien 2 prises par jour Tipranavir 250mg plus Ritonavir 200mg. Le Tipranavir est présenté en gélules de 250mg et le Ritonavir en gélules de 100mg.

- d'autre part, le traitement initial, c'est-à-dire une des associations suivantes à doses usuelles : zidovudine / lamivudine (Combivir) / efavirenz ou zidovudine/lamivudine (Combivir) / nevirapine ou stavudine / lamivudine / efavirenz ou stavudine / lamivudine / nevirapine ou stavudine / didanosine / efavirenz ou stavudine / didanosine / nevirapine ou zidovudine / lamivudine / abacavir (Trizivir).

► quel est l'objectif de l'essai ?

Principalement, il s'agit d'**étudier l'effet produit par l'ajout de Tipranavir / Ritonavir comme renfort d'une trithérapie** d'inhibiteurs de la transcriptase inverse et d'en étudier la pharmacocinétique.

Secondairement, il s'agit d'**observer la sécurité d'emploi et les effets des différentes associations proposées.**

► comment se déroule l'étude ?

Cette étude doit se dérouler dans l'année 2001. 120 personnes seront recrutées dans cet essai et inclus, après une visite et des examens, selon leur cas, dans un des groupes (3 à 6 personnes par groupe). **La première phase de 28 jours est une étude de pharmacocinétique, c'est-à-dire que seront mesurées les concentrations des différents produits dans le sang. C'est pourquoi, les personnes suivant ce protocole devront être hospitalisées pour deux jours au départ ainsi que le 14e jour et les 21e et 22e jours de cette période afin d'y subir les examens nécessaires.**

Après cette période, les personnes ayant suivi leur traitement sans problème pourront participer à une période d'extension de 20 semaines supplémentaires avec la possibilité d'arrêter le Tipranavir / Ritonavir pendant 4 semaines, selon les résultats de la charge virale obtenue. Une poursuite du traitement sera proposé au delà sous forme d'une extension de l'essai, et ce, jusqu'à l'obtention de l'ATU pour le produit

Compte tenu de la manière dont le Tipranavir est assimilé et éliminé par l'organisme ainsi que de la précision requise dans l'étude de pharmacocinétique, certaines contraintes sont imposées aux participants. Elles concernent d'une part l'alimentation et d'autre part l'usage d'autres médicaments ou drogues. Un certain nombre de médicaments sont formellement contre indiqués, certains aliments aussi (le pamplemousse) et globalement, tout doit être connu des investigateurs afin de comprendre les résultats.

Les inclusions ont déjà commencé, c'est la course aux plus rapides, c'est-à-dire que si les patients français sont inclus rapidement les autres pays verront leur places se réduire d'autant. **En fait il n'y a pas de quota par pays.**

Néanmoins le laboratoire estime à environ 40 les places pour la France.

► qui contacter ?

26 centres dans le monde. Les 5 centres français sont à Paris St Louis avec le Pr. Molina, la Pitié Salpêtrière avec le Pr. Katlama, et Rotschild avec le Pr. Rozenbaum. En province, Nantes avec le Pr. Raffi et Nice avec le Pr. Dellamonica.



réflexion et vigilance

Journée de réflexion sur les effets indésirables et la pharmacovigilance, le 16 mars 2001. Après deux journées organisées par le TRT-5, (l'une sur tests de résistance, l'autre sur les dosages des antirétroviraux) nous avons cette année pu assister à une journée très instructive sur les effets secondaires et la pharmacovigilance. Nous vous présentons ici une synthèse.

► les troubles graisseux et les troubles du métabolisme

Par le Dr. Jean-Paul Viard, de l'hôpital Necker, de Paris.

Aujourd'hui en l'absence de définition consensuelle il est très difficile de donner une estimation de la fréquence des lipodystrophies. Il y a des arguments forts pour penser que les médicaments sont impliqués dans ces anomalies, mais les arguments pour attribuer chaque symptôme, chaque anomalie à une classe thérapeutique ou encore davantage à une molécule précise sont aujourd'hui loin d'être définitifs, quant au mécanisme, on ne les connaît pas bien il est donc difficile de définir des conduites à tenir précises.

Il y a en gros deux éléments cliniques :

- diminution du tissu adipeux en certains endroits du corps ; creusement des joues, fonte des boules de Bichât, disparition du tissu adipeux derrière le globe oculaire, disparition du tissu adipeux autour des veines qui les rend plus visibles, creusement des fesses. D'une manière générale visibilité accrue de tous les reliefs anatomiques, muscles, tendons, reliefs articulaires ;
- l'autre élément clinique c'est la lipohypertrophie,

c'est-à-dire l'accumulation de graisse à certains endroits ; au visage avec une infiltration graisseuse des glandes salivaires, un aspect de bosse de bison par une accumulation de graisse à la face postérieure du cou, complément des creux au niveau des clavicules, hypertrophie mammaire importante et un gros ventre le plus souvent dû à une accumulation de graisse à l'intérieur au niveau des viscères, des organes, que sous la peau.

Ces deux aspects se font à poids relativement stable indiquant plus un phénomène de redistribution qu'un phénomène de gain pur de graisse. Il y a trois formes de lipodystrophies : des formes où l'atrophie prédomine, des formes où l'accumulation de graisse au niveau du tronc prédomine et des formes mixtes qui pourraient être les plus fréquentes.

A propos des anomalies biologiques, on décrit à la fois des anomalies du métabolisme lipidique avec une hypertriglycéridémie, une hypercholestérolémie, et des anomalies du métabolisme glucidique avec un diabète, une intolérance au glucose et une insulino-résistance.

Les anomalies biologiques probablement liées aux analogues nucléosidiques concernent le phénomène de l'acidose lactique ou l'hyperlactatémie. L'hyperproduction d'acide lactique se traduit par un manque d'ions négatifs car l'acide lactique prend leur place. Cela rentre dans le vaste sujet de la toxicité mitochondriale attribuable aux inhibiteurs nucléosidiques. La question est aujourd'hui de savoir s'il faut faire un pont entre ce problème et les lipodystrophies.

L'hypothèse posée est qu'il y a deux séries de signes, deux syndromes, qui peuvent éventuellement se distinguer en fonction des médicaments reçus. Le syndrome le plus complet avec les inhibiteurs de protéase où on aurait la lipomatrophie qui serait comparable à l'hypertrophie avec des



patients qui ont un syndrome mixte, une hyperlipidémie fréquente et une insulino-résistance sans doute très fréquente aussi. Et le syndrome sans inhibiteurs de protéase qui serait peut-être le syndrome des nucléosides avec peut être plus de signes généraux. Il y a deux formes cliniques différentes avec des mécanismes différents qui compte tenu de la complexité des régimes thérapeutiques de la plupart des patients finissent souvent par se rejoindre. Cela rend compte du caractère un peu inextricable de la situation.

Quelles pistes peuvent se dégager pour essayer de comprendre l'apparition de ces signes cliniques ou de ces anomalies biologiques ? Il y a des corrélations bien établies entre la durée cumulative d'exposition aux traitements et l'âge, des facteurs prédictifs qui sont un taux bas de CD4 et le stade sida. Il y en a d'autres mais qui ne sont pas avérés avec certitude : la reconstitution immunitaire, l'état nutritionnel initial, le statut hormonal, les co-infections...

Le rôle des médicaments est encore à l'étude, mais cela n'apportera que peu de choses si celles-ci ne sont pas contrôlées avec rigueur. Le problème c'est qu'aujourd'hui il n'y a pas de tableaux très précis, il y a même des données contradictoires d'une molécule à l'autre. Mais ces résultats vont sûrement être très riches d'enseignement dans les mois et les années qui viennent.

Autre piste : le rôle de l'infection par le VIH elle-même. Cette hypothèse demande à être vérifiée. Plusieurs pistes concernent la restauration immunitaire : est-ce les cytokines qui sont en cause ? C'est-à-dire les messagers du système immunitaire qui transmettent les messages de cellule à cellule pour déclencher l'inflammation. Est-ce que les perturbations du système immunitaire avant traitement, leurs corrections relativement brutales sous traitement joueraient un rôle dans le métabolisme du tissu adipeux qui est une cible des cytokines ?

On ne sait pas vraiment quels traitements on peut envisager. Quelle prévention ? L'éternel sujet de la stratégie d'économie des traitements antirétroviraux pourrait apporter des réponses positives. Un équilibre alimentaire favorable peut éviter les désagréments d'une élévation des triglycérides. Une activité physique régulière est positive aussi pour les lipides. A plus long terme il faut limiter les autres facteurs de risques cardio-vasculaire. Mais aujourd'hui la question principale est de savoir qui est à risque ?

► les troubles osseux

Par le Dr. Laurent Rourdière de l'hôpital Necker, de Paris.

Ostéonécrose

Dans la population générale les causes habituelles de l'ostéonécrose, sont les lésions traumatiques (luxations de hanches, fractures du col fémoral, etc.), la corticothérapie à forte dose, la drépanocytose (maladie de l'hémoglobine) et le lupus (maladie du système). En dehors de ces causes bien précises et faciles à mettre en évidence on trouve

d'autres facteurs, un adulte de 40 à 60 ans sera plus touché s'il a de l'hypertriglycéridémie, s'il souffre de goutte, s'il est diabétique, s'il boit de l'alcool et s'il est obèse.

L'infection à VIH complique aussi les choses. On pense à la responsabilité directe de l'inhibiteur de protéase même si c'est un raccourci un peu facile. La pneumocystose est aussi un facteur de risque, et les cures de corticoïdes même courtes peuvent entraîner des problèmes quand ils sont donnés quelques semaines avant les phénomènes douloureux. On sait que les triglycérides sont associés à un risque strombogène et dans les mois qui précèdent l'événement, tous ces acides gras transportés peuvent facilement boucher les capillaires osseux. La responsabilité de l'infection par le VIH elle-même pourrait entraîner une fabrication d'anticorps et provoquer un risque strombogène.

La radiographie standard est souvent normale lorsque le patient commence à avoir mal, mais il est important de pousser plus loin les investigations pour ne prendre l'ostéonécrose à un stade trop tardif.

Ostéoporose

L'ostéoporose est une perte de la masse osseuse, l'enveloppe des os diminue, la résorption de l'os est supérieure à sa formation, ce qui aboutit à une fragilité du squelette et peut provoquer un tassement des vertèbres, des fractures des os longs ou du col fémoral.

En général le capital osseux se fait dans les 30 premières années de la vie. Physiologiquement, on perd de la quantité osseuse entre 30 et 70 ans. Chez la femme l'accélération de la perte osseuse est plus importante au voisinage de la ménopause du fait de la carence en œstrogène.

Les causes habituelles sont le syndrome de Kouching la corticothérapie prolongée, l'hypogonadisme, la varicectomie, ce qui entraîne une carence en œstrogènes et la malnutrition. On remarque aussi que les personnes souffrant d'ostéoporose ont une masse musculaire et corporelle beaucoup plus faible que les autres. Le tabac joue directement un rôle sur le remodelage osseux et l'alcool diminuerait l'ostéo-formation. La carence en calcium, et une malabsorption des aliments, le traitement par anticoagulants prolongés et le diabète sucré sont aussi des facteurs favorisants. Il y a toujours l'infection par le VIH elle-même, et l'imputabilité des médicaments. Les personnes ayant eu des antécédents de wasting syndrome très importants ont beaucoup d'ostéoporose.

Pour que la radiographie standard détecte quelque chose, il faut une perte de la masse osseuse de 30% minimum. Mais il existe un autre examen qui a une excellente sensibilité et qui permet de regarder tout le squelette avec une faible radiation et une courte durée, c'est le DEXA. L'ostéodensitométrie peut détecter de faibles variations de la densité osseuse, mais ses prix varient d'un centre à l'autre. Traitement et prévention.

Deux études ont montré que la prise de testostéro-

ne ou d'hormone de croissance pendant au moins 6 mois n'apportait pas d'amélioration de la masse osseuse. Le remplacement de l'inhibiteur de protéase par un non nucléosidique ne changeait pas grand chose. Mais peut être s'agissait-il de périodes trop courtes ? Sur des durées de 2 à 3 ans le risque de nouvelles fractures diminue et permet de voir une augmentation de masse osseuse. En cas d'apport vitamino-calcique, il faut une surveillance d'hypercalcémie, car il faut faire attention aux troubles du rythme cardiaque et aux colites néphrétiques. Le squelette c'est un peu comme les muscles, il faut l'entretenir, et l'exercice physique peut permettre de ralentir cette perte de la masse osseuse.

► les troubles sexuels

Par le Dr. Francis Lallemand de l'hôpital Rothschild, de Paris

Il y a une pauvreté de données dans le domaine de la sexualité chez les personnes séropositives. Aucune grande étude contrôlée n'a été faite nulle part, quelque soit le pays. La plupart des données qu'on possède actuellement sont des données de petites ou moyennes cohortes en termes de taille. Ce qui ressort des publications relativement anciennes, c'est qu'il y a plus de personnes, d'hommes principalement, séropositives qui ont des troubles sexuels, notamment des troubles de la libido, et de dysfonctionnement de l'érection, que dans la population générale, et au sein de la population VIH il y a davantage de troubles sexuels dans la population homo ou bisexuelle que chez les personnes contaminées dans un autre cadre.

En fonction de ces petites études, la prévalence varie entre 25 et 60 %, néanmoins elles ont été faites chez des patients qui étaient très immuno-déprimés. Plus le degré d'immunité diminue, plus la diminution de l'état général est important et plus les troubles sexuels sont prévalents. En terme de traitement il y a très peu de choses qui ont été évaluées. Les injections de testostérone sur 16 semaines, peuvent permettre d'améliorer d'une part les problèmes de libido mais également les troubles de l'humeur.

En ce qui concerne les femmes on sait encore moins de choses, les quelques données qu'on peut avoir montre que dans la population VIH il y a davantage de troubles sexuels que dans la population non contaminée et les femmes qui ont contracté le VIH par voie sexuelle auraient tendance à avoir des troubles de la libido plus importants que les personnes contaminées par voie injectable.

Les causes : les facteurs psychologiques sont certainement parmi les plus importants, mais il y a aussi des facteurs médicamenteux, des facteurs endocriniens, des facteurs de pathologies surajoutées, etc. Cependant ce n'est pas parce que les gens vont mieux cliniquement que les problèmes sexuels disparaissent. On parle aujourd'hui d'une éventuelle responsabilité des inhibiteurs de protéase. Mais les

quelques études sur le sujet se contredisent.

En ce qui concerne la prise en charge des patients qui présentent un dysfonctionnement c'est très difficile d'évaluer le ou les facteurs déclenchants. On peut toujours doser les hormones et faire un bilan. Mais il est possible aussi que les dysfonctionnements soient d'ordre psychologique, dans ce cas un soutien psy est conseillé. Les traitements comme le Viagra sont délicats vu les interactions existantes. Et puis parler de sexualité ne doit pas se limiter à la prescription de Viagra ou d'injections intracaverneuses, c'est une vision hyper médicalisée des troubles sexuels. Avant tout, il ne faut pas oublier l'approche relationnelle. Et ces traitements une fois de plus ne prennent pas en compte les femmes.

► un mot de notre ministre

M. Kouchner : " Le constat que nous devons faire aujourd'hui c'est que le traitement de cette maladie est un traitement de durée indéfinie, tout au long de la vie, un traitement lourd de conséquences, très contraignant pour les malades en raison du poids des effets secondaires et de toutes les contraintes que suppose cette thérapeutique.

Nous disposons sans doute de l'un des meilleurs systèmes européens sur ce sujet. Mais nous savons que la déclaration des effets indésirables, des effets iatrogènes des médicaments, n'est pas toujours correctement effectuée par les médecins. Une sous-estimation des problèmes en résulte, ou même une méconnaissance de certains effets. C'est pourquoi il faut réfléchir à ce que pourrait être une déclaration des effets indésirables par les patients eux-mêmes. C'est une pratique qu'il nous faut encourager, encadrer, travailler avec vous. D'autres pays, notamment la Belgique, ont étudié ce mode de surveillance avec des perspectives intéressantes ; c'est aussi une façon d'avancer sur la voie de la responsabilisation et de la participation du patient à son dossier médical. Ceci sera concrétisé par cette loi dont j'ai parlé. "

► introduction

La vie d'un médicament n'est pas un long fleuve tranquille, entre le moment où une molécule commence à être évaluée et le moment où elle va obtenir son autorisation de mise sur le marché, il s'est écoulé pas mal d'années. Avec la maladie à VIH et le contexte d'urgence qu'elle a engendré, les choses ont changé, elles vont beaucoup plus vite. Phase I, II, III, on connaît l'activité antivirale du médicament, on connaît certains de ces effets secondaires, on connaît ses interactions, on a commencé un peu à voir apparaître les effets secondaires qu'amènent les molécules. Si le dossier a bien avancé, cela aboutit à une autorisation de mise sur le marché. Parallèlement ces molécules nouvelles ont souvent été données aux patients dans le cadre d'octroi compassionnel, ou ATU nominative ou ATU de cohorte. Ce qui fait que la molécule lorsqu'elle obtient son autorisation de mise sur le marché a

suivi un chemin très scientifique, très rigoureux mais il est certains que le dossier d'AMM est totalement insuffisant pour prédire et pour évaluer la totalité des effets secondaires. A partir de ce moment-là elle va être distribuée à beaucoup plus de malades et sur un temps beaucoup plus long. C'est là que le recueil des effets secondaires à travers tout le recueil de pharmaco-vigilance et des phases IV, va pouvoir être mis en place.

► pharmaco-vigilance de l'AFSSaPS

Par le Dr. Carmen Kreft-Jaïs de l'AFSSaPS

La pharmaco-vigilance a pour but d'identifier et de prévenir les effets indésirables et d'assurer pendant la vie du médicament la sécurité d'emploi de celui-ci. Une fois les essais terminés, les effets indésirables sont suivis très attentivement afin d'en modifier, augmenter ou améliorer l'information, de suspendre ou d'en retirer son autorisation de mise sur le marché.

A la base il y a les professionnels de santé, les soignants qui vont identifier des effets signalés par un patient. L'information est alors remontée au centres régionaux de pharmaco-vigilance (CRPV), aux laboratoires pharmaceutiques, et à l'unité de pharmaco-vigilance de l'AFSSaPS qui centralise. Puis l'information redescendra vers les CRPV, les médecins et les utilisateurs afin d'être diffusée le plus largement. Cet échange d'information se fait à l'échelle nationale et internationale. Ce système fonctionne bien, il permet des remontées régulières, rapides et tenant compte de tous les stades de gravité.

Tous ces efforts qui ont été fait, ont permis une progression importante du nombre de notifications concernant les médicaments antirétroviraux. La difficulté de l'évaluation des rôles des médicaments dans certains effets indésirables survenants à moyen et à long terme est toujours là. La pharmaco-vigilance française joue un rôle extrêmement important dans l'origine d'un certain nombre d'alerte au niveau européen.

► la surveillance des événements indésirables à l'ANRS

Par Annie Bouxin-Métro de l'ANRS.

La surveillance des événements indésirables à l'ANRS, s'exerce dans un cadre un peu différent de la pharmaco-vigilance essentiellement dans le cadre de la promotion d'essais cliniques et de cohortes thérapeutiques. Pour 2000-2001 cette surveillance s'est exercée dans près de 18 essais VIH, comportant plus de 2000 patients et pour lequel 300 événements indésirables graves ont été déclarés à l'AFSSaPS. Cependant ces essais sont particuliers. Il y a des essais d'efficacité avec des risques prévisibles, des essais de tolérance avec des risques majorés ou imprévisibles, des essais de gigathérapie, avec des risques d'événements indé-

sirables prévisibles ; des essais d'arrêt thérapeutique, suivis de réintroduction et des essais d'immunothérapie plus spécifiques.

Le circuit d'information sur les événements indésirables se situe dans tous les essais thérapeutiques. Les investigateurs doivent déclarer les événements indésirables graves qu'ils observent, aux centres de gestion des essais ANRS. Ces centres permettent d'analyser les données et de bien documenter ces événements. Ils sont ensuite transmis au service de pharmaco-vigilance de l'ANRS, qui peut demander une documentation supplémentaire et qui émet un jugement d'imputabilité vis-à-vis des molécules concernées avant de faire suivre à l'AFSSaPS et aux firmes pharmaceutiques concernées. Certaines molécules utilisées viennent des Etats Unis, et sont accompagnées de rapport de sécurité venant des centres de coordination internationale ou des firmes pharmaceutiques.

► la pharmaco-vigilance de l'industrie

Par Emmanuel TRENADO de Aides / TRT-5

Le système de notification de l'industrie n'est pas très différent de celui de l'AFSSaPS. C'est un système de notification spontanée. Là aussi ce sont les professionnels de santé qui signalent au représentant local de l'industrie un effet secondaire. Il parcourt ensuite le chemin de la base de données centralisée de la maison-mère. L'industriel doit prévenir l'AFSSaPS si l'effet secondaire est indésirable et grave. Mais l'AFSSaPS envoie aussi à l'industriel les effets secondaires que les CRPV ont notifiés. Des textes réglementent le système de pharmaco-vigilance de l'industrie, en particulier le décret de mars 1995. Ce décret définit les obligations de déclarations du professionnel de santé et de l'industrie. Mais il précise aussi qu'une fois le médicament mis sur le marché, l'industriel a pour obligation de rédiger des rapports réguliers de pharmaco-vigilance.

Le système de pharmaco-vigilance de l'industrie est un simple système d'alerte. L'industriel est passif et attend du professionnel de santé que le problème soit notifié. Ce n'est pas un système prospectif. La question se pose donc de savoir comment un tel système permet d'apprécier la difficulté des personnes à vivre avec ces traitements.

► essais de phase IV

Quant aux essais de phase IV on n'en voit pas beaucoup les résultats. Ces phases IV devraient permettre d'analyser la tolérabilité des traitements une fois qu'ils sont mis à la disposition des personnes dans la vraie vie.

Les différentes laboratoires présents ont mis en avant le magnifique système de pharmaco-vigilance français, et le grand intérêt des ATU qui à mots couverts leur permet une dispense de fonds pour réaliser des essais de phase IV, car ces ATU " nous donne le grand privilège, et la grande responsabilité, d'avoir à surveiller pendant les premiers mois et les



premières années la distribution dans un contexte de distribution grandeur réelle, c'est à dire chez des patients qui prennent des associations de médicaments, des molécules qu'on ne connaît pas bien. En France grâce à ces ATU de cohorte, on peut inclure des milliers de patients et on est capable de collecter un certain nombre d'informations qui sont exceptionnellement utiles. "

Le hic c'est que les ATU ne remplacent pas les essais de phase IV, particulièrement dans le domaine de la tolérance, ou l'efficacité et les effets secondaires à long terme non. Ce système d'ATU permet de mettre rapidement à disposition des molécules dont on a une présomption d'efficacité pour des patients qui sont en échec avant que le dossier ne soit bouclé. Le fait que la pharmaco-vigilance en France aide bien les laboratoires et fasse bien les choses, ne dégage pas les industriels de ses obligations de suivi d'un traitement lorsqu'il est mis sur le marché. Ces ATU ne remplaceront jamais de vrai essais de phases IV, car malgré un nombre important d'inclus, la déclaration d'événements indésirables et la couverture prospective du suivi des patients est très insuffisante.

► initiative de l'AFSSaPS

Le questionnaire patient sur les effets indésirables par Denis SMADJA de l'AFSSaPS.

L'opportunité d'ouvrir des déclarations de pharmacovigilance aux patients s'est posée il y a plus d'un an et l'AFSSaPS y travaille depuis maintenant neuf mois. Le souci est de voir un certain nombre de chose pas forcément pris en compte dans le système actuel, qui par ailleurs, fonctionne bien et qui doit continuer de se développer. Ce projet a été soumis à l'avis de plusieurs instances ; les CRPV, le groupe de travail des médicaments du sida et les CISIH, et présenté au TRT-5. Il en ressort une approbation et un soutien actif de la part des associations. Pour la mise en place d'un système de notification direct par les patients, le concept du formulaire mis à disposition des patients s'est bien développé. Initialement le formulaire pilote pourrait être mis à disposition du patient sur les lieux de consultations hospitalières, les pharmacies d'hôpitaux et sur les lieux d'accueil des associations. Il a été conçu de la façon suivante : en première partie ce formulaire comprendrait des informations sur le système français de pharmacovigilance, notamment ce qui relève du devoir de déclaration du médecin, c'est à dire les effets graves et inattendus, avec la définition précise qui existe. La deuxième partie du formulaire devrait demander au patient de décrire ce qu'aujourd'hui on pourrait appeler en fait un complément d'information sur sa qualité de vie, élément qui lui ne relève pas d'une obligation de déclaration par le médecin. La dernière partie serait des renseignements très précis sur la nature et la chronologie des traitements pris par le patient. Il a été aussi pensé une structure de fonctionnement et des circuits. L'idée proposée est celle d'une expérience pilote qui devait avoir une durée limitée dans le temps et

s'exercer sur un nombre de patients restreint.

Dans sa conception initiale, le questionnaire pouvait être rempli de façon anonyme ou non par les patients selon leur désir. Mais avec l'identité claire de son médecin, ainsi que la date de la dernière ordonnance, afin de permettre de détecter les doublons car un formulaire non anonyme est exploitable si on a accès au dossier médical, et avec un complément d'informations indispensable. Un formulaire anonyme n'est pas exploitable ou son exploitation en est limitée. La validation par le médecin est un point fondamental, car il permet la prise en compte de l'effet notifié dans l'évaluation de la tolérance du médicament. Le circuit proposé celui existant c'est à dire via les CRPV.

Il y a plusieurs niveaux d'attentes vis à vis des effets secondaires ; lutter contre une éventuelle sous-notification si elle existe, ou retard de notification, retard de prise en compte par le système actuel. A partir de déclarations on peut enclencher un certain nombre d'actions qui permettraient de mieux comprendre et de mieux intervenir, en proposant éventuellement des solutions pour des effets qui ont des conséquences majeures sur la qualité de vie mais qui ne répondent pas au critères d'effets graves car ils ne mettent pas en danger le pronostic vital. Pour l'AFSSaPS, l'idée maîtresse qui est soutenue par la pharmacovigilance c'est que les accidents graves et sévères sont à peu près maîtrisés, mais la qualité de vie est un nouveau concept auquel ce projet s'attèle. Pour les laboratoires le projet semble intéressant mais difficilement intégrable dans le système actuel. La déclaration d'effets indésirables par les patients se développe aujourd'hui et prend corps mais il y a encore quelques points clés du projet qui nécessite une réflexion plus approfondie, car c'est quelque chose de complexe.



La palme d'or est attribuée à “nutrition et lipodystrophies”

Du 19 au 21 avril s'est tenue à Cannes la 4ème conférence internationale sur la nutrition dans le cadre de l'infection VIH en même temps que le 2ème atelier européen sur les lipodystrophies. Pas grand chose, hélas, à nous mettre sous la dent.

► piétinement

Dans les faits, il a été peu question de nutrition puisque aucune étude n'a été présentée aucune étude qui aurait évalué le rôle de l'alimentation pour réduire des effets secondaires dans le cadre de l'infection VIH. La même remarque est vraie pour les compléments nutritionnels : peu d'avancées, si l'on excepte le témoignage de Mike Youle (Royal Free Hospital, Londres) qui a fait part de la prescription régulière de L-Carnitine à ses patients VIH, avec l'espoir qu'elle améliore leur qualité de vie (diminution de la résistance à l'insuline et des triglycérides, et amélioration des neuropathies observées). Mais il n'a présenté aucun abstract démontrant les bénéfices de la L-Carnitine, remarquant au passage la difficulté à mener une telle étude compte tenu du faible coût financier de la molécule et par conséquent sa faible rentabilité pour les laboratoires.

Deux principaux thèmes de travail se dégagent de la conférence : la dénutrition, ou wasting syndrome, et les syndromes lipodystrophiques – leurs possibles causes ainsi que la mise en évidence des anomalies métaboliques qui les accompagnent (troubles glycémiques et lipidiques).

► wasting syndrome

Le Wasting Syndrome se caractérise par une perte de poids involontaire supérieure à 10% du poids de base, associée à des diarrhées, de la fatigue ou encore de la fièvre. Les raisons de cette perte de poids sont multifactorielles et sont liées au déséquilibre de la balance énergétique, soit du fait même de l'infection VIH, soit du fait des effets indésirables des molécules à avaler. **Avec l'arrivée des trithérapies, associant une antiprotéase à deux inhibiteurs de la transcriptase, près de deux tiers des patients ont vu leur état nutritionnel s'améliorer, mais le Wasting Syndrome n'a pas complètement disparu.**

Les personnes en échappement thérapeutique sont toujours concernées, ainsi que celles qui suivent mal leur traitement. Et certains effets secondaires des molécules (nausées, diarrhées) contribuent au déséquilibre de la balance énergétique et favorisent ainsi l'apparition du Wasting Syndrome.

► lipodystrophies

Les causes des lipodystrophies ne sont toujours pas établies avec certitude. Deux hypothèses concurrentes se sont dégagées lors de cette conférence. **D'abord la mise en cause des molécules utilisées dans le traitement de l'infection VIH.** Les analogues nucléosidiques (en particulier la d4T -zérit) se voient reprocher leur toxicité mitochondriale. Les antiprotéases auraient pour leur part comme effets secondaires des troubles du métabolisme (augmentation du cholestérol, des triglycérides et de la résistance à l'insuline) mais on ne peut clairement établir un lien entre ces manifestations de désordre et les lipodystrophies...

Certaines études mettent en évidence la combinaison d'un régime antiprotéase/analogue non nucléosidique dans la survenue des lipodystrophies. Mais on ne peut pas lier clairement une des manifestations du syndrome lipodystrophique (lipoatrophie, obésité tronculaire, etc.) à une classe de médicaments particulière.

Pour d'autres, il semblerait que les lipoatrophies soient associées à une restauration immunitaire. Cette hypothèse s'appuie d'une part sur des études qui montrent, le lien entre le risque d'apparition des lipodystrophies et l'augmentation du nombre de CD4 conjuguée à une charge virale indétectable, et d'autre part sur la remise en cause du rôle d'un mauvais fonctionnement des mitochondries dans la survenue des lipodystrophies. Ce dernier point a été mis en évidence par une étude qui montrait que la fonction mitochondriale est équivalente dans un groupe de patients VIH+ lipodystrophiques et un groupe VIH+ non lipodystrophiques. A noter : le Dr Graeme Moyle (Chelsea & Westminster Hospital, Londres) qui a présenté une réfutation de l'hypothèse de la toxicité des analogues nucléosidiques sur les mitochondries est consultant de BMS. (labo qui commercialise la d4T, l'analogue nucléosidique le plus souvent associé avec l'apparition de lipoatrophies.)

► facteurs de risque

Au-delà de ces différentes hypothèses, un certain nombre de facteurs de risque sont liés à l'apparition des lipodystrophies :

- les femmes sont plus touchées que les hommes
- les patients âgés sont plus souvent concernés
- l'ancienneté de la contamination compte, comme la durée des traitements
- les Blancs sont plus touchés que les Noirs
- l'association : hémophile/hépatite C a été relevée comme facteur de risque aggravant
- la nature des traitements : l'association d4T + Indinavir a été la plus mise en cause.

Pour aller plus loin dans la connaissance des syndromes de lipodystrophie, on pourra se reporter à l'exposé de Thierry Saint Marc publié dans Protocoles n°14.

► traitements possibles

Toute personne découvrant sa séropositivité devrait faire un bilan nutritionnel auprès d'un spécialiste. Même si aucune étude n'a établi qu'une bonne alimentation et une hygiène de vie constante minore la survenue des syndromes de lipodystrophie, on a observé néanmoins que des troubles du métabolisme lipidique et glycémique sont associés aux anomalies de répartition des graisses...

Dès lors, si ces troubles sont sévères, **il y a deux solutions : la prise de médicaments hypoglycémifiants et hypolipémiants, ou le changement de traitement (switch).**

► hypoglycémifiants et hypolipémiants

La prise de métaformine (500 mg/jour) améliore le taux des triglycérides et entraîne une perte de poids modeste : diminution de la graisse intra-vissérale et maintien relatif de la graisse sous-cutanée.

Toutefois, il apparaît qu'elle augmente le risque d'acidose lactique et qu'elle peut entraîner une perte de masse grasse (les muscles par exemple). Les glitazones (nouvelle classe d'anti-diabétique) améliorent le taux de cholestérol total et les triglycérides. Mais il augmente le risque d'apparition d'anomalies dans le fonctionnement du foie pour les personnes VIH traitées et plus particulièrement pour les coinfectés VIH/VHC et/ou VHB.

► changements thérapeutiques

Les intervenants sont très réservés quant à cette solution. **Le critère qu'ils mettent en avant pour décider ou non un switch est le contrôle de la charge virale.** Il y aura d'autant plus switch que les effets indésirables des antiprotéases (cholestérol et triglycérides) seront importants et la charge virale non contrôlée. D'après les études présentées, la meilleure substitution serait obtenue avec l'abacavir (Ziagen), il permettrait une baisse des triglycérides et de la résistance à l'insuline. Le changement pour une association névirapine (Viramune) + efavirenz (Sustiva) entraînerait une augmentation du cholestérol HDL (le " bon " cholestérol) et une diminution de la résistance à l'insuline mais pas de modification du taux de cholestérol total, ni des triglycérides.

► autres pistes

Au-delà de la prise en charge des troubles du métabolisme, il est possible de faire appel à des molécules – hormones de croissance et anabolisants – ou à des techniques de chirurgie pour rectifier les effets indésirables des lipodystrophies.

- Hormone de croissance

Il a été mis en évidence que les patients VIH lipodystrophiés ont un taux d'hormone de croissance plus faible que ceux ne présentant pas ce syndrome.

L'apport en hormone de croissance provoque une augmentation de la masse musculaire en même temps qu'une perte de graisse, de sorte que le poids global reste relativement stable.

Les études mettent en évidence une amélioration notable de la qualité de vie des patients traités, qui reprennent le sport, etc.

Néanmoins, les effets indésirables sont nombreux, surtout à forte dose (6 mg/jour, la dose la plus efficace au niveau de la perte de graisse) : raideurs articulaires, douleurs musculaires, maux de tête, syndrome grippal, augmentation du volume des mains et des pieds...

- **Les anabolisants stéroïdiens**

L'utilisation d'anabolisants pour traiter la perte de poids chez les personnes VIH pose encore problème pour une grande part de la communauté scientifique. Julian Gold (Albian Street Center, Sydney) a présenté les résultats d'évaluation de deux types d'anabolisants, avec moult précautions oratoires.

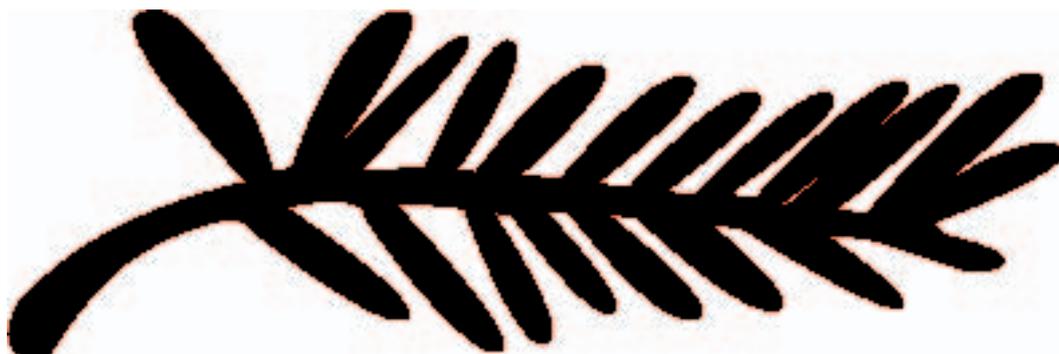
Une première étude a montré que la prise d'oxymétholone permettait une augmentation significative du poids (3 à 4 kg dans le groupe traité contre 1 kg dans le groupe témoin), presque exclusivement de la masse maigre. Toutefois les effets indésirables de cet anabolisant sont si nombreux que l'on ne peut envisager actuellement de s'en servir.

L'utilisation de la nandrolone (100 g/semaine en intramusculaire pendant 8 semaines) ne s'accompagne pas d'autant d'effets secondaires, même si le risque de dysfonctionnement du foie subsiste. On observe une prise de 3 à 4 kg de muscles, et une amélioration de la qualité de vie (moins de fatigue, meilleur appétit et meilleur moral).

- **La chirurgie plastique**

Patrick Amard a présenté les différents types d'interventions chirurgicales possibles pour traiter certains effets indésirables des lipodystrophies (l'accumulation de graisse, la bosse de bison, la fonte de graisse au niveau du visage). Il exclut toute intervention chirurgicale pour résorber l'accumulation de graisse intra-viscérale et renvoie à l'usage d'hormone de croissance pour ce cas particulier.

En fait, son exposé présentait une étude en cours qu'il dirige, qui a pour objectif d'évaluer l'acide polylactique. C'est un produit de comblement pour le visage, plus connu sous le nom de New Fill. (Voir Protocoles n°XX) L'intérêt du produit réside dans sa facilité d'emploi et sa rapide résorption puisque le produit disparaît après avoir provoqué la production de néo-collagène. 18 mois après le traitement, une nouvelle série d'injections est nécessaire. Patrick Amard n'a pour le moment constaté aucun effet indésirable, si ce n'est de petites ecchymoses.



y a-t-il un pilote dans l'avion ?

Depuis l'arrivée des nouveaux traitements en 1996, les personnes séropositives ont développé un certain nombre d'effets secondaires importants, notamment les fameuses lypoatrophies. Cette transformation représente une véritable atteinte à l'intégrité physique de la personne et expose aux yeux de tous ce que l'on peut appeler les " stigmates " de la maladie VIH. C'est pourquoi, aujourd'hui, 5 ans après l'apparition des nouveaux traitements, se pose cette question évidente : Comment redonner leurs visages aux séropos et surtout à quel prix ?

► états des lieux

Les produits utilisés pour combler les lypoatrophies étaient à l'origine prévus pour corriger des imperfections esthétiques, les rides par exemple. Ces produits n'ont pas besoin d'AMM pour être utilisés et leurs normes de contrôle sont moins draconiennes que pour un médicament. Il y a aujourd'hui un véritable flou artistique quant à l'extension de leur utilisation dans ce cadre précis. Il peut ainsi vous être proposé " tout et n'importe quoi " par votre dermatologue. Les laboratoires les plus audacieux (c'est à dire ceux qui ne craignent pas d'associer leur image au VIH, plutôt qu'à l'éternelle jeunesse) n'hésitent pas à fournir les dermatologues en nouveautés, gratuitement, afin de s'implanter sur le marché sida des produits de comblements, qui s'avère malheureusement de plus en plus juteux. La prudence et la réserve sont donc de mise lors d'une consultation. Aujourd'hui il n'y a pas de produit miracle pour combler une lypoatrophie. Tous ont leurs inconvénients. Parfois même, sur certains injectables, des effets comme des granulomes, irrémédiables et douloureux, peuvent intervenir tardi-

vement. Et c'est bien là le piège. Les dommages peuvent se produire des années après. Il y a un véritable manque d'information sur le sujet en direction des séropositifs et très peu d'études sont en cours (le seul vraiment connu est l'essai Vega à la Pitié Salpêtrière). L'acte en lui même demande une technicité particulière de la part du praticien et comme toujours en esthétique, le résultat peut être aussi magnifique que décevant et largement en deçà de vos espérances. Gare aux désillusions !

► trois types de produits

Nous allons tenter ici de faire un résumé non exhaustif des principaux produits existants en listant leurs avantages et inconvénients. Bien entendu, les informations collectées ne portent pas uniquement sur leur utilisation en matière de lypoatrophies par manque de recul mais c'est aussi le cas en esthétique. Les mécanismes d'immunité de la peau sont très particuliers et on peut imaginer sans peine qu'un patient séropositif sous traitement peut réagir différemment à une injection, qu'une bourgeoise vieillissante qui vient se faire enlever trois ridules. Nous revenons là au problème du manque d'études sérieuses sur le sujet. En effet, il n'est pas rare de voir différents dermatologues émettre des avis contradictoires sur un même produit...

► les non-résorbables

En général, ce sont des produits à base de polymère, le plus connu étant le silicone qui a d'ailleurs été retiré du marché. Parmi les non-résorbables, le plus vieux est l'Artécol. On parle également d'un possible retrait du marché car il provoque des granulomes deux ou trois ans plus tard. Le Dermalive s'est avéré également producteur de granulomes après un recul de trente mois. Il faut savoir que lors de son arrivée sur le marché, tout le monde s'est précipité dessus avant d'arrêter. Aujourd'hui des produits proches apparaissent : comme Outline et Evolution (laboratoires ProCytech) qui sont un peu



modifiés. Sur ce dernier produit, nous n'avons pas réussi à obtenir à ce jour des informations précises. Un essai a été envisagé par le Dr Jacques Reynes mais se retrouve en stand by car les dermatologues prévus à l'origine pour injecter le produit ne veulent plus participer au projet. La question est de savoir pourquoi ? Dans le même temps, un dermatologue de Bordeaux qui utilise ce produit (qu'il obtient gratuitement par ailleurs) affirme qu'il n'y a aucun danger.

- Les avantages : Par un système de microbilles, les non-résorbables provoquent la formation d'un tissu de granulation autour. C'est la peau elle-même qui fabrique cette granulation. L'effet est beaucoup plus long dans le temps.

- Les inconvénients : Une fois implantés, on ne peut pas les retirer. En cas de problèmes - et il y en a - on ne peut rien faire. Le traitement des granulomes est douloureux et peut nécessiter des injections de cortisone directement dans le granulome.

► les résorbables

Il n'y a pas de contre indications ou très peu. Le chef de file du résorbable a été longtemps le collagène. Cependant, il est recommandé de faire un test d'anticorps anti-collagène avant chaque injection avec un délai de deux mois avant la première injection. Aujourd'hui, vu son origine bovine et les problèmes de la vache folle, il a un peu perdu de sa splendeur. Le produit le plus intéressant semble donc être l'acide hyaluronique. Attention ; selon ses formes, il tient plus ou moins longtemps (Didlaform, Restilane). Le plus performant actuellement serait le Perlane de chez Qumed. Malheureusement, ces derniers ne souhaitent pas associer leur marque au VIH alors qu'une étude serait la bienvenue. Qu'attendent-ils pour fournir du produit gratuitement pour des essais ?

- Les avantages : Il y a peu de réactions allergiques et pour le Perlane, les produits approchants ont montré qu'il n'y avait pas de danger sur un recul de cinq ans. Le résultat est immédiat, le praticien voit tout de suite comment et où se place le produit dans le visage.

- Les inconvénients : Leur utilisation est limitée aux petites lipoatrophies comme celle des boules de Bichat. Les macrophages attaquent le produit qui disparaît très rapidement. Là aussi, les avis des dermatologues divergent quant à la durée de vie des injections, de 6 mois à 18 mois.

► les semis résorbables

Dans ce domaine, c'est l'acide polylactique plus connu sous le nom de New Fill, qui est le plus célèbre. Produit par les laboratoires BioTech. Ce produit, à l'inverse du Perlane par exemple, ne remplit pas le vide tout de suite mais transitoirement. L'eau disparaît et laisse place à l'acide polylactique qui provoque une néocollagénose. C'est un produit qui peut apparaître très séduisant mais sur lequel le recul est insuffisant ; les informations sur le nombre exact d'injections et leur durée sont très floues. Tout

cela ne permet pas aux dermatologues de donner des indications précises à leurs patients. Les conditions dans lesquelles est mené l'essai Vega (exclusion d'une femme, rapport trouble entre les producteurs du produit...) ne permettent pas de crier hurra trop vite.

- Les avantages : Il dure plus longtemps que les résorbables

- Les inconvénients : Il y a une grande variabilité entre les patients. Le produit est dur à injecter. Manque de recul.

► combien pour se refaire la tête ?

En moyenne, une injection de Perlane coûte 1500 francs, une injection de New Fill coûte 2000 à 3000 francs.

Il faut deux à trois injections à trois semaines d'intervalle pour débiter, puis recommencer en moyenne une injection tous les six mois pour retoucher car alors 50% du produit a déjà disparu.

$1500 + 1500 + 1500 = 4500$ francs au départ + 3000 francs par an de retouches.

Pour le New Fill, l'acte coûte de 2000 à 3000 francs la séance, sans compter le prix du produit à la charge du patient (de 1000 à 1400 francs les deux flacons de 3 ml, là aussi pas de réglementation...)

Il faut prévoir de trois séances à plus selon les lipoatrophies et un nombre de rappels encore indéterminé au bout de six mois.

Il est donc impossible de définir un prix précis. On peut cependant indiquer la somme moyenne de 8000 à 10000 francs en tout.

Attention ; certains dermatologues peu scrupuleux essaient de faire payer au patient un maximum de séances en injectant moins de 3 ml à chaque fois. Il est donc important de demander un devis exact et un maximum d'informations sur la quantité de produit injecté, le nombre de séances et le résultat prévu. Il faut être exigeant et ne pas avoir peur de mettre le praticien face à ses responsabilités.

Consulter un dermatologue pour une lipoatrophie n'est pas anodin. Nous sommes souvent vulnérabilisés par la démarche. Le dermatologue ne doit pas en profiter et, au-delà de l'aspect financier, il doit s'assurer de votre capacité psychologique à assumer le traitement, de l'adéquation entre vos attentes et la réalité. Autrement dit, méfiez-vous de quelqu'un qui vous promet la lune.

► quel remboursement ?

Au vu de cet état des lieux, il semble difficile aujourd'hui de mettre en place un système de remboursement par la Sécurité Sociale. Pour commencer, il faudrait déjà que le problème soit posé de manière réaliste, à partir d'informations fiables et sérieuses, d'essais plus importants et mieux contrôlés.

Quelques personnes, au dire du TRT-5, se sont fait rembourser leurs soins, mais ce sont des exceptions. Nous avons besoin d'un système qui, à la fois, évalue les produits tout en les mettant en compassionnel.

On estime pourtant aujourd'hui que 40% des séropositifs en France sous traitements ont développé une lipoatrophie soit environ 40 000 personnes. Ce chiffre est fluctuant car encore faudrait-il que tout le monde soit d'accord sur la définition même du mot. A partir de quand un patient est lipoatrophie ?

Une estimation complètement pharaonique porte à 100 millions de francs annuels, le poids d'un tel remboursement par la Sécurité Sociale ! En clair, personne n'a envie de soulever le problème et de le prendre à bras le corps.

La mise en place du remboursement des produits de comblement demande donc un véritable travail de réflexion et de fond pour soulever et résoudre les points suivants.

- Quel produit doit on choisir de rembourser ? Sur quelle base sachant qu'il n'y a pas d'AMM et d'études suffisantes.
- Où l'acte doit-il se pratiquer ? A l'hôpital ou chez un dermatologue ?
- Combien d'injections doivent être remboursées ? une, deux...
- Quels praticiens feront ces injections ? et comment leur faire accepter d'être payés moins qu'actuellement ?
- Comment lutter contre le marché noir ? Le produit doit-il être vendu en pharmacie ? aux dermatologues ? centres hospitaliers ?
- Quelle information pour les patients ? Quelle réglementation pour les dermatologues dans ce cas précis ?

► atterissage

Le TRT-5 a interpellé le ministère de la Santé sur le sujet. Kouchner s'est engagé à créer un groupe de travail regroupant quelques dermatologues, chirurgiens pour constituer une base de réflexion sur ces produits et répondre aux questions ci-dessus. Depuis deux mois, Kouchner n'a pas avancé. Le TRT-5 est donc en train d'organiser ce groupe, pour le lancer, afin de mettre le ministère face à ses responsabilités.

Enfin et surtout, le remboursement des produits de comblement touche au tabou de la médecine. A partir de quel stade soigner l'apparence devient aussi important que le fait de remonter le nombre de CD4 ? Soigner le visage d'une personne malade et lui rendre une part de sa dignité est-il un acte remboursable ? Il semble évident que chacun connaît la réponse mais que personne ne veut prendre les commandes.

► témoignage

Dans le cadre de Vega, j'ai déjà subi 3 séances d'injections. Toutes se sont grosso modo bien passées. Oui, ça fait mal, mais bon.

Après, la n°1, j'étais contusionné, avec des "bleus" localisés taille S. Après la n°2, les bleus étaient plutôt taille M. Après la n°3, où les injections ont été faites plus haut, et près des yeux, j'ai récolté des bleus, des violets, des noirs, des jaunes et des pas mûres... le tout XL, la peau complètement noire

sous les yeux, sans parler des boursoufflures, bosses etc. Genre cata ; je ne suis pas sorti pendant 3 jours, et le quatrième avec des lunettes noires (so femmes battues). J'ai donc reporté la séance n°4, prévue ce jour, à l'année prochaine ('cause de pâques).

Il y avait aujourd'hui au cabinet médical un aréopage de (paraît-il) médecins et médecines qui m'ont allègrement palpé ausculté taté touché. Séance typique de désincarnation en objet médical ("regardez comme il est beau çui-là" / vous êtes content, hein ?"). Dans l'ensemble, les résultats étaient très impressionnants après la n°1. Une quinzaine après, les résultats perduraient. Après la n°2, la progression était très limitée, après n°3 idem. Je ne suis pas sûr que la n°4 soit indispensable, mais elles veulent peaufiner (c'est le cas...). Quant au long terme... Voilà ma petite expérience.

Comme tout le monde, j'aimerais surtout savoir si il sera nécessaire de recommencer dans 1 an, et d'où vient le mal. 60 à 80 piqûres dans la gueule, ça va une fois, mais (cf. supra) bon.

► on en veut encore

Nous recherchons à recueillir le maximum d'informations sur les produits de comblement. Si vous avez bénéficié de ce type de produits, votre témoignage nous intéresse. Vous pouvez répondre aux questions suivantes par écrit à Act Up-Paris, commission Traitements & Recherche, BP 287, 75525 Paris Cedex 11, par mail à acttrait@actupp.org ou par téléphone, le mercredi après-midi de 14H à 18H au 01.49.29.44.75 en demandant Younes. Merci d'avance.

Quand avez-vous eu recours à cette technique de comblement ?

Avez-vous eu des difficultés pour trouver un médecin qui vous fasse ces injections ?

Quelle technique avez-vous utilisée ?

Quel produit avez-vous utilisé ?

Estimez-vous avoir eu une information suffisante sur le produit avant injection ?

Combien de séances ont été nécessaires ?

Avez-vous eu une anesthésie locale lors de l'injection ?

Avez-vous eu des effets secondaires après l'injection ?

Etes-vous satisfait ?



AMP enfin possible

Le jeudi 26 avril à 15H, une poignée de militants d'Act Up a organisé un zap phone/fax contre le cabinet du ministère, la DGS et la Direction des Hôpitaux. Après avoir bloqué les standards et les fax de la plupart des bureaux, nous avons été rappelé par M. Chevallier qui nous a traités d'adolescents, puis par M. Brücker (conseiller Sida), qui nous a promis alors la signature d'un arrêté dans les jours suivants et des financements pour permettre à trois centres de fonctionner dès mai ou juin 2001, et ce afin de parer au plus pressé...

► W

Le 10 mai 2001, VICTOIRE ! Après des mois de pression et de découragement, voici donc venu le temps de la victoire : l'arrêté permettant aux couples sérodifférents d'accéder à l'assistance médicale à la procréation (AMP) a été signé le 10 mai 2001 et a été publié dans le Journal officiel du 15 mai 2001. Cela faisait des mois que l'on attendait cette signature. Voilà enfin c'est fait.

Il s'agit donc de présenter rapidement ce que

concrètement cet arrêté prévoit (le texte complet se trouve au Journal officiel du 15 mai 2001 ou sur www.legifrance.gouv.fr/html/frame_jo.html)

► couples sérodifférents dont l'homme est séropositif

Le décret reprend ici les conclusions du groupe de travail. Outre les critères applicables à toute demande d'AMP (ex : plus de 2 ans de vie commune), les critères spécifiques à l'AMP pour des couples dont l'homme est séropositif sont les suivants:

- **pour le couple** : obligation d'un " consentement " double à l'AMP et à la technique de réduction des risques utilisée, et, engagement d'avoir des rapports protégés pendant toute la durée du processus (demande, tentatives, grossesse, allaitement).
- **pour l'homme** : être séropositif pour le VIH 1 et porteur d'une souche quantifiable, ne pas être porteur de pathologies évolutives, avoir des CD4 supérieurs à 200/mm³ dans les 4 mois précédents la demande, au moment de l'inclusion et à chaque prise en charge, avoir un éjaculat suffisant pour le

test virologique dans le sperme. Concernant la charge virale, si la personne n'est pas traitée, la charge virale maximale n'a pas été fixée, mais la situation de la personne doit être conforme aux recommandations du rapport Delfraissy sur le non-début de traitement. Si la personne est traitée, sa charge virale doit être indétectable ou stable (c'est-à-dire pas d'augmentation de plus de 0,5 log au cours des 4 derniers mois précédents la demande).
- pour la femme : avoir une sérologie négative dans les deux mois qui ont précédé la demande et la prise en charge, avoir un examen bactériologique négatif (chlamydiae, etc.).

► couples sérodifférents dont la femme est séropositive

Le gouvernement a parfois la capacité de nous surprendre : il a ainsi accepté de permettre l'AMP pour les couples sérodifférents dont la femme est séropositive, alors qu'il y a encore quelques mois, ces couples ne pouvaient en aucune manière avoir accès à l'AMP, en l'absence de tout protocole ou soin. Cette initiative ne peut être qu'approuvée en ce qu'elle supprime toute discrimination entre couples et permet enfin aux femmes séropositives d'accéder à leur désir d'enfants. Dans ce cas de figure, l'AMP est envisagée soit pour réduire le risque de contamination du conjoint par la pratique d'insémination, soit pour prendre en charge une infertilité du couple.

Les critères sont à peu près identiques aux critères décrits pour l'homme séropositif (stabilité de l'infection, absence de pathologie évolutive, etc.), sauf qu'il faudra accorder une attention toute particulière au risque de contamination de l'enfant à naître et des effets possibles du traitement antirétroviral pendant la grossesse.

► pour les autres

A part une remarque dans l'introduction, cet arrêté n'en dit pas plus sur la situation des personnes co-infectées par le VIH et une hépatite. On sait seulement que la coinfection VIH/VHC ou VIH/VHB de l'homme ou la séropositivité au VHC pour la femme n'est pas un critère d'exclusion. Ces couples pourraient parfaitement avoir accès à l'AMP mais cela reste à préciser.

Quant aux couples dont les deux personnes sont infectées par le VIH, il ne ressort pas clairement du texte comment concrètement se déroulera la prise en charge de ces couples. On peut penser qu'il y aura alors un cumul des différentes conditions et que les équipes procéderont également à un lavage du sperme afin d'éviter les risques de sur-contamination de la femme. Voilà une chose qu'il s'agira de préciser.

► comment s'y prendre ?

Il faut savoir que tous les CECOS ne pourront pas proposer ces techniques, puisque le centre doit

remplir lui aussi un certain nombre de conditions pour pouvoir accueillir ces couples (mise en place d'une équipe multidisciplinaire, création d'un circuit à risque viral, etc.). On ne connaît pas encore le nombre exact des centres, mais **d'ores et déjà 3 centres sont certains de proposer cette technique dès que les financements nécessaires le permettront. Nous conseillons donc aux couples de se mettre en contact avec ces centres.** Il s'agit du CHU La Grave à Toulouse (Dr. Louis Bujan). Tél. 05.61.77.78.41 / 05.61.77.79.01, de l'hôpital Cochin à Paris (Pr. Pierre Jouannet). Tél. 01.58.41.15.53 et du CMCO-Schiltigheim à Strasbourg (Dr. Janine Ohl). Tél. 03.88.62.83.10. Ce dernier étant par ailleurs le seul actuellement à permettre l'AMP pour les couples dont la femme est séropositive.

Cependant, il est à craindre que les listes d'attentes seront longues, puisque le nombre de couples est très nettement supérieur à la capacité d'accueil de ces trois centres et que la question du financement pour l'année 2001 ne semble pas clairement réglée. Il nous faudra donc être attentif à ce que l'arrêté ne reste pas lettre morte en raison de l'absence de financements nécessaires.

Enfin, un nouveau protocole devrait bientôt être mis en place dans trois hôpitaux parisiens. Il aurait pour but d'améliorer l'accueil et le suivi des couples. Nous vous tiendrons au courant.

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	rashs, 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. Zérit 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, ethynil-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, ethynil-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, 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.

brèves

► anti-oxydants et troubles neurologiques

Des travaux réalisés sur des neurones en culture laissent penser que des anti-oxydants pourraient contrer les effets neurologiques de l'infection par le VIH chez les patients au stade sida. **Des chercheurs américains ont montré que le liquide céphalorachidien (LCR) de patients atteints de démence liée au VIH pouvait provoquer un dysfonctionnement mitochondrial. Plusieurs molécules anti-oxydantes permettent d'éviter cette toxicité.**

Pour cette étude, les chercheurs se sont intéressés à la toxicité du LCR, que l'on a prélevé chez 30 personnes présentant une démence liée au VIH, 16 patients sans démence et 20 personnes affectées d'un autre trouble neurologique. Des cultures de neurones ont été incubées en présence de ces différents échantillons de LCR. Les auteurs ont ainsi montré que le LCR des patients infectés par le VIH et présentant une démence induisait un dysfonctionnement mitochondrial dans les neurones exposés. De plus, ce dysfonctionnement mitochondrial était lié à la sévérité de la démence.

Sept molécules anti-oxydantes ont été testées afin d'évaluer leur capacité à éviter ces atteintes mitochondriales, et six de ces molécules ont inversé les effets de la toxicité du LCR. Une des molécules, le L-deprenyl a donné des résultats prometteurs et mériterait d'être étudiée chez des patients. Le didox, un analogue de l'hydroxyurée, s'est montré également efficace et présente l'avantage d'exercer une activité antirétrovirale.

► volontaires pour un vaccin L'ANRS organise cette campagne du 28 mai au 8 juin 2001, pour recruter des personnes acceptant de participer bénévolement à des essais vaccinaux en 2001 et 2002.

Une dizaine de préparations vaccinales sont actuellement en phase I et II d'essais cliniques, les travaux de l'ANRS visant dans un premier temps à tester la tolérance de l'organisme (voir Protocoles n°XX). Quatre nouveaux essais sont programmés en 2001 et 2002. Si ce programme se révèle concluant, des essais de phase III sur l'efficacité d'un vaccin pourront être lancés après 2005. L'objectif est de susciter des réponses immunitaires, qui éliminent les cellules infectées en cas de contamination par le VIH. Pour devenir "volontaire pour un vaccin", il faut être séro-négatif au test de dépistage du VIH, être âgé de plus de 21 ans, et de moins de 55 ans, ne pas souffrir de graves problèmes de santé et ne pas être exposé aux risques de contamination par le VIH (notamment par des rapports non protégés). Les femmes qui ont un projet de grossesse ne peuvent être incluses.

Toute personne intéressée peut contacter l'ANRS au numéro vert suivant : 0 800 156 156 ou demandez le document d'information auprès de l'ANRS, 101, rue de Tolbiac, 75013 Paris.

► roche éjecte

Le laboratoire ROCHE a récemment exclu du protocole

T20-303 un patient initialement recruté lors de la phase de sélection, suite à l'apparition d'une maladie opportuniste. Le Conseil National du Sida déplore qu'un patient éligible au moment de l'inclusion, et ayant donné son consentement pour participer à l'essai ne puisse recevoir du T-20 à titre compassionnel, car l'accès à cette molécule représente pour certains patients le dernier espoir, et aussi parce ces mêmes patients se sont prêtés volontairement à une longue série d'exams en vue d'obtenir un accès à cette molécule.

Par ailleurs, le CNS regrette que la lettre d'information destinée aux patients n'aborde ni les conséquences, en termes d'accès à la molécule, d'une non-inclusion à l'issue de la phase de sélection, ni même les critères d'inclusion et d'exclusion appliqués pour le passage à la phase de traitement.

► arda

Le professeur Dellamonica, de l'hôpital de l'Archet à Nice, a modifié le mode opératoire de son essai sur les lypodystrophies chez les personnes séropositives traitées par trithérapie. Cet essai avait été dénoncé par le TRT5 (cf. Protocoles n° 17), et par le Conseil National du Sida. Il consistait notamment à prélever des tissus sous anesthésie générale, pratique contestée pour le risque qu'elle faisait courir aux malades. Les prélèvements s'effectuèrent désormais sous anesthésie locale. Le CCPPRB a également donné un avis négatif (A VERIFIER)

► amaigrissements osseux

De plus en plus de cas d'amaigrissement des os et de dégénérescence des hanches sont signalés chez les malades du sida, sans que les causes précises n'aient encore pu être élucidées. Un groupe de chercheurs américains évaluant les besoins nutritionnels des enfants infectés par le VIH a mené une étude portant sur 19 jeunes filles séropositives sous traitement, âgées de 5 à 15 ans. D'une façon générale, il apparaît que ces sujets étaient plus petits que des enfants séronégatifs du même âge. Par ailleurs, leurs os étaient significativement plus minces que la normale. Les chercheurs, sans pouvoir préciser la cause de cet amaigrissement, laissent entendre qu'il est lié à une carence en calcium. Par ailleurs, ils ont démontré que les os des jeunes filles se dégradent afin que l'organisme récupère le calcium manquant.

► et toujours

Une étude menée par l'ANRS a permis d'évaluer l'efficacité de la combinaison lamivudine (3TC) - zidovudine (AZT) dans la prévention de la transmission périnatale du VIH. Comparée au traitement par zidovudine seule, cette nouvelle combinaison a permis de réduire de deux tiers la transmission verticale : son taux était de 1,6 % (1,10 % avec césarienne, 1,75 % sans). Si la combinaison de ces deux antirétroviraux a de plus permis de réduire la charge virale chez les mères traitées, il faut toutefois noter l'apparition de résistance à la lamivudine six semaines après l'accouchement chez 39 % des femmes (résistance liée à la durée du traitement). Des effets indésirables ont été rapportés chez 238 des 452 enfants du groupe lamivudi-

ZOOM

ne-zidovudine, parmi lesquels des neutropénies et des anémies. Deux décès d'enfants non infectés sont survenus à l'âge d'un an, imputables à des troubles neurologiques liés à une toxicité mitochondriale. Les auteurs concluent donc que certes, cette combinaison d'antirétroviraux réduit encore la transmission périnatale, mais que le rapport bénéfice / risque reste encore à déterminer précisément, rappelant la nécessité d'effectuer de nouvelles études.

► tatouage et multithérapie

En supprimant l'activité virale, les antirétroviraux permettent au système immunitaire de se rebâtir, et aux CD4 de se multiplier. Ainsi de nombreux symptômes et infections difficiles à soigner auparavant, comme les verrues et la fatigue, disparaissent sous l'effet d'une multithérapie. Mais **il se produit aussi des réactions inflammatoires dans le foie, les ganglions lymphatiques et les yeux, réactions qui surviendraient parce que le système immunitaire récupère la faculté de reconnaître et de combattre les micro-organismes. C'est ce qu'on appelle "le syndrome de la restauration immunitaire"**.

Des médecins d'Alicante, en Espagne, ont récemment signalé le cas d'un patient séropositif dont les tatouages ont réagi de façon bizarre à un traitement antirétroviral qui avait déjà suscité une bonne réaction immunitaire. Les tatouages qu'il avait fait faire 10 ans plus tôt ont commencé à le démanger deux mois après l'initiation d'une multithérapie antirétrovirale. Les parties des tatouages qui avaient été faites en encre noire étaient couvertes de gales. L'analyse des tatouages n'a révélé la présence d'aucun champignon ou bactérie infectieuse.

L'inflammation a disparu après deux semaines de traitement par corticostéroïde et le patient n'a pas eu de réaction semblable par la suite.

Les médecins affirment que l'encre noire utilisée par les tatoueurs peut contenir des traces de carbone organique, de chrome, de fer ou d'oxyde de titane, éléments qui peuvent provoquer des réactions allergiques.

► attention interruptions

Attention à la contamination des couples sérodifférents. Depuis plusieurs mois, des essais d'interruptions de traitement ont été réalisés. Des cas de contaminations des partenaires séronégatifs ont été constatés. En cas d'arrêt de traitement, la vigilance de prévention doit être de mise. En effet, si les traitements permettent à une charge virale de devenir indétectable, **l'interruption des traitements peut la faire remonter et rendre les rapports non protégés de nouveau contaminants.**

L'ANRS va à l'automne, mettre en place deux essais (Intervac et Window) avec interruptions de traitement et donc placer les participants dans cette situation. Dès maintenant, ce message doit impérativement être renouvelé : pas de rapport sans préservatif. Une personne séropositive peut être contaminante quelque soit son niveau de charge virale plasmatique.

Par ailleurs nous avons également appris, que lors d'une interruption de traitement, le Sustiva doit être arrêté une semaine avant les autres antirétroviraux, du fait de sa longue demi-vie. Gare à l'apparition des résistances ! Dans le numéro de la rentrée prochaine, ces deux essais

seront publiés, ce qui nous donnera l'occasion de revenir sur la problématique des interruptions de traitements.

► changements mensuels

Des chercheurs espagnols ont éprouvé un nouveau schéma thérapeutique qui consistait à prescrire une association de médicaments pour un mois et une association différente le mois suivant. Ils viennent d'en présenter les résultats. 21 personnes séropositives ont été recrutées, toutes étaient sous traitement, 17 avaient déjà présenté des affections liées au VIH et la plupart ont pris un congé thérapeutique d'un mois avant de commencer. Des régimes thérapeutiques adaptés ont été créés pour chaque personne en fonction de leurs expériences passées des effets secondaires. Les associations thérapeutiques étaient prises deux fois par jour, les plus utilisées étant : d4T / ddI / nelfinavir / efavirenz et AZT / 3TC / ritonavir / indinavir. 6 personnes ont dû cesser avant la fin de l'étude en raison d'effets secondaires sévères. Sur les 15 autres, 6 (40%) ont vu leur charge virale diminuer sous 500 copies au 6e mois. Au 12e mois, 33 % des sujets étaient toujours en mesure de maintenir ce même niveau de charge virale. De façon générale, 67 % des sujets ont connu une augmentation de leur numération CD4+ de plus de 50 cellules. Les résultats de cette étude sont intéressants car il est difficile de trouver des associations thérapeutiques pour des personnes ayant déjà été exposées à de nombreux traitements. Cependant, ce type de schéma thérapeutique n'est pas pour tout le monde. De plus amples recherches sont nécessaires et attendues.

► répis

Les prochaines RéPi devraient avoir lieu le **19/09/01**, le **31/10/01** et le **12/12/01**, elles auront pour thèmes : **nutrition, femmes, et interruptions de traitements.** Lors de chaque réunion, un **compte rendu détaillé** est produit. Vous pouvez en demander un exemplaire en nous contactant.

► mail

Protocoles a maintenant une adresse mail qui lui est propre. Vous pouvez donc nous écrire à **protocoles@actupp.org**

► calendrier

La commission Traitements & Recherche se réunit tous les 15 jours le jeudi à 18H30. Vous pouvez nous rejoindre, le travail ne manque pas. Les prochaines réunions se tiendront les **14 et 28 juin, 12 et 26 juillet.** Pour la rentrée il suffit de nous appeler pour connaître les dates. Une permanence téléphonique est assurée tous les lundis et vendredis de **14H à 19H, au 01.49.29.04.04.**

► publications

Fin juin, un **nouveau Hors Série** de Protocoles sortira sur le thème : **la co-infection : VIH / Hépatites.**

Une nouvelle version du glossaire est également programmée pour ce mois de juin. Il comportera de **nombreuses pages supplémentaires** car il s'ouvre aux hépatites dans le cadre là aussi des **co-infections VIH / Hépatites.**

glossaire

► analogue nucléosidique

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

► ANRS

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

► antiprotéase

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

► antivirogramme

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

► aveugle

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

► B.P.C. (Bonnes Pratiques Cliniques)

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

► biodisponibilité

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

► biopsie

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

► CCPPRB

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

► CD4

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

► CD8

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

► charge virale

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

► cohorte

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

► compassionnel (accès)

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

► compliance

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

► consentement éclairé

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

► double aveugle

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

► échappement

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

► escalade de dose

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

► essai clinique

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

► galénique

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

► génotypie

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

► in vitro/in vivo

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

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

► INNTI

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

► lymphocytes T

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

► MEC

Moniteur d'études cliniques.

► phénotypie

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

► PCR

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

► placebo

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

► primo-infection

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

► protocole

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

► randomisation

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

► résistance

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

► synergie

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

► toxicité

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

► transcriptase inverse

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

► versus

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

