

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

**Directrice  
de la publication**  
Victoire Patouillard

**Rédactrice  
en chef**  
Claire Vannier  
publications@actuparis.org

**Design**  
Bleu Cobalt

**Maquette**  
Sylvère Beltrando

**Ont participé  
à ce numéro**  
Nicolas Auzeil  
Vincent Bourseul  
Hugues Fisher  
Catherine Kapusta  
Maryvonne Molina  
Charles Roncier  
Claire Vannier

**Imprimerie**  
Autographe / Paris

**Tirage**  
14.000 exemplaires

## [édito]

À Act Up-Paris, nous avons appris à nous méfier des vacances parlementaires. Cette année encore, nous avons raison d'être sur nos gardes. Le gouvernement de Jean-Pierre Raffarin a profité du mois de juillet pour amputer le budget de l'Agence nationale de recherche contre le sida (ANRS) de 10 %, soit 4,2 millions d'euros. L'ANRS se retrouve incapable de faire un second appel d'offre et c'est l'ensemble de la recherche contre le sida qui se trouve menacé par cette coupe budgétaire, d'autant plus que les compétences de l'ANRS ont été élargies au domaine des hépatites. Au printemps dernier déjà, l'Agence était menacée de démantèlement. Seule la pression des associations et des chercheurs a poussé le gouvernement à faire marche arrière. Aujourd'hui affaiblie, la recherche publique risque d'être supplantée par la recherche des laboratoires pharmaceutiques privés, dont les études sont souvent opaques et toujours financièrement intéressées. Cette coupe budgétaire est la suite logique de la politique de santé publique menée par le gouvernement. En un an et demi de présence au ministère de la Santé, le bilan de Jean-François Mattéi est accablant. Nous voulons un véritable budget et un véritable ministre de la Santé.

## [sommaire]

- 2 repères, vigilance, phases
- 3 essai kalétrig
- 4 interview anne-sophie glouzman
- 7 dossier 2<sup>ème</sup> conférence de l'ias
- 11 tableau
- 12 article qu'est-ce qu'une drogue
- 14 article les enfants aussi
- 15 article chronique du t-20
- 16 news brèves
- 22 glossaire
- 24 médias et outreach

## [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 consacrés (pages 3 à 7), notamment à qui s'adresse cet essai, et quels sont les critères pour y entrer. Enfin, repérez au-dessus de chaque titre d'essai la section qui définit le genre auquel il appartient (antirétroviraux, infections opportunistes, primo-infection, études de médicaments).

CRITÈRES	KALETRIG				
NAÏFS	OUI ET NON				
PRÉ-TRAITÉS	OUI ET NON				
CHARGEVIRALE	INDIFFÉRENT				
NOMBREDECD4	INDIFFÉRENT				
INFECTIONS OPPORTUNISTES	NON				
BÉNÉFICEDIRECT	OUI				

# repères

## ► essais, les lieux

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

**01 49 29 44 75**,  
le jeudi de 14h00 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

# 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.

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.

- **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

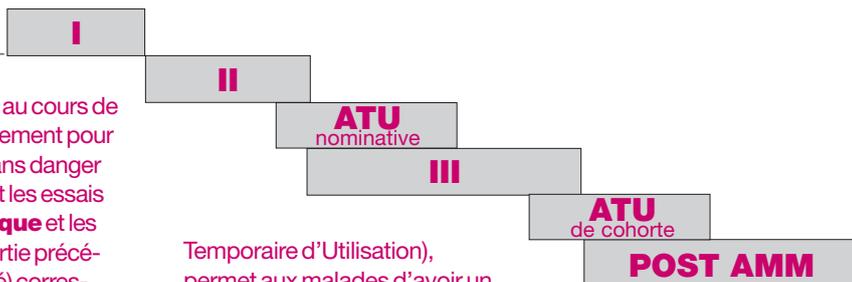
La participation à un essai vous permet de bénéficier de quelques avantages.

- **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).

# phases

## ► développement

Un essai clinique est une expérience contrôlée au cours de laquelle les volontaires se soumettent à un traitement pour voir s'il produit un effet (**efficacité**) et s'il est sans danger (**tolérance**), c'est la **phase I**. Ensuite viennent les essais permettant d'étudier l'**efficacité thérapeutique** et les **doses** optimales, c'est la **phase II**. Enfin la partie correspond à des **essais comparatifs** pour évaluer au mieux les **effets secondaires**, c'est la **phase III**. Chacune de ces phases s'enchaînent les unes aux autres avant que le produit ne soit commercialisé. Mais l'ATU (Autorisation



Temporaire d'Utilisation), permet aux malades d'avoir un accès précoce au médicament. Une ATU nominative est demandée par un clinicien pour un patient. L'ATU de cohorte est donnée à un groupe de patients qui répondent aux critères d'un protocole.

# kaletrig [imea]

**Etude pilote, prospective, ouverte, multicentrique, évaluant les dyslipidémies et leurs causalités pharmacocinétiques chez les patients traités par une combinaison antirétrovirale comprenant du lopinavir/r.**

## ► à qui s'adresse cet essai ?

**A 30 patients naïfs** d'inhibiteurs de protéase (IP) **et 30 patients en échec** d'une première ou deuxième ligne d'IP et débutant un traitement antirétroviral incluant le lopinavir/r (Kalétra®).

## ► commentaire

Le lopinavir, de la classe des IP, est connu pour provoquer une **augmentation importante du taux de cholestérol et de triglycérides**. Ce type d'anomalies augmente le risque de pancréatite aiguë et surtout le risque cardiovasculaire. La protéine P-gp a été identifiée comme pouvant influencer l'efficacité de certains IP. L'essai comprend donc une recherche des modifications génétiques de cette protéine qui permettra aux participants de bénéficier en plus de l'habituelle surveillance des troubles du métabolisme glucido-lipidique d'examen plus spécifiques. Le choix du lopinavir/r chez les patients en échec d'un 1<sup>ère</sup> ou d'un 2<sup>ème</sup> inhibiteur de protéase peut se justifier pleinement. Par contre **chez les personnes débutant un traitement antirétroviral, le choix est plus discutable, sauf si la charge virale et les CD4 l'impose**. A quel niveau intervient le laboratoire ? La liberté de prescription du médecin doit rester entière. Les questions posées par cet essai sont pertinentes mais, **la durée de l'essai donc du suivi des patients semble beaucoup trop courte** pour constater scientifiquement la montée réelle des dyslipidémies. L'étude du rôle de la P-gp semble plus prometteuse compte tenu de son impact en temps réel. La mesure de l'activité de la lipo-protéine lipase après éparine est intéressante scientifiquement mais sans bénéfice individuel direct pour les patients.

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

Il s'agit d'étudier principalement la **relation entre les concentrations sanguines de lopinavir et les taux de cholestérol total, des triglycérides et des VLDL** (lipoprotéines de très faible densité) sur une période de 6 mois. L'incidence sur la survenue des dyslipidémies du traitement par lopinavir sera également examinée. En outre, afin de rechercher une éventuelle population à risque au niveau des troubles lipidiques pour le lopinavir/r, l'essai clinique se propose d'**étudier les facteurs prédictifs associés à l'élévation des triglycérides** (sexe, âge, antécédents cardio-vasculaires personnels et familiaux, taux de cholestérol, stade de la maladie, durée d'exposition aux antirétroviraux). Par ailleurs, **une étude du profil génétique portant sur la protéine P-gp** (responsable de l'absorption, de la distribution et de l'élimination des antirétroviraux) sera réalisée pour chaque participant afin d'établir un lien avec l'efficacité de lopinavir, la charge virale et le taux de CD4.

## ► quels sont les critères pour y entrer ?

Etre majeur, être naïf de tout traitement ou ne pas avoir reçu plus de deux IP (**une petite dose de ritonavir pour boosté un IP n'est pas considéré comme un traitement à part entière**) ne pas être sous traitement hypolipémiant (médicament permettant de baisser le taux de cholestérol) ne pas présenter d'hypertriglycéridémie de grade 3 dans les 3 mois précédant l'inclusion, ne pas avoir d'infection opportuniste évolutive.

## ► quels sont les critères d'évaluation ?

**Le critère principal** est d'établir la relation entre l'incidence des anomalies lipidiques sous lopinavir/r.

**Les critères secondaires** sont : la variation moyenne des triglycérides, des VLDL, du cholestérol total, LDL, HDL et de la glycémie après mise sous lopinavir/r ; les facteurs prédictifs associés à l'élévation des triglycérides ; la relation entre le génotype de la P-gp et les concentrations sanguines de lopinavir/r, la charge virale et le taux de CD4 ; la relation entre la diminution de la charge virale à la 2<sup>ème</sup> semaine et la réponse virologique à la 24<sup>ème</sup> semaine ; le nombre de patients présentant une hypertriglycéridémie de grade 3 (sévère) ou 4 (menace vitale).

## ► comment se déroule l'essai ?

Au cours de la 1<sup>ère</sup> visite un certain nombre de **données cliniques** (antécédents de risques cardio-vasculaires tels que : hypertension artérielle, diabète, obésité, tabac, événement coronarien, traitement antirétroviral, etc.) **et biologiques** (charge virale, bilan lipidique, génotype de la P-gp, etc.) seront collectées. Le traitement comportera une **combinaison d'antirétroviraux incluant lopinavir/r**. A l'issue de la 2<sup>ème</sup> semaine de traitement, un prélèvement sera réalisé afin d'apprécier la tolérance biologique du traitement, son efficacité sur la charge virale ainsi que l'étude des concentrations de lopinavir/r, des triglycérides et du cholestérol. Si les concentrations mesurées de lopinavir/r sont trop faibles, **la dose sera réadapter afin que le traitement soit efficace**. Au cours des visites des 12<sup>ème</sup> et 24<sup>ème</sup> semaines, des dosages seront à nouveau réalisés, pour les mêmes raisons. La mesure des VLDL, des triglycérides et du cholestérol sera également effectuée.

L'essai se déroule dans 9 hôpitaux de la région parisienne.

**Période d'inclusion : 6 mois, durée de l'étude : 6 mois, début de l'étude : 1<sup>er</sup> semestre 2003.**

## qui contacter ?

► **coordinateur clinique de l'essai**  
**Dr Jean-Luc Meynard,**  
**Hôpital Saint Antoine 75012 Paris**

**01 49 28 24 38**

**01 49 29 44 82**

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



**interview**  
**anne-sophie**  
**glouzmann**



**Anne-Sophie Glouzmann a passée avec succès sa thèse pour le diplôme d'état de Docteur en Pharmacie sur le thème de «sida : une épidémie qui se décline aussi au féminin». Nous y avons assisté le 13 juin 2003, elle a bien voulu répondre ensuite à nos questions.**

**Protocoles : Qu'est ce qui vous a amené à choisir ce sujet pour votre thèse ?**

**Anne-Sophie Glouzmann :** je voulais travailler dans le domaine de la santé des femmes et j'ai contacté Marianne Storogenko, pharmacienne du service du droit des femmes (du ministère de la Parité et de l'Égalité professionnelle). Parmi les sujets qu'elle m'a proposé, se trouvait la question des femmes et du virus du sida, très peu documentée. Quelques jours auparavant j'avais lu dans le *Imivire* d'Aline Pailler "Femmes en marche" aux Editions Le temps des cerises, un article d'Emmanuelle Cosse à propos des femmes oubliées dans l'épidémie du sida. Elle y expliquait que les femmes séropositives n'étaient pas prises en compte de manière spécifique dans l'infection à VIH, hormis dans la transmission mère/enfant. Ce sont ces faits qui m'ont décidé à choisir ce thème.

**Au départ, vous aviez très peu de choses. Comment avez-vous procédé pour vos recherches ?**

**ASG :** Au départ je n'avais donc que cet article, ainsi que certains textes sur les femmes parus dans *Action*. J'ai commencé par assister à un premier colloque sur "Femmes et VIH", qui se trouvait être une RéPI d'Act Up. Ensuite je suis allée au CRIPS (centre régional d'information et de prévention du sida) et à des réunions organisées par les associations comme Dessine-moi un mouton ou Sida Info Service qui traitaient de ce sujet. J'ai aussi suivi le congrès GSK sur les femmes. Enfin, j'ai rencontré des professionnels de santé (médecins, infirmières, sage-femme, psychologue, etc.).

**Au fur et à mesure de vos recherches, que découvrez-vous de marquant sur les femmes infectées par le virus du sida ?**

**ASG :** Il y a des spécificités, notamment au niveau des effets secondaires des traitements, comme les lipodystrophies et la toxicité mitochondriale. Très peu de recherches ont été faites sur les femmes. Pourtant, on sait qu'entre les hommes et les femmes, il existe des différences de poids, de taille, de physiologie, de métabolisme des médicaments,

de statut hormonal et immunologique. Mais, le monde de la recherche commence à peine seulement à s'intéresser à cette problématique.

**Comment expliquez-vous cela ? Pourquoi le milieu médical ne cherche-t-il pas à comprendre, hormis lorsqu'il s'agit de la transmission mère/enfant ?**

**ASG :** Je pense que, en France, la notion de genre n'a pas encore été intégrée dans le domaine de la santé. Il existe peu de données sexuées.

**Vous parliez de différences importantes au niveau des effets secondaires des traitements. Quelles sont ces différences ?**

**ASG :** Certains effets indésirables sont plus fréquents chez les femmes que chez les hommes, comme l'acidose lactique due aux inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (surtout chez les femmes obèses), les lipohypertrophies et les réactions cutanées avec le triste exemple de la névirapine. Ce sont les différences les plus marquantes.

**Dans le cas de l'acidose lactique, que se passe-t-il ?**

**ASG :** L'acidose lactique apparaît en cas de dysfonctionnement des mitochondries. Les mitochondries sont les "centrales énergétiques" de la cellule. Quand on absorbe des glucides et des lipides, ce sont elles qui permettent de les transformer afin d'apporter de l'énergie au corps.

Il y a 2 voies pour fabriquer de l'énergie. La première, qui se fait sans les mitochondries, en absence d'oxygène, transforme les sucres et les graisses pour aboutir à la formation d'acide lactique. Cela fournit un peu d'énergie. La seconde voie se fait grâce aux mitochondries, à partir des sucres et des graisses, en présence d'oxygène et fournit beaucoup d'énergie. Les antirétroviraux, surtout les inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse, peuvent inhiber une enzyme très utile aux mitochondries, empêchant ainsi leur bon fonctionnement. Pour compenser, la cellule va se rabattre sur la première voie de production d'énergie. L'acide lactique sera alors produit en excès. C'est la fameuse acidose lactique dont les conséquences peuvent être le coma ou la mort.

**Entre les hommes et les femmes qui ne prennent pas d'antirétroviraux, l'évolution de la maladie est-elle la même ?**

**ASG :** Pendant les 5, 6 premières années après la contamination, les marqueurs de la maladie sont différents entre les hommes les femmes. La charge



virale est plus faible chez les femmes, et à l'inverse le taux de CD4 plus important. Après 5 à 6 ans, les valeurs de ces marqueurs entre les hommes et les femmes se rejoignent et l'évolution de la maladie sera la même. Les mécanismes de ces différences ne sont pas bien connus. Des liens entre les systèmes immunitaire et hormonal ont cependant été démontrés.

On ne sait pas encore évaluer les conséquences de ces différences en matière de traitement. Faut-il initier le traitement plus tôt ou plus tard chez les femmes ?

**Parmi les différences fondamentales entre les hommes et les femmes, il y a notamment les problèmes gynécologiques. Qu'avez-vous trouvé à ce sujet ?**

**ASG :** En matière de gynécologie, le VIH intervient :  
 - sur les infections : les infections gynécologiques sont plus fréquentes et plus récidivantes chez les femmes séropositives que chez les femmes séronégatives, notamment les infections à papillomavirus qui, si elles ne sont pas ou mal traitées, peuvent dégénérer en cancer invasif du col de l'utérus.  
 - sur la physiologie féminine, notamment la puberté et la ménopause, de rares études ont montré que la puberté serait retardée chez les jeunes filles séropositives. Par ailleurs, la ménopause en général provoque entre autres des troubles du métabolisme des sucres et des graisses, pouvant entraîner des troubles cardio-vasculaires. Ces troubles associés aux effets secondaires des antirétroviraux risquent alors d'être amplifiés et aggravés.

**Au cours de vos recherches, est-ce que vous avez pu constater que certain pays étaient plus avancés en matière de recherche sur les femmes infectées par le virus du sida ?**

**ASG :** Il me semble qu'aux Etats Unis la recherche est plus avancée. En effet des recommandations ont été faites afin d'inclure dans les essais cliniques et les cohortes un pourcentage de femmes correspondant au visage de l'épidémie, ainsi il existe des études de cohortes qui ne comportent que des femmes. La notion de genre est plus intégrée que dans les pays européens. J'ai trouvé aussi pas mal de choses en Allemagne. Depuis 2001, un groupe de travail intitulé "les enjeux spécifiques de l'infection VIH chez les femmes" a été créé à l'ANRS, mais c'est encore récent.

**Quelles sont pour vous les choses importantes à surveiller chez les femmes séropositives ?**

**ASG :** Le suivi gynécologique des femmes séropositives est essentiel en raison notamment des risques de lésions à papillomavirus. Il faut également tenir compte d'éventuelles interactions entre les antirétroviraux et certains médicaments utilisés par les femmes, comme les hormones contraceptives et les traitements

hormonaux de substitution utilisés au cours de la ménopause.

Nous avons vu que certains effets indésirables des antirétroviraux sont plus fréquents chez les femmes que chez les hommes. Cela serait dû à des différences de pharmacocinétique entre les hommes et les femmes. Or, la pharmacocinétique des médicaments est influencée par des facteurs comme le poids, la taille, la répartition des graisses. En pratique, il semble intéressant d'adapter la posologie des antirétroviraux au moins au poids des femmes. Ne pas calquer les traitements des femmes sur ceux des hommes.

Enfin, une surveillance cardio-vasculaire des femmes séropositives est capitale. En effet, sous antirétroviraux, les femmes non ménopausées risquent de perdre leur protection hormonale naturelle contre les troubles cardio-vasculaires.

**Au vu de tout cela, que faut-il faire pour que les femmes soient prises en compte de manière spécifique par les médecins ?**

**ASG :** Il est nécessaire que les professionnels de santé, les industriels, les responsables des politiques de santé intègrent la notion de genre. On distingue actuellement les adultes et les enfants. Il faudrait aller plus loin et distinguer les hommes, les femmes et les enfants. Cette distinction doit se faire à tous les niveaux : prévention et promotion de la santé, recherche biomédicale aussi bien des laboratoires publiques et privées, soins et formation des professionnels de santé.

**Au sein des associations on se rend compte de la difficultés de faire parler, d'une certaine manière, les femmes de la séropositivité. Est ce que vous l'avez remarqué, justement en allant dans ces associations ?**

**ASG :** Actuellement dans le monde, plus de la moitié des personnes contaminées sont des femmes. Il est frappant de constater que les femmes ont revendiqué le droit à la contraception et à l'IVG et que cette mobilisation ne se retrouve pas dans la lutte contre le sida. Il serait intéressant de connaître les raisons de ces faits, afin de mieux mobiliser les femmes elles-mêmes, mais aussi les pouvoirs publics, les médecins, les gynécologues, les chercheurs. Il y a encore aujourd'hui beaucoup de femmes qui ignorent que les risques de transmission par voies sexuelles de l'homme à la femme sont plus importants que de la femme vers l'homme.



**2<sup>ème</sup> conférence  
de l'IAS**

# 8 pathogénèse et traitements

**Deuxième de la série, la conférence de l'IAS (International Aids Society) sur le VIH : pathogénèse et traitements fait suite à celle organisée à Buenos Aires il y a deux ans (lire Protocoles n°20). Bien évidemment, cette conférence devait être pour nous un événement exceptionnel, non seulement parce que, organisée à Paris, ce fut pour Act Up une occasion rare d'y participer largement mais surtout parce que ce fut une occasion de recevoir les activistes du monde entier et de leur proposer des thèmes de travail commun.**

## ► forum communautaire, conférence politique

En préliminaire à la conférence officielle, le forum communautaire rassemblait ne nombreux représentants d'associations de malades ou de soutien aux personnes atteintes du monde entier. Au delà d'une confrontation de nos expériences ce forum a permis aux participants d'échanger leur point de vue sur **ce que nous attendons de la recherche, tant sur le plan clinique, sur l'accès aux soins que sur les questions étiques.**

La matinée s'est axée autour de 3 thèmes :

- **la prise en charge du VIH/sida** : une introduction aux antirétroviraux a permis de présenter l'histoire naturelle de la maladie, l'immunologie et les modes d'action des antirétroviraux avant de détailler les recommandations au Nord et au Sud. Les conséquences de l'introduction des antirétroviraux dans les pays du Nord et la prise en charge des infections opportunistes au Sud ont montré une fois de plus le fossé qui nous séparent. Les effets indésirables et la qualité de vie, l'observance, les résistances, les nouveaux médicaments, les interruptions de traitement et l'immunothérapie ont posé les bases du débat prévu l'après-midi.
- **les essais cliniques** : une introduction aux aspects techniques (différentes phases, randomisation, statistiques, placebo, etc.) a permis de mieux appréhender les outils pour aborder ensuite la question de l'éthique dans la recherche, du droit des participants, du consentement éclairé, des législations, etc.
- **l'accès aux traitements** : après un aperçu des changements opérés au niveau international (Fond mondial, recommandations de l'OMS, sources de financement, etc.) des informations techniques (prix, qualité, disponibilité, législation, licences obli-

gatoires, etc.), la problématique des campagnes menées au niveau international nous a renseigné sur la meilleure façon de travailler ensemble.

**Les ateliers de l'après-midi ont prolongé les thématiques du matin afin d'élaborer des plaidoyers :**

- **plaidoyer pour une meilleure prise en charge** : essentiellement basé sur la question de la relation médecin/patient il s'agissait d'évaluer les différences entre le Nord et le Sud, d'établir des principes pour permettre un accès au meilleur traitement et d'identifier les aspects de cette relation qui peuvent évoluer rapidement.

- **plaidoyer sur les essais cliniques** : en s'appuyant sur l'implication des associations, des communautés ou des femmes dans la recherche, l'importance du rôle des personnes atteintes a fait l'unanimité et doit encore être renforcé.

- **plaidoyer pour l'accès aux traitements** : la table ronde a repris les campagnes actuelles : "initiative pour préparer l'accès aux traitements" et la campagne "Fund The Fund" afin d'envisager les stratégies possibles d'un plaidoyer global pour l'accès aux traitements.

## ► 20 ans de recherche

La rencontre de Paris fut l'occasion d'un bilan de vingt années de recherches dans le domaine du sida. Antony Fauci, le Directeur du NIAID (National Institut of Allergy and Infectious Diseases, USA) et l'un chercheurs les plus réputés dans le domaine du VIH, a retracé **les deux décennies écoulées depuis la découverte du VIH.** Son exposé a surtout fait une grande place aux avancées thérapeutiques et à la collaboration entre la recherche et la clinique. Rappelant les publications du CDC d'Atlanta de juin 1981 qui marquaient le début de l'ère sida, un nom donné dès décembre 1981, il a fallu attendre encore deux ans avant de reconnaître l'agent de cette maladie : le virus de l'immunodéficience humaine. **L'histoire des rétrovirus, démarrée en 1975** par un prix Nobel de médecine a permis depuis, non seulement d'apporter des connaissances scientifiques inouïes tant en virologie qu'en immunologie mais a aussi permis l'émergence de traitements antiviraux.

**Le génome du VIH est probablement le plus connu et le plus étudié de tous les virus.** Mais parallèlement, la connaissance du rôle des lymphocytes T CD4 et CD8, des cytokines et de leurs récepteurs cellulaires ainsi que les mécanismes détaillés de l'immunité a fait d'énormes progrès. En clinique, depuis 1985 avec l'utilisation de l'AZT et jusqu'à aujourd'hui, 24 molécules ont été testées et rendues accessibles pour freiner la course du VIH.

Les trithérapies ont permis un net recul de la mortalité mais l'idée d'éradication énoncée trop vite a été abandonnée au profit du contrôle de la réplication virale, mettant les malades devant un nouveau défi, celui de vivre avec leur traitement malgré les effets indésirables dont la liste et les méfaits ne cessent de s'allonger. **Une autre ombre au tableau, la recherche d'un vaccin** commencée dès la découverte du virus se heurte encore et toujours à l'immense variabilité du VIH. Les dernières approches s'ébauchent, alors que les chercheurs fondent de nouveaux espoirs dans des montages vaccinaux de plus en plus ambitieux.

Le chapitre final de l'exposé de Antony Fauci fut consacré au rôle de l'activisme dans la recherche sur le VIH/sida. Il a souhaité rappeler en conclusion que **les personnes atteintes ont eu une place essentielle dans le formidable élan de recherche que le sida a suscité**, comparé à d'autres problèmes de santé, faisant de ce domaine un cas à part dans le monde de la médecine.

### ► les traitements

La nouveauté en matière d'antiviraux est nécessaire pour faire face aux problèmes des personnes en échappement mais aussi aux pénibles effets indésirables des traitements actuels. **Les résultats des essais cliniques permettant la distribution de nouvelles molécules ont été présentés** lors des séances consacrées aux traitements.

Comme on l'attendait, Roche était au rendez-vous, multipliant les résultats sur **le T20**. L'atazanavir et le tipranavir confirment leur intérêt. Ce dernier, fabriqué par la firme allemande Boehringer Ingelheim, présenté notamment lors du symposium du laboratoire en marge de la conférence est un produit attendu par les malades en échappement. Cela n'empêche pas le laboratoire d'organiser un programme d'essais cliniques une fois de plus contraire à la nécessité urgente de ce type de produit afin de satisfaire ses besoins marketing. C'est ce qui a conduit Act Up-Paris à intervenir au milieu du symposium de Boehringer afin de **dénoncer les manquements étiques de la firme**. Parmi les autres produits nouveaux faisant l'objet de résultats présentés à la conférence, on compte un nouvel inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse, **le SPD754** en phase d'étude clinique I/II présentant une efficacité sur des virus résistants à cette classe de médicaments et 2 nouvelles antiprotéases : **le GW433908** (Glaxo) en phase III, actif, lui aussi, sur les virus résistants aux autres IP et **le TMC114** (Tibotec) en phase II, testé avec un succès prometteur chez des personnes ayant échappé aux autres inhibiteurs de protéase.

Par ailleurs, **les études de stratégie de traitement confirment les intuitions**. Ainsi, selon une étude rassemblant les patients de 13 cohortes, soit 2488 personnes, les traitements de sauvetage les plus efficaces sont ceux qui utilisent au moins deux nouveaux produits, particulièrement s'il s'agit d'inhibiteur de protéase. L'étude remarque aussi que

l'usage des molécules récentes est plus souvent couronné de succès que ne l'étaient les produits anciens. En revanche, le succès d'un tel traitement est moins fréquent après un arrêt des médicaments prolongé et surtout après une longue période sans inhibiteurs de protéase.

**L'observance reste la bête noire des cliniciens**, mais pour des raisons qui ne semblent pas faire l'unanimité. Les firmes pharmaceutiques croient toujours à un confort accru des traitements qui utilisent le minimum de prises et de pilules. Et **les excès en la matière se payent cher** : qui s'étonnerait de voir que dans l'essai ACTG 5095 comparant Combivir® (zidovudine + lamivudine) plus éfavirenz à Trizivir® (zidovudine + lamivudine + abacavir) plus éfavirenz et à Trizivir® seul, ce dernier bras a été arrêté prématurément à cause du nombre trop élevé de personnes en échappement. De même, l'essai de GSK proposant en une seule prise par jour abacavir + lamivudine + ténofovir a également été contraint d'être arrêté prématurément à cause par d'un résultat intermédiaire accablant : **58% de personnes en échappement !** Force est de constater que les rêveries marketing des laboratoires coûtent cher aux malades.

Afin d'éviter l'apparition de résistances, une étude a proposé l'alternance de deux traitements associant d'une part deux nucléosidiques à un inhibiteur de protéase et d'autre part deux autres nucléosidiques à un non-nucléosidique. Résultat : **un risque d'échappement nettement moindre et aucun cas (0%) de résistance** du virus chez ceux qui alternent.

### ► les effets intolérables

Les effets indésirables ont été beaucoup étudiés et **quelques pistes nouvelles ont pu être proposées** pour lutter contre les troubles métaboliques et la toxicité de certains antiviraux. Ainsi la **lamivudine est en tête de liste des traitements reconnus comme la source de tous les ennuis** et il reste surprenant que les médecins puissent encore prescrire ce genre de produit en routine tant ils sont délétères. Parmi tous les facteurs de risques d'effets graves, une étude rassemblant 1.155 personnes permet de mettre en évidence les plus inquiétants (par ordre d'importance décroissante) : la co-infection avec les hépatites B et C, les difficultés rénales, l'usage de l'indinavir en première intention, les problèmes hépatiques, une charge virale au delà de 100 000 copies. Pour ce qui est des **lipodystrophies**, l'usage de la lamivudine est nettement pointé du doigt par cette même étude. Une autre équipe a étudié **les effets de l'éfavirenz sur le système nerveux** et a conclu que cette molécule a un effet sur le sommeil provoquant des insomnies qui sont à l'origine de nombreux troubles dont se plaignent les personnes qui en prennent.

**Les troubles métaboliques** et les lipodystrophies sont des sujets qui remplissent de plus en plus les salles des symposiums qui leurs sont consacrés. Jacqueline Capeau et Morris





Schambelan ont tenté de présenter l'état des connaissances sur ces sujets, rappelant le rôle des inhibiteurs de protéases dans les problèmes de dyslipidémie et d'insulinorésistance, le rôle des inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse dans la toxicité mitochondriale et la conséquence de ces effets dans l'apparition des lipodystrophies. Plusieurs présentations orales sont venues apporter de nouveaux éléments de compréhension sur ce phénomène et sur les **décalcifications osseuses et altérations des terminaisons nerveuses**. Enfin, pour lutter contre les **lipoatrophies**, la rosiglitazone pourrait être efficace en permettant une meilleure utilisation du glucose et une régression des symptômes de lipoatrophie.

### ► la recherche fondamentale

La recherche sur le virus permet de dégager les futurs angles d'attaque thérapeutique. C'est pourquoi il s'agit souvent d'un sujet d'importance dans ce genre de conférences. Ainsi le travail de nombreuses équipes à travers le monde a permis de mettre en évidence **comment le VIH peut déjouer les défenses antivirales naturelles de l'organisme grâce à une de ses protéines appelée Vif**. Ce genre de mécanismes s'est dévoilé progressivement au fil des conférences. Il est le meilleur exemple pour comprendre la difficulté de la recherche et la nécessité de ces rencontres régulières au plus haut niveau scientifique. Il en est de même pour ce qui est de **la compréhension des mécanismes d'infection**. Les cellules dendritiques, ces soldats du système immunitaires qui patrouillent en périphérie de notre corps et qui signalent aux lymphocytes T CD4 les agents infectieux qu'ils ont découverts, ont été encore une fois pointés comme étant les meilleurs agents d'infection. En effet, ces cellules qui captent les envahisseurs se font piéger par le VIH et c'est en accomplissant leur rôle qu'ils viennent porter l'infection encore plus efficacement que les virus circulant. Ces résultats permettent tant aux recherches thérapeutiques que vaccinales de comprendre leurs échecs et de mieux cibler les essais à venir.

### ► épidémiologie.

Mais la connaissance toujours accrue du virus n'apporte pas que des bonnes surprises. **Le VIH possède de nombreux variants, ce qui rend la tâche des vaccins très difficile**. Progressivement, les études d'épidémiologie nous montrent que les différents sous-types sont capables de se recombinaison chez des personnes plusieurs fois contaminées, donnant ainsi lieu à de nouveaux variants. Ce phénomène ne peut que nous inquiéter et nous inciter à renforcer la prévention car s'il est plus aisément imaginable en Afrique dans des populations fortement contaminées et sans mesures de prévention efficaces, il est aussi présent au Nord où l'on a trouvé des personnes infectées longtemps sans pro-

blèmes, sombrer soudain dans une infection explosive parce qu'ils avaient été sur-contaminés par des virus différents. Une autre étude sur les résistances en France a d'ailleurs montré par ses résultats que la diversité des virus au delà du sous-type B allait croissante dans notre pays.

### ► nord/sud

Les traitements au Sud récuse les fantasmes protectionnistes du Nord. **La participation de nombreux cliniciens et chercheurs des pays en développement** a permis de comprendre les difficultés auxquels ils sont confrontés du fait de l'absence de structures et de moyens. Mais elle a aussi permis de mettre en évidence un des faits les plus importants pour démentir les réticences encore existantes à la distribution des antiviraux dans les pays du Sud : les risques d'apparition de résistance du virus, longtemps prédits même encore récemment par les co-découvreurs du VIH, Robert Gallo et Luc Montagnier, n'existent pas. Au contraire, de bons exemples ont été donnés, montrant que **l'observance et donc l'efficacité des traitements est bien meilleure dans ces pays**.

Autre preuve, s'il en est besoin, de la nécessité des antiviraux dans les pays en développement, l'étude Simba conduite en Afrique devait étudier la possibilité de réduire la transmission de la mère à l'enfant lorsque celles-ci allaitent leur nouveau né au sein. Par un traitement tant pour la mère que pour les enfants ainsi nourris, cette étude montre que seulement 0,8%, soit 3 enfants sur 370 sont devenus séropositifs.

### ► lexique

La **pathogénèse** est l'étude des causes et du développement des maladies ainsi que le mécanisme par lequel est produit un processus pathologique.

Traitement/dosage	Effets secondaires	Associations contre-indiquées et déconseillées	Recommandations
<b>Inhibiteur analogue nucléosidique de la transcriptase inverse</b>			
<b>Epivir®</b> (3TC, lamivudine) Glaxo Smith Kline 300 mg/jour (150 mg deux fois par jour) en solution pour usage pédiatrique	maux de tête, fatigue.	zalcitabine.	pas de surveillance particulière.
<b>Hivid®</b> (ddC/zalcitabine) Laboratoires Roche 0,75 mg trois fois/jour approuvé pour usage pédiatrique	rashs, aphtes, neuropathie, maux d'estomac, nausées, pancréatites.	lamivudine, didanosine, stavudine.	surveiller les risques de neuropathie et de pancréatite.
<b>Rétrovir®</b> (AZT/zidovudine) Glaxo Smith Kline 500-600 mg/jour approuvé pour usage pédiatrique	anémie, neutropénie.	stavudine, ribavirine.	suivi sanguin pour surveiller l'apparition éventuelle d'anémie (baisse des globules rouges) ou de neutropénie (baisse des globules blancs).
<b>Videx®</b> (ddl/didanosine) Bristol-Myers Squibb 400 mg/jour approuvé pour usage pédiatrique	maux d'estomac, diarrhées, pancréatites, neuropathies, maux de tête.	ganciclovir, stavudine, zalcitabine.	prendre à jeun et à distance des autres médicaments, éviter l'alcool qui augmente le risque de pancréatite.
<b>Zerit®</b> (d4T/stavudine) Bristol-Myers Squibb 60 à 80 mg /jour en solution pour usage pédiatrique	neuropathie, pancréatite, troubles métaboliques (dai-bète, lipotrophie, et.).	didanosine, zidovudine, doxorubicine, zalcitabine.	surveiller les risques de neuropathie et pancréatite. Il peut être impliqué dans l'apparition de lipotrophies (perte de graisse sous-cutanée).
<b>Ziagen®</b> (abacavir) Glaxo Smith Kline 600 mg/jour approuvé pour usage pédiatrique	fatigue, douleurs abdominales, hypersensibilité, rash, fièvres, nausées.	éthanol.	problèmes d'hypersensibilité qui peuvent nécessiter l'arrêt du traitement. <b>Ne jamais reprendre le traitement.</b>
<b>Inhibiteur non-nucléosidique de la transcriptase inverse</b>			
<b>*Rescriptor®</b> (delavirdine) Pharmacia & Upjohn 400 mg trois fois/jour à l'étude pour usage pédiatrique	éruption cutanée sévère (rash).	rifampicine, rifabutine, astémizole, cisapride, dihydroergotamine, ergotamine, terfénadine, carbamazépine, phénytoïne, phénobarbital.	surveiller l'apparition d'éruption cutanée sévère (rash).
<b>Sustiva®</b> (efavirenz, DMP-266) DuPont Pharma 600 mg une fois/jour à l'étude pour usage pédiatrique (0-3 ans)	troubles système nerveux central : ébriété, vertiges, cauchemars. Eruption cutanée parfois sévère (rash).	saquinavir, astémizole, cisapride, midazolam, terfénadine, triazolam, ethinyl-oestradiol, ritonavir.	à prendre au coucher. Si les effets secondaires sur le système nerveux se prolongent, parlez-en à votre médecin.
<b>Viramune®</b> (névirapine) Boehringer Ingelheim 200 mg /jour pendant 14 jours puis 200 mg deux fois/jour approuvé pour usage pédiatrique	Fièvres, éruption cutanée sévère (rash).	saquinavir, kétoconazole, ethinyl-oestradiol, rifampicine.	vous ne devez pas prendre Viramune en cas d'insuffisance hépatique sévère.
<b>Inhibiteur nucléotidique de la transcriptase inverse</b>			
<b>Viréad®</b> (ténofovir) Laboratoires Gilead 300 mg/jour non étudié pour usage pédiatrique	troubles digestifs, nausées, diarrhées, flatulences, vomissements, diminution du phosphate sanguin d'où problèmes rénaux et osseux	lopinavir, didanosine, antibiotiques de la famille des aminosides, foscarnet sodique, amphotéricine B, vancomycine, iséthionate de pentamidine, ganciclovir	à prendre au moment du repas, est contre indiqué en cas d'antécédents d'allergie au ténofovir, et si insuffisance rénale
<b>Inhibiteur de protéase</b>			
<b>Agénérase®</b> (amprénavir) Glaxo Smith Kline 1200 mg deux fois par jour non recommandé pour enfants de -4 ans	Eruptions cutanées, troubles gastro-intestinaux, paralysie autour de la bouche.	terfénadine, astémizole, cisapride, pimozone, triazolam, diazépam, flurazépam, midazolam, dérivés de l'ergot de seigle, rifampicine, millepertuis.	à prendre avec précaution pour les personnes souffrant d'insuffisance rénale ou hépatique.
<b>Crixivan®</b> (indinavir) Merck Sharpe & Dohme-Chibret 800 mg trois fois/jour à l'étude pour usage pédiatrique (-4ans)	calculs rénaux, sécheresse cutanée, alopécie (perte de cheveux).	rifampicine, astémizole, cisapride, dihydroergotamine, ergotamine, terfénadine, ethinyl oestradiol.	à prendre à jeun, avec de l'eau, toutes les huit heures. Boire au minimum 1,5l d'eau pour éviter les calculs rénaux.
<b>Fortovase®</b> (saquinavir nouvelle formule) 3,600 mg/jour <b>Invirase®</b> (saquinavir) 1,800 mg/jour Laboratoires Roche non étudié pour usage pédiatrique	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. L'association Invirase + Norvir en baby dose est recommandée pour améliorer ses concentrations plasmatiques.
<b>Kalétra®</b> (ABT 378/lopinavir+ritonavir) Laboratoires Abbott 400 mg/100 mg deux fois/jour non recommandé pour enfants de -2 ans	diarrhées, hypertriglycéridémies, pancréatites.	astémizole, terfénadine, midazolam, triazolam, cisapride, pimozone, amiodarone, alcaloïdes de l'ergot de seigle, millepertuis, rifampicine, disulfirame, metronidazole.	contre indiqué en cas d'insuffisance hépatique sévère.
<b>Norvir®</b> (ritonavir) Laboratoires Abbott 1,000-1,200 mg/jour en solution pour les enfants	troubles digestifs, diarrhées, élévation des triglycérides.	astémizole, cisapride, dihydroergotamine, ergotamine, terfénadine, pimozone, rifampicine, efavirenz, midazolam, rifabutine, triazolam.	à prendre pendant le repas.
<b>Viracept®</b> (nelfinavir) Laboratoires Roche 750 mg trois fois/jour approuvé pour usage pédiatrique	diarrhées.	rifampicine, astémizole, cisapride, dihydroergotamine, ergotamine, terfénadine.	surveiller les diarrhées.

\* médicament sans AMM à ce jour.

# qu'est-ce qu'une drogue ?

**Entre le médicament et la drogue, où est la frontière ? Entre le thérapeutique et le plaisir, où est la frontière ? Dans les deux cas, ils font appel au fonctionnement fondamental de notre organisme. Parlons en.**

## ► définitions

Le mot drogue, en anglais "drug" est à l'origine la **matière première de médicaments** vendus ou préparés en officine. C'est aussi une **substance dotée de propriétés pharmacodynamiques**, utilisables en thérapeutique, mais dont il peut être fait un usage abusif dans des buts non médicaux. Ceci peut conduire à la toxicomanie, état de dépendance physique et/ou psychique à l'égard de la substance ainsi consommée. A partir du XIX<sup>ème</sup> siècle ce mot désigne une substance naturelle ou synthétique dont la consommation provoque un état modifié de la conscience. Suivant leur effet psychique dominant ces substances se répartissent en **3 grandes catégories**.

- les **stimulants** : cocaïne, amphétamines, nicotine.
- les **sédatifs** : opiacés (morphine, héroïne), benzodiazépines.
- les **hallucinogènes** : LSD, cannabis.

Certaines substances ont un **effet mixte** : l'alcool, d'abord excitant puis sédatif ; la MDMA, à la fois stimulante et hallucinogène.

Dans certains pays, **l'alcool et le tabac** sont considérés comme des drogues, pouvant provoquer des comportements d'abus et de troubles de santé.

## ► historique

**3.000 ans** avant notre ère, des tablettes sumériennes font mention du pavot à opium ! La chimie moderne a per-

mis l'extraction des principes actifs à partir de plantes dont on avait découvert les effets thérapeutiques. **En 1808** on extrait la morphine de l'opium, c'est le plus puissant principe psycho-actif de l'opium. **En 1859** la cocaïne est extraite après de multiples manipulations de la feuille de coca. **En 1898**, l'héroïne (opiacé semi-synthétique dérivé de la morphine) commence à être utilisée en médecine. **En 1903** apparaissent les barbituriques, ils sont purement synthétiques. A partir de l'éphédra, utilisé en Asie, on isole les amphétamines par modification du principe actif. Pendant la guerre de **1870**, la morphine soulage la douleur des blessés. Pendant la première guerre, la cocaïne aide les pilotes de chasse à lutter contre la peur et la fatigue. La deuxième guerre mondiale voit l'utilisation de la cocaïne se généraliser chez les militaires. **En 1950**, on commercialise les premières benzodiazépines pour un usage médical. **En 1960-1970**, on extrait de la marijuana le principe actif : le THC.

Pour beaucoup de ces substances, **la démarche originale était la recherche de substances médicamenteuses**, mais la recherche à des fins militaires a permis d'en découvrir un certain nombre (méthadone, héroïne, etc.), l'histoire nous montre que leur destination première s'est confortée mais que l'homme s'en est aussi emparé à d'autres fins.

## ► action sur le cerveau et sur notre comportement

**Elles interfèrent avec des mécanismes fondamentaux de transmission de l'information d'un neurone à l'autre**, en particulier lorsque ceux-ci utilisent des messagers chimiques : neurotransmetteurs ou neuromédiateurs. Nombre d'entre elles provoquent la libération de la dopamine. Ce mécanisme semble avoir un rôle fondamental dans leur action.

**Le mode de consommation et donc la modification de l'absorption du produit dans son métabo-**

**lisme joue sur l'intensité des effets.** Le réseau des neurones en étant stimulé provoque des "effets ressentis" (ce n'est pas forcément la jouissance, cela peut être l'euphorie, l'irritation, la détente, la modification de l'espace temps, etc.) d'autant plus intense et rapide que la substance est fumée ou injectée. Par contre dans le cas d'une substance calmante, telle que l'héroïne celle-ci agit en se fixant sur certains récepteurs comme une clé. Ces récepteurs sont normalement occupés par des neuromédiateurs produits par le système nerveux lui-même. L'héroïne vient mimer l'action de ceux-ci. Ces messagers chimiques internes sont appelés des endorphines (ou morphines endogènes). Leur rôle est de diminuer l'intensité des messages douloureux. Ainsi, dans le cas de l'héroïne, à l'arrêt de sa consommation, si elle est régulière, l'organisme ayant cessé de produire des endorphines, le syndrome de sevrage se traduira par des douleurs intenses et une immense anxiété. Ce mécanisme est démontré également pour les benzodiazépines (utilisés contre l'anxiété ou pour induire le sommeil) et le cannabis. Dans le cas de substances excitantes telles que la cocaïne ou les amphétamines, la libération accrue d'un neuromédiateur appelé noradrénaline stimule les fonctions d'éveil du système nerveux. Quant aux hallucinogènes ils agissent principalement sur le réseau des neurones dont le neuromédiateur est la sérotonine qui joue un rôle très important dans la gestion des informations sensorielles, d'où les effets spectaculaires que ces substances peuvent provoquer.

## ► glossaire

**Amphétamine :** par voie buccale ou parentérale, elle a une action sur le système nerveux central. Elle augmente la mémoire, la volonté et l'idéation, elle diminue la fatigue, le sommeil et l'appétit, elle peut également donner lieu à une toxicomanie. Toute une série de molécules dont la structure est proche de l'amphétamine ont été synthétisées.

**Analgésique :** substance qui diminue ou supprime la douleur sans modification importante de la conscience.

**Barbituriques :** ensemble de médicaments hypnotiques dérivés de l'acide barbiturique ou malonylurée. En intraveineuse et en anesthésie ils ont une action brève et immédiate. Certains sont utilisés comme hypnotiques, sédatifs, ou comme anticonvulsifs selon l'intensité et la durée de leur action.

**Benzodiazépines :** groupe de substance dont l'action est essentiellement anxiolytique. A doses élevées elles sont utilisées comme hypnotiques et anticonvulsifs. Elles peuvent perturber la vigilance et la mémoire. Leur usage peut conduire à des actes automatiques et inconscients. La durée de leur prescription est limitée !

**Cocaïne :** principe actif de la plante *Erythroxylon coca*. Alcaloïde employé autrefois comme analgésique local. Peut donner lieu à une toxicomanie par voie orale, nasale ou sous-cutanée, peut induire aussi chez les personnes vulnérables des troubles psychotiques de type paranoïa transitoires mais très angoissants.

**Dopa :** précurseur des mélanines et de la dopamine. La L-dopa est utilisée dans la maladie de Parkinson.

**Dopamine :** métabolite de la dopa et précurseur de la noradrénaline et de l'adrénaline. Cette substance par voie intraveineuse sert à traiter les états de choc, elle augmente le débit cardiaque et le fonctionnement rénal. Les neuroleptiques agissent en bloquant les récepteurs dopaminergiques.

**Endorphines (alpha, bêta, gamma) :** substances présentes dans le système nerveux central. Elles ont des propriétés semblables aux morphinomimétiques, elles seraient les médiateurs naturels de l'analgésie.

**Hallucinogène :** qui suscite une hallucination.

Phénomène pathologique qui résulte d'une désorganisation psychique, accompagnée d'une "perception sans objet". La conduite hallucinatoire est caractérisée par une "pseudo-perception" laquelle est perçue comme une réalité visuelle, auditive ou tactile.

**Héroïne :** chlorhydrate de diacétylmorphine, c'est un dérivé semi-synthétique de l'opium, ayant des propriétés analgésiques et euphorisantes très marquées. N'est plus utilisée en thérapeutique en raison de risque important de toxicomanie.

**MDMA :** méthylènedioxyméthamphétamine, principe actif de l'ecstasy.

**Morphine :** principe actif de l'opium (alcaloïde) c'est un analgésique narcotique efficace dans presque tous les types de douleurs.

**Neuromédiateurs ou neurotransmetteurs :** substances qui permettent la circulation de l'information entre les neurones.

**Neurones :** cellules nerveuses destinées à conduire ou à transmettre l'influx nerveux. C'est l'élément fondamental du système nerveux.

**Noradrénaline :** médiateur chimique libéré par la stimulation de fibres post-ganglionnaires sympathiques. Par voie intraveineuse, en perfusion lente, elle sert à traiter des états de choc. Elle peut être utilisée en injection intracardiaque directe.

**Sédatif :** se dit de tout médicament capable de modifier une activité fonctionnelle exagérée d'un organisme ou d'un système (exemple : sédatif de la toux : antitussif), et de calmer les manifestations douloureuses (sédatif de la douleur : analgésique). On demande à un sédatif de diminuer surtout l'anxiété, la tension émotionnelle ou l'insomnie.

**Sérotonine :** présent dans la rate, le tube digestif et les plaquettes sanguines. Au niveau cérébral, c'est dans l'hypothalamus que son taux est le plus élevé. Son rôle physiologique serait au niveau des centres nerveux d'agir comme médiateur chimique. Elle est active sur l'appareil cardio-vasculaire. Des antagonistes de la sérotonine sont employés contre les migraines ou comme antidépresseurs.

**Stimulant :** (en latin stimulus : aiguillon) désigne tout ce qui est propre à déterminer une excitation dans un organisme vivant.

**THC :** tétrahydrocannabinol. Hallucinogène, constituant principal du cannabis.

# les enfants, aussi

**On estime qu'en France, près de 2.000 enfants sont atteints par le VIH. Dans le monde, ils sont 3,2 millions à avoir moins de 15 ans et à être touchés par le virus. Si les traitements ne sont pas disponibles dans le Sud, ils ne sont de toute façon pratiquement pas étudiés pour l'utilisation pédiatrique. Parce qu'elle touche moins de monde, la problématique du VIH chez les enfants est peu étudiée par les laboratoires ou les protocoles de recherche.**

## ► recommandations

Trop peu d'études existent pour nous renseigner sur les traitements chez les enfants séropositifs, ou quand elles existent, elles sont en décalage avec les données actuelles. Les **recommandations du Rapport Delfraissy** indiquent « *la complexité du traitement, l'évolution rapide des connaissances impose que le suivi thérapeutique se fasse dans ou en étroite collaboration avec un centre spécialisé. S'il existe quelques particularités pédiatriques d'utilisation des antiviraux, l'essentiel des connaissances reste toutefois extrapolé de l'expérience du traitement des adultes, qu'il importe donc de bien connaître avant de prendre en charge un enfant. (...) Les difficultés d'adhérence à des associations complexes et parfois mal tolérées sont à l'évidence à l'origine de la plupart des résultats virologiques insuffisants* ».

## ► galéniques inadaptées

Aujourd'hui la plupart des antirétroviraux disponibles existent en solution buvable, mais **à peine la moitié ont fait l'objet d'une étude pédiatrique**. Ces formes galéniques ne sont donc pas adaptées aux enfants.

**L'exemple le plus frappant est le nelfinavir** en poudre : son goût d'abord, l'arôme d'orange ne masque pas grand-chose, pour le nourrisson, il faut en mélanger une grande quantité avec du lait à qui il donne une consistance grumeleuse, c'est sans doute la molécule la plus difficile à prendre.

Malgré des arômes ajoutés aux suspensions buvables (fraise, banane, cerise, raisin, framboise, menthe, barba-papa !) certains arrière-goûts persistent longtemps comme le ritonavir et **les traitements restent difficiles à prendre**. Il a même été prescrit des formes pédiatriques à des adultes qui ont préféré les arrêter, car difficile à tolérer. Contrairement aux formes adultes, **aucune présentation simplifiée n'existe pour les enfants**, comme le Combivir® ou le Trizivir®. Ces présentations combinées ne sont accessibles qu'à partir de l'adolescence une fois que le poids recommandé est atteint. A cet âge, **le nombre de comprimés**, parfois estimé pénible par les adultes, **peut être un véritable obstacle** pour ces adolescents qui cachent leur maladie à l'extérieur de leur famille. **Les précautions et conditions d'emploi** (être à jeûn, prise dans un repas) **sont parfois difficilement compatibles avec la scolarité** (cantine, horaires, colonie de vacances).

## Les effets secondaires touchent autant les enfants que les adultes

même si leur perception en est différente. Un enfant qui en a toujours subi ne se plaindra pas de la même façon. Cependant les diarrhées chez les nourrissons, posent de véritables problèmes lorsqu'elles s'accumulent aux coliques des premiers mois. Les lipodystrophies touchent un peu plus d'un tiers des enfants et au moment crucial de l'adolescence sont vraiment mal vécues.

## ► dosages

**Les études qui évaluent le devenir du médicament dans l'organisme** (pharmacocinétique) **sont délicates chez l'enfant**. D'abord, d'un point de vue technique : ces études nécessitent un **grand nombre de prélèvements**, pour les nourrissons, **l'alimentation exclusivement lactée** modifie l'absorption de certains traitements, et **le métabolisme** (l'ensemble des transformations subit par le médicament dans l'organisme) **des enfants varient selon l'âge**. Ainsi, durant le premier trimestre de l'enfant, la métabolisation des inhibiteurs de protéase ne peut pas se faire.

Très peu de molécules ont fait l'objet d'études de pharmacocinétique pédiatriques détaillées : la zidovudine, la lamivudine, le nelfinavir. Une fois de plus cette dernière molécule illustre la **difficulté d'adaptation des doses** pour que celles-ci soient correctes : en évaluant des prélèvements chez 12 nourrissons au 15<sup>ème</sup> jour et au 6<sup>ème</sup> mois de traitement, la dose du nelfinavir a été augmentée de 50% (de 90 mg/kg/jour en 3 fois à 150 mg/kg/jour en 2 fois) ce qui représente une **posologie 5 fois supérieure à la dose adulte pour un poids équivalent** (750mg 3 fois par jour). Avec ce virus qui développe rapidement des résistances, on connaît l'importance de la charge thérapeutique et les risques que font peser des doses sous-optimales.

**Calquer la prise en charge des adultes sur celles des enfants ne peut donc pas se faire aussi simplement**. Actuellement faute d'étude, se sont les cliniciens, les pédiatres spécialisés qui réalisent cette adaptation délicate. Pour renforcer les stratégies thérapeutiques, des études doivent être menées, des dosages des antirétroviraux doivent être généralisés, les galéniques doivent être adaptées, les arrêts de traitement doivent être évalués.

**Calquer la prise en charge des adultes sur celles des enfants ne peut donc pas se faire aussi simplement**. Actuellement faute d'étude, se sont les cliniciens, les pédiatres spécialisés qui réalisent cette adaptation délicate. Pour renforcer les stratégies thérapeutiques, des études doivent être menées, des dosages des antirétroviraux doivent être généralisés, les galéniques doivent être adaptées, les arrêts de traitement doivent être évalués.

Actuellement faute d'étude, se sont les cliniciens, les pédiatres spécialisés qui réalisent cette adaptation délicate. Pour renforcer les stratégies thérapeutiques, des études doivent être menées, des dosages des antirétroviraux doivent être généralisés, les galéniques doivent être adaptées, les arrêts de traitement doivent être évalués.

## ► répi

Cette 43<sup>ème</sup> RéPI d'Act Up se fait **en collaboration de Sol En Si et de Dessine-moi un mouton**. Elle nous donnera l'occasion de faire le point des connaissances sur le sujet, tant sur la **transmission du virus** (TME, AMP, etc.), que sur les **traitements** (galéniques, doses, effets secondaires, etc.) ou les **aspects psychologiques** (représentations, adolescence, observance, etc.). Une partie importante sera réservée aux **questions, nombreuses** dans ce domaine encore trop peu exploré. Contrairement aux habitudes, cette RéPI se déroulera le dimanche 19 octobre 2003 de 14H30 à 18H00, à la Pitié Salpêtrière, amphithéâtre de l'AFM, bâtiment Babinski, 83 boulevard de l'hôpital, 75013 Paris. Pour plus d'informations n'hésitez pas à contacter les associations.

# chronique de bénéfices étudiés

**Objet des revendications des associations de malades Fuzéon® (enfuvirtide) plus connu sous le nom du T-20 est enfin disponible en pharmacie hospitalière. Voici quelques informations complémentaires aux nombreux articles écrits dans Protocoles depuis plusieurs années.**

## ► résultats

Lors de la conférence de l'IAS en juillet 2003, les résultats d'un essai mené par le laboratoire Roche, appelé Toro ont été publiés. Cet essai de phase III évaluait **la tolérance et l'efficacité de l'enfuvirtide** associé à un traitement optimisé, par comparaison au traitement optimisé seul chez des patients pré-traités (lire Protocoles n°18, fiche T20-302). Réparti en deux sections Toro 1 (T20-301) s'est déroulé en Amérique du nord et au Brésil, alors que Toro 2 (T20-302) a été mené en Australie et en Europe, l'ensemble a réuni près de 1.000 personnes en échec thérapeutique sévère ayant une charge virale supérieure à 5.000 copies/ml. Le laboratoire communique sur une **efficacité maximale de l'enfuvirtide chez les personnes en échec thérapeutique**, qui ont utilisé moins de 10 antirétroviraux différents qui ont plus de 100 CD4/mm<sup>3</sup> au début de la prise de l'enfuvirtide. Autres résultats annoncés, les différences entre les groupes de participants prenant ou pas de l'enfuvirtide : après 24 semaines de traitement, la charge virale était inférieure à 400 copies/ml pour un tiers des personnes sous enfuvirtide contre 15% dans l'autre groupe. La hausse des CD4 s'est révélée plus intéressante pour le premier groupe (+ 71 en moyenne) que pour le deuxième (+ 35 en moyenne). Mais **98% des patients ont connu des réactions cutanées au niveau des sites d'injection**, dont 3% ont conduit à l'arrêt du traitement.

## ► injections

Car la spécificité de l'enfuvirtide est son mode d'administration : **deux injections à 90 mg en sous-cutanée par jour**. Pour s'en servir, l'utilisateur doit mélanger la poudre et le solvant quotidiennement, car une fois reconstitué le mélange ne se conserve pas plus de 24 heures, à l'abri de la lumière et à une température comprise entre 2° et 8°. Afin d'éliminer tout risque de bulle d'air le mélange doit être fait 3/4 d'heure avant l'injection. Si le mélange ne semble pas correspondre aux indications de la notice, il est à refaire. **Une formation doit être fournie par un professionnel de santé** dès la première

utilisation tant pour la manipulation du produit que pour la méthode d'injection. **Ce traitement n'est pas anodin à prendre**, il faut du temps et acquérir l'expérience nécessaire pour l'administrer.

## ► effets notables

Reste que des problèmes de tolérance locale, des réactions inflammatoires au site d'injection ont été constatées lors des différentes études pour 98% des personnes lors de la première semaine, chiffre qui baisse ensuite à 85% mais qui reste extrêmement élevé. **Le mécanisme de réaction et la formation de granulomes n'est pas encore élucidé** et doit donc faire l'objet d'études ultérieures. D'autres effets secondaires ont été rapportés notamment une fréquence accrue de pneumonie dans le groupe sous enfuvirtide, des diarrhées, nausées maux de tête.

## ► haut le cœur

**C'est le premier inhibiteur de fusion, nouvelle classe d'antirétroviral**. Il a été approuvé par la FDA en mars 2003, par l'Agence européenne du médicament en mai 2003, et début septembre par l'Afssaps. Il est attendu depuis très longtemps par les associations de plusieurs pays, pour les personnes en échappement. Le laboratoire a toujours communiqué sur les problèmes de productions, les difficultés de fabrication, les plans de développement si laborieux à modifier, **pour expliquer le retard ou la pénurie pour une mise à disposition dans le cadre d'accès compassionnel**. Il se trouve aujourd'hui, que comme par miracle, Roche après avoir négocié des tarifs exubérants des différentes agences, annonce que contrairement aux prévisions l'enfuvirtide pourra être mis à la disposition de plus de 18.000 personnes dans le monde d'ici la fin de l'année, soit une **hausse de plus de 50% par rapport aux prévisions initiales**.

## ► c'est parti

Depuis le 8 septembre, Fuzéon® est donc commercialisé, **au modeste prix de 52 € par jour** (soit 1.580 € mensuels). Plus rapide que prévu, le laboratoire Roche nous montre ainsi qu'**il sait accélérer les procédures quand il le veut bien**. La communication s'est faite tout azimut dans la première semaine de septembre. Les ATU nominatives ou de cohorte sont donc closes mais **cela ne change rien pour les quelques 200 personnes qui en bénéficient déjà**, Fuzéon® doit déjà être inclus dans la liste des médicaments de référencés des pharmacies hospitalières.

# brèves

## ► et toujours Silcaat

Etude multicentrique randomisée de phase III portant sur l'**efficacité clinique et biologique de l'interleukine 2** humaine et recombinante par voie sous cutanée chez les patients infectés par le VIH avec un nombre de CD4 compris entre 50 et 300/mm<sup>3</sup> sous traitement antirétroviral actif. Cet essai a été signalé à son début dans Protocoles n°10 (mai/juin 1999). En novembre 2002, **Chiron annonce son retrait et donc l'arrêt de cet essai** (lire Protocoles n°26). A cette époque, sur les 2 000 participants prévus au départ pour le monde entier, seuls 1974 étaient inclus. Durant 7 mois, la situation est restée inquiétante, Chiron continuant à fournir l'IL2, les centres participant s'organisant pour la gestion du reste. Depuis le mois de juin 2003, **l'ANRS est devenue pour la France le nouveau promoteur de l'essai**, qui s'intitule maintenant Silcaat ANRS 122, et c'est le NIH qui a repris l'essai pour le reste du monde. Un nouveau consentement a été présenté aux **110 patients inclus en France** (les inclusions sont terminées depuis octobre 2002, il n'y en aura pas d'autres) pour la poursuite de leur suivi dans le cadre de l'étude. Il s'agit d'un suivi simplifié, comprenant une visite tous les 4 mois. **La durée de l'essai qui n'a pas été modifiée, est de 6 ans.**

## ► breathe 4

Cet essai a été publié dans Protocoles n°26, des résultats de cet essai ont été donnés récemment lors du Congrès européen de cardiologie à Vienne. Il s'agissait d'une étude de phase IIIb, **évaluant la tolérance et l'efficacité du bosentan dans le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire des patients infectés par le VIH**. Ce médicament est connu pour améliorer la tolérance à l'effort et ralentir l'aggravation clinique. L'essai devait inclure 30 personnes dans le monde (12 en France). Les résultats présentés portent sur 16 personnes suivis pendant 16 semaines. Ils montrent ainsi une **amélioration significative de la dynamique et des mouvements sanguins, de la capacité d'exercice et du statut fonctionnel**. Déjà autorisé dans différents pays pour le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire, **le bosentan a été bien toléré dans l'essai.**

## ► lamivudine + abacavir + ténofovir

L'association lamivudine + abacavir + ténofovir, testée dans le cadre d'un essai appelé Tonus, a été l'objet d'une mise en garde de l'Agence européenne du médicament pour cause de **efficacité insuffisante**. Il est donc déconseillé aux médecins de prescrire cette trithérapie. L'essai Tonus, dont nous n'avons jamais fait de fiche faute d'information, a démarré au 1<sup>er</sup> trimestre 2003 et a inclus **38 personnes naïves** de traitement antirétroviral. Une seconde étude menée par GlaxoSmithKline a recruté 102 personnes, elles aussi naïves de tout antirétroviral. Dans la première étude, 7 personnes (soit près de **20%**) **se sont retrouvées en situation sous-optimale**, comme pour 50 personnes (soit près de **50%**) de la seconde étude. Des résistances à la lamivudine et au ténofovir ont été

retrouvées chez certains d'entre eux. Ces problèmes de résistance sont apparus précocement, puisque l'arrêt de l'essai Tonus s'est décidé 3 mois après son démarrage, et que le deuxième essai cité les a observés dès 8 semaines. **La cause de ces échecs n'est pas identifiée**, même s'il s'agit certainement d'interactions entre ces 3 molécules, dont on ignore encore la nature.

## ► femmes et lipodystrophies

Une équipe italienne vient de publier **les résultats d'une étude croisée** multicentrique, réunissant **2.258 personnes, dont 673 femmes** (soit près de 30%) **évaluant l'incidence des lipodystrophies chez des personnes séropositives**. L'étude s'est déroulée sur un mois et a recueilli des données cliniques (traitement, charge virale, CD4, infections opportunistes, arrêt de traitement, etc.) et démographiques (âge, antécédents, etc.). Les changements de la forme de corps retenus ont été l'accumulation de graisse entre les épaules, autour du cou, sur tronc ; la perte de graisse au niveau des fesses, du visage, des bras et des membres inférieurs ; et l'apparition de lipomas (petites boules de graisses sous-cutanées). Les lipodystrophies ont été classées 3 types de changements : **type 1, perte de graisse** (lipoatrophie), **type 2, gain de graisse** (lipohypertrophie) et **type 3, perte et gain de graisse**.

La durée totale de traitement était comparable entre les hommes et les femmes (près de 3 ans en moyenne), la d4T a été prise autant par les deux groupes et n'a pas été notée comme provoquant plus de troubles que les autres traitements, contrairement aux conclusions d'autres études. **Au vu d'un calcul de risque**, ajusté à l'âge, la sévérité de maladie, la charge virale, les CD4, la durée d'utilisation d'antirétroviraux, les types de combinaison des traitements et l'utilisation de d4T, **les hommes de l'étude étaient susceptibles d'être davantage touchés par les lipodystrophies que les femmes**. Ils étaient plus âgés, traités depuis plus longtemps et avaient développé plus de maladies sévères (des facteurs de risques reconnu dans d'autres études). Enfin, le taux de graisses corporelles varie selon le sexe, l'âge, la corpulence des personnes, mais en moyenne, la proportion de masse grasseuse représente 15% chez les hommes de 15 à 30 ans, 25% chez les femmes du même âge, et 20% chez les hommes de plus de 40 ans, et jusqu'à 33% chez les femmes de la même tranche d'âge.

**En réalité, l'étude a démontré que les femmes étaient plus touchées par ces effets**. 10% de femmes naïves de traitement avaient eu une mauvaise répartition des graisses contre 7% d'hommes. Les lipodystrophies ont été confirmées pour 750 patients, dont 282 femmes (soit près de **38%**). Les résultats montrent donc que les femmes ont un risque plus élevé que les hommes de développer des troubles de la répartition des graisses, malgré de moindres facteurs de risques. Par contre, les pertes de graisse pure sont plus fréquentes chez les hommes que chez les femmes (12% versus 9,3%). Les changements de masses grasseuses des femmes se sont révélées complexes avec une accumulation impor-

tante de graisses au niveau des seins sans pour autant être accompagné systématiquement de perte de graisse sur le reste du corps. **Des explications pourraient venir si des études étaient enfin menées sur les mécanismes hormonaux.**

## ► cannabis thérapeutique en pharmacie

Début septembre, la plupart des médias relayaient l'information du lancement de la vente de cannabis en pharmacie sur ordonnance. Le gouvernement néerlandais a permis la commercialisation du cannabis à usage thérapeutique comme **traitement des douleurs chroniques, des nausées et de la perte d'appétit des personnes cancéreuses ou malades du sida, pour soulager la douleur liée aux spasmes chez les personnes souffrant de scléroses en plaques et afin de réduire les tics physiques et verbaux des personnes souffrant du syndrome Gilles de la Tourette.** Le cannabis thérapeutique pourra être prescrit en cas d'échec des traitements conventionnels en cas d'effets secondaires trop importants des traitements utilisés. Cette commercialisation s'accompagne d'une autorisation pour certains médecins et hôpitaux de distribuer SIMM 18® (en poudre constitué de **15% de dronabinol et 0,7% de cannabidiol**) et Bédrocan® (en poudre constitué de **18% de dronabinol et 0,8% de cannabidiol**), vendus respectivement 44 et 50 €. Ces deux produits sont à prendre en inhalation ou en tisane. Pour l'instant, l'assurance maladie n'a **pas encore fixé le taux de remboursement** du cannabis mais plusieurs assureurs privés en proposent déjà la prise en charge. Pour en savoir plus sur le cannabis thérapeutique (lire Protocoles n°28 ou Action=Vie n°50).

## ► maladies coronaires, antirétroviraux et âge

**Une enquête américaine réalisée sur plus de 3 millions de personnes** apporte de nouvelles informations **concernant les risques cardiovasculaires des personnes infectées par le VIH.** De plus en plus de problèmes coronaires émergent chez des personnes multitraitées. Dans la population générale, le risque de maladies coronaires augmente avec l'âge, **cette étude montre que l'incidence de ces maladies augmente chez des jeunes personnes infectées par le VIH.** En se basant sur les données concernant 3 millions de personnes, dont **28.513 étaient séropositives**, les chercheurs ont calculé l'incidence et le risque de maladies coronaires. Les résultats montrent que les personnes séropositives présentent plus de risques que celles séronégatives. Ainsi les hommes séropositifs âgés de 18 à 24 ans ont 6,7 fois plus de risque et les hommes de 25 à 34 ans ont 2,1 fois plus de risque que les hommes séronégatifs des mêmes tranches d'âges. Cependant à partir de 45 ans, l'incidence redevient plus élevée chez les hommes séronégatifs. Cette démonstration est comparable pour les femmes de moins de 44 ans. Une autre étude a été menée entre les personnes séropositives prenant ou pas un traitement antirétroviral. **Le risque de développer une maladie**

**coronaire est 2 fois plus important, chez les personnes traitées qui sont âgées de 18 à 33 ans**, mais cette différence n'existe pas pour les autres tranches d'âge.

Il s'agit donc de **surveiller attentivement les paramètres liés aux risques cardiovasculaires** et d'étudier des stratégies thérapeutiques visant à réduire ces mêmes risques dans le traitement primaire de l'infection au VIH.

## ► gds

Le nouveau Guide des droits sociaux vient de sortir, deux ans après une première édition, rapidement épuisée. Nous y avons corrigé des erreurs, réparé des oublis et réorganisé le guide de façon thématique autour de **six chapitres : la personne dans le système de soins, la vie quotidienne, le milieu du travail, les droits et prestations sociales, les situations spécifiques et enfin les possibilités de recours.** Le guide des droits sociaux s'adresse aux personnes vivant avec le VIH, aux travailleurs sociaux qui sont amenés à les soutenir, aux responsables administratifs ou politiques et à toutes les personnes que le sida, ou la santé en général, intéresse. Les droits et prestations dont peuvent bénéficier les personnes atteintes forment un ensemble très complexe. D'une part, ces droits relèvent tantôt de dispositifs spécifiques pris face à l'urgence de l'épidémie, tantôt du droit commun. D'autre part, les problèmes sociaux qu'une pathologie grave peut poser, relèvent de domaines très divers, régis par autant de textes, législatifs ou réglementaires, et appliqués de façon différente par les administrations compétentes. De plus, l'information concernant ces droits, quand elle est disponible, reste souvent lacunaire. Les pouvoirs publics ne la diffusent qu'avec parcimonie. Les travailleurs sociaux ont du mal à maîtriser une telle complexité, et par conséquent à informer les personnes de leurs droits. Le guide des droits sociaux est un outil pratique, rendu nécessaire par cette carence d'information. Il est le fruit de l'expertise des militants d'Act Up-Paris. Pour recevoir un exemplaire de "sida, le guide des droits sociaux", écrivez-nous à **droits@actupparis.org** La présente édition du guide est téléchargeable gratuitement en format PDF. Les mises à jour et compléments seront bientôt disponibles. Consultez l'adresse suivante : [www.actupparis.org/rubrique78.html](http://www.actupparis.org/rubrique78.html) Ce guide a été réalisé avec le cofinancement d'Ensemble contre le sida et de la Direction générale de la santé.

## ► calendrier

La commission Traitements & Recherche se réunit tous les 15 jours le jeudi à 19h. Vous pouvez nous rejoindre, le travail ne manque pas. Les prochaines réunions se tiendront les **2, 16 et 30 octobre**, les **13 et 27 novembre**, les **11 et 18 décembre**. Une permanence téléphonique est assurée tous les après-midi de 14h à 18h, au 01.49.29.44.82. Vous pouvez aussi nous joindre par mail **traitements@actupparis.org** Les prochaines RéPl prévues d'ici la fin de l'année 2003 porteront sur **pédiatrie, drogues et usages** (à Paris et à Marseille), **prise en charge extra-VIH** (à Paris et à Lyon). Ce dernier thème est le sujet du **prochain Protocoles Hors-Série** sur lequel nous travaillons et qui devrait sortir pour le 1<sup>er</sup> décembre prochain.

# 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.

# nos médias

**Pour vous informer et lutter efficacement contre le sida, Act Up-Paris a mis en place une série de médias accessibles à tous. Parce que plus que jamais, information = pouvoir.**

## ► action, la lettre mensuelle

Action fait le point sur nos réflexions politiques, nos actions, leurs résultats (disponible par abonnement, 7 numéros par an, 18 €).

## ► action = vie

Cette publication traite des droits sociaux des personnes atteintes par le VIH. Elle est distribuée dans les services hospitaliers. Elle est également insérée dans Action.

## ► protocoles, bulletin

### d'information thérapeutique

**Protocoles** présente une information sur les essais menés sur l'infection à VIH, mais aussi le domaine médical et thérapeutique. Il est réalisé par les membres de notre commission Traitements & Recherche. Disponible par **abonnement** (équivalent à la couverture des frais d'envoi) **8 € pour 6 numéros**.

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

A Paris, elles ont lieu tous les deux mois et abordent les domaines, tant thérapeutique que social. Après l'intervention de différents intervenants la salle peut poser les questions qu'elle souhaite. Chaque RéPI donne lieu à la publication d'un dossier complet, ainsi qu'à un compte rendu adressés à toute personne qui en fait la demande (contre frais de port, 2,50 €).

## ► information = pouvoir

Pour le moment trois 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. Un répertoire d'adresses diverses complète l'exemplaire ainsi que de nombreuses pages sur les hépatites dans le cadre des co-infections VIH / Hépatites.

**La troisième est un guide des droits sociaux** qui permet une information claire et précise de tous les droits auxquels peuvent prétendre les personnes séropositives. Une liste plus complète des institutions, associations et administrations termine ce recueil.

**Pour en obtenir, écrivez à Act Up-Paris, BP 287 75525 Paris cedex 11, (contre frais de port, 3 €).**

## ► internet

**<http://www.actupparis.org>**

Retrouvez toutes ces publications, mais aussi des infos, nos communiqués de presse, et les rendez-vous d'Act Up-Paris.

**SIDA  
COLÈRE  
MALADES  
HEPATITES  
ESSAIS CLINIQUES  
EFFETS SECONDAIRES  
ACCÈS À L'INFORMATION  
TRAITEMENTS D'URGENCE  
NOUVEAUX MÉDICAMENTS  
VACANCES THÉRAPEUTIQUES**

COMME VOUS NOUS SOMMES SÉROPOSITIFS,  
NOUS TRAVAILLONS DÉJÀ SUR CES DOSSIERS,  
NOUS AVONS BESOIN DE VOTRE AIDE.

**REJOIGNEZ-NOUS**

RÉUNION HEBDOMADAIRE D'ACT UP-PARIS

TOUS LES MARDIS À 19H00

COOLIC DES DEUX ARTS, 14 RUE DONVIERTE, PARIS, 11<sup>ME</sup> ARRONDISSEMENT

COMMISSION TRAITEMENTS & RECHERCHE D'ACT UP-PARIS

1. JEUDI SUR 2 À 19H00

48 RUE SEDANE, PARIS, 11<sup>ME</sup> ARRONDISSEMENT

tel : 01 48 06 13 89 (répondeur) / [actup@actup.org](mailto:actup@actup.org) / [www.actup.org](http://www.actup.org)

**ACT UP  
PARIS**