

# Protocoles 35

Le bulletin d'information thérapeutique pour les malades

Décembre 2004

## Édito

A la veille du 1<sup>er</sup> décembre et comme il y a deux ans, (lire Protocoles Hors-série sur l'état de la recherche), nous avons été confronté à une annonce largement diffusée dans les médias sur une possible découverte vaccinale qui changerait la face du monde. Il s'agissait, en fait, de résultats préliminaires d'une recherche sur un candidat-vaccin thérapeutique contre le VIH.

Extrait : « Un an après le vaccin, 8 patients conservaient une concentration de Virus diminuée "de plus de 90 %, et chez 4 d'entre eux la concentration virale était devenue inférieure à 1 000 particules/ml, les rendant de ce fait en principe non contaminants", relève le Pr Andrieu. »

Publier de tels propos à l'heure où touTEs les acteurRICEs de la prévention ne savent plus quoi trouver pour contrecarrer la baisse de protection manifeste dans les rapports sexuels, ce que les enquêtes de l'INVS nous montrent régulièrement, est proprement scandaleux parce qu'ils délivrent une information incohérente dont les conséquences se mesurent dans les chiffres des nouvelles contaminations. C'est d'autant plus grave qu'il a été amplement démontré que la mesure de la charge virale plasmatique, ce dont tout malade a connaissance, n'est pas prédictive du risque de contamination, c'est beaucoup plus compliqué que cela, d'autre part, il s'agit d'une mauvaise interprétation du communiqué de Jean-Marie Andrieu, un raccourci facile.

Une charge virale indétectable signifie qu'elle ne peut pas être détectée, pas qu'elle est nulle, et cela au moment du prélèvement, aussi bien dans le sang que dans le sperme. Quand on sait qu'un petit rhume, une infection même minime stimule notre système immunitaire, "excite" les CD4 et a pour conséquence de créer du virus, qui nous dit que quatre heures après le prélèvement de sang, le système immunitaire ne va créer du virus, comme il le fait avec d'autres virus "dormants" comme l'herpès ou le zona ?

"Indétectabilité dans le sperme" ne signifie pas "non contaminant". Cela signifie juste qu'on n'a pas trouvé dans l'échantillon prélevé à un temps T suffisamment de virus pour que les moyens de détection dont nous disposons trouvent de particule virale. On n'est pas non-contaminant quand on a une charge virale indétectable, même dans le sperme, jusqu'à preuve du contraire. Si on veut s'amuser à ce genre d'exercice, il faut avoir le courage de ses certitudes, Jean-Marie Andrieux est-il prêt à se faire transfuser avec l'unE de ses patientEs ? Il semble prêt à mettre en danger la vie des futurEs partenaires sexuels de ces 8 personnes appelées "non-contaminantes" ?

Le battage médiatique autour de l'annonce de Jean-Marie Andrieu a été suffisamment déformant pour inciter de nombreuxSES malades à croire au miracle. Nos associations mesurent cela très bien, principalement celles dont les lignes d'écoute sont saturées de demandes qui ne laissent pas de doute sur l'interprétation erronée mais majoritaire qui a été faite des propos tenus. Mais, ce qui nous a mis en alerte, ce sont les remontées de terrain des accueils de soins, notamment hospitaliers qui nous font part de leur exaspération lorsqu'ils sont submergés de demandes de malades qui accourent pour bénéficier de la merveille annoncée. De tout cela, aucun journaliste ne parle jamais ni même ne l'envisage. Si on est submergé d'appels à chaque fois qu'on mentionne "vaccin thérapeutique" et que les gens comprennent "vaccin curatif", imaginons le nombre de personnes qui vont déduire de cet article "charge virale indétectable = non-contaminant".

**Protocoles** est le bulletin d'information thérapeutique pour les malades réalisé par les membres de Traitements & Recherche d'Act Up-Paris.

**Directeur de publication :**  
Jérôme Martin

**Rédactrice en chef :**  
Claire Vannier  
publications@actupparis.org

**Ont participé au numéro :**  
Nicolas Auzeil, Jean Cazentre, Emmanuel Chateau, Hugues Fisher, Olivier Heinis, Catherine Kapusta, Maryvonne Molina, Fabrice Pilorgé, Mikael Quilliou, Gordon Tucker, Claire Vannier.

**Icono :**  
Catherine Kapusta

**Imprimerie :**  
Autographe Paris

**Tirage :**  
14.000 exemplaires

## Sommaire

Bases	2
Essai Eutrophill	3
Essai TMC-125 C203	4
Etude du gène MDR	5
Aprocopilote	6
Pfizer	10
Coeur et VIH	11
La publicité	18
Les experts	21
Brèves	23
Tableau	26
Médias	28

# Conseils de lecture

## 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, les lundi, mardi, jeudi et vendredi de 14h00 à 19h00.

## Réfléchir

La loi oblige les investigateurs des essais à fournir aux participants une note d'information ainsi qu'un formulaire de consentement éclairé qu'ils doivent 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 inhibiteurs de protéase - 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 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.

## Développement

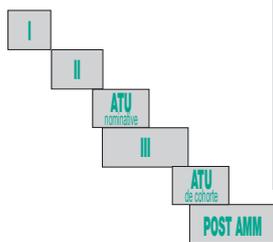
Un essai clinique est une expérience contrôlée au cours de laquelle les volontaires se soumettent à un traitement pour voir s'il produit un effet (efficacité) et s'il est sans danger (tolérance), c'est la phase I. Ensuite viennent les essais permettant d'étudier l'efficacité thérapeutique et les doses optimales, c'est la phase II. Enfin la partie précédant l'AMM (Autorisation de Mise sur le Marché) 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.

## 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, etc.) ? 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 quantité suffisante et de bonne qualité).



# EUTROPHILL

AP-HP Hôpital Européen (RECHERCHE PUBLIQUE)

**Etude de l'efficacité et de la tolérance des implants intradermiques de gel de polyacrylamide (Eutrophill®), au niveau des joues, chez des séropositives présentant une lipoatrophie du visage due au traitement antirétroviral.**

*Avant de rentrer dans cet essai, vous devez avoir lu la notice d'information patient en prenant le temps de la réflexion.*

## Qui peut participer à cette étude ?

Cette étude s'adresse à une centaine de personnes séropositives, sous antirétroviraux, ayant développé un **syndrome de lipodystrophie**, lequel est clairement corrélé au temps d'exposition à ce traitement. Un taux de CD4 supérieur à 100/mm<sup>3</sup> est nécessaire. Toute affection dermatologique du visage est contre-indiquée, de même qu'une maladie de Kaposi ou un herpès labial. Tout voyage et déplacement lointain sont à exclure pendant les 3 premiers mois de l'étude.

## En quoi consiste cette étude ?

Il s'agit d'une étude bicentrique, ouverte et non comparative. Eutrophill® est un gel de polyacrylamide, transparent, qui se résorbe lentement (environ sur 5 ans). Il a reçu accord de marquage de la Communauté européenne en 2003 pour l'indication «lipoatrophie». Il est utilisé couramment pour la correction des rides.

## Quels sont les critères d'évaluation ?

L'augmentation de l'épaisseur du tissu sous-cutané total des joues à 12 mois, mesurée par échographie. Cette évaluation sera réalisée par un seul médecin avec le même appareil, dans chaque centre, afin de s'assurer que les différences éventuelles observées sont bien le fait du traitement. La tolérance, immédiate et à long terme, sera également évaluée. Un auto-questionnaire permettra de connaître l'amélioration de la qualité de vie des participants, ainsi qu'une évaluation par un proche du bien-être global.

## Comment se déroule l'étude ?

Après un bilan clinique et sanguin, un auto-questionnaire sur la qualité de vie, un questionnaire rempli par un de vos proches (de votre choix), une échographie des joues et des photographies (face et profil), 4 injections de 1 à 2 ml de gel d'Eutrophill® sont prévues dans chaque joue à un mois d'intervalle. Si le résultat n'est pas jugé suffisant à la fin du 4<sup>ème</sup> mois, 2 séances d'injections supplémentaires seront possibles, au 4<sup>ème</sup> et 5<sup>ème</sup> mois. Un suivi à 6 mois, à 1 an et 2 ans, consistera en un examen clinique, une échographie des joues et des photographies du visage, de face et de profil. Les résultats seront communiqués après 24 mois de suivi ; des résultats intermédiaires pourront être fournis après 12 mois. Les 100 personnes seront réparties en 2 centres (Hôpital Georges Pompidou, à Paris et Hôpital Edouard Herriot, à Lyon).

## Notre avis

Les inhibiteurs de protéase mais aussi les analogues nucléosidiques peuvent être responsables de troubles de répartition des graisses. Aujourd'hui aucune solution thérapeutique n'est proposée, en particulier en ce qui concerne les modifications du visage, souvent vécues difficilement par les personnes séropositives traitées. La technique de Coleman, qui consiste à prélever de la graisse au niveau de l'abdomen et la réinjecter dans les zones amaigries du visage, est une technique lourde, avec anesthésie générale et arrêt de travail de plusieurs jours. Les produits de comblement font appel à des techniques plus légères qui se pratiquent à l'hôpital ou en ville. Il existe des produits non biodégradables, donc définitifs et d'autres biodégradables (acide hyaluronique et collagène) mais transitoires, qu'il faut donc renouveler. Le New-Fill® (ou acide polylactique) semble avoir un effet plus durable. Eutrophill® se résorbe lentement (sur 5 ans environ), il a une double action locale permettant la reconstitution du tissu sous cutané de façon stable. Sur 50 personnes ayant testé Eutrophill®, ce type d'implant a été bien supporté, sans aucun effet indésirable important. Le résultat a été jugé satisfaisant. Pour toutes ces raisons, cette étude nous semble très intéressante.

Ce syndrome correspond en fait à 2 phénomènes : d'une part une accumulation de graisse périviscérale et sous-cutanée abdominale et d'autre part une lipoatrophie du visage, c'est à dire une fonte des joues (disparition des boules de Bichat) et une fonte du tissu adipeux autour des yeux.

## Qui contacter ?

- Pr Brazille  
Hôpital Georges Pompidou  
75015 Paris  
Tel : 01 56 09 30 34  
- Permanence d'Act Up  
mardi, mercredi, jeudi, 9h-13h  
Tel : 01 49 29 44 82

La technique de Coleman est pris en charge par la Sécurité sociale depuis 2 ans et le New Fill® le sera en janvier prochain. Entrer dans cet essai permet d'avoir accès gratuitement à ce produit qui n'est pas encore remboursé par la Sécu.

# TMC-125 C203

## TIBOTEC (RECHERCHE PRIVÉE)

Randomisé : votre affectation à un groupe se fera par tirage au sort.  
 Double aveugle : ni vous ni votre médecin ne saurez quel traitement est prescrit.  
 Placebo : même forme galénique (comprimé, gélule, etc.) que le principe actif, mais ne contenant pas de TMC-125.

INTI : inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse  
 INNTI : inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse  
 IP : inhibiteur de la protéase.

Tolérance : manière dont l'organisme supporte la prise de molécule.

Efficacité : capacité à réduire la quantité de virus dans le sang.  
 Pharmacocinétique : variations au cours du temps de la quantité de médicament dans le sang.

Une étude préalable a montré de bons résultats sur les personnes naïves de tout traitement antirétroviral, allant jusqu'à une réduction de la charge virale de 2,0 log<sub>10</sub>, en 7 jours. Une autre étude portant sur 16 personnes résistantes aux INNTI et dont la charge virale était supérieure à 2 000 copies/ml a conduit à une diminution de 0,9 log<sub>10</sub> au bout de 7 jours grâce au remplacement de l'éfavirenz ou de la névirapine par le TMC-125.

**Etude de phase II randomisée, contrôlée contre placebo, chez des personnes vivant avec le VIH-1 sous antirétroviraux, visant à évaluer la sûreté, la tolérance et l'efficacité de différentes doses de TMC-125, INNTI de nouvelle génération, en complément d'un traitement antirétroviral individuellement optimisé, selon des doses progressives en 3 étapes.**

*Avant de rentrer dans cet essai, vous devez avoir lu la notice d'information patient en prenant le temps de la réflexion.*

### Qui peut participer à cet essai ?

Cet essai clinique s'adresse à 320 personnes vivant avec le VIH-1, dont la charge virale est supérieure à 1 000 copies/ml et quel que soit le taux de CD4. Elles doivent avoir reçu un traitement comprenant au moins un INTI, un INNTI et un IP, sur une durée minimale de 3 mois et être actuellement sous traitement stable depuis au moins 8 semaines. Mais elles peuvent être aussi en interruption de traitement sur une même durée de 8 semaines et disposées à poursuivre cette pause thérapeutique jusqu'à la visite initiale. Critères d'exclusion : alcoolisme, toxicomanie ou terrain allergique ayant entraîné auparavant un arrêt de traitement à l'abacavir et à la névirapine.

### Quel est l'objectif de l'essai ?

L'objectif de cette étude est de déterminer la dose optimale de TMC-125 en évaluant la tolérance, l'efficacité et la pharmacocinétique de 4 doses du TMC-125.

### En quoi consiste cet essai ?

L'essai consiste à administrer du TMC-125 (2 fois par jour aux doses de 400 mg, 800 mg, 1 200 mg et 1 600 mg) ou du placebo chez des personnes bénéficiant d'un traitement antirétroviral individuellement optimisé. L'étude est conçue de façon à ce que les doses de TMC-125 les plus fortes ne soient expérimentées qu'après essai des doses les plus faibles de ce candidat médicament. L'essai vise également à déterminer l'efficacité du TMC-125 sur la charge virale lorsqu'il est pris 2 fois par jour pendant 48 semaines en combinaison avec un traitement antirétroviral optimisé.

### Comment se déroule l'essai ?

L'essai comporte 3 étapes successives. Avant que ne démarre une nouvelle étape, caractérisée par une augmentation de la dose de TMC-125, les résultats de l'étape en cours seront analysés par un comité indépendant de contrôle des données et de la tolérance qui décidera ou pas de la poursuite du protocole.

- L'étape I rassemble 180 personnes, réparties en 3 groupes de 60 (placebo, TMC-125 400 mg ou TMC-125 800 mg) avec 4 comprimés 2 fois/jour.

- L'étape II débute 4 semaines après le début de l'étape I et regroupe 70 nouvelles personnes, réparties en 3 groupes (placebo, TMC-125 800 mg ou TMC-125 1 200 mg), respectivement de 10, 20 et 40 personnes avec 4 comprimés 2 fois/jour.

- L'étape III commence 4 semaines après le début de l'étape II et rassemble 70 nouvelles personnes, réparties en 3 groupes (placebo, TMC-125 1 200 mg ou TMC-125 1 600 mg), respectivement de 10, 20 et 40 personnes avec 4 comprimés 2 fois/jour.

Quelle que soit l'étape, l'affectation à l'un des 3 groupes possibles (placebo ou différentes doses de TMC-125) sera le fait d'un tirage au sort. La durée totale de l'étude est de 48 semaines avec possibilité de prolongation 48 semaines supplémentaires.

### Notre avis

L'une des difficultés associées au traitement de l'infection par le VIH est le risque que le virus devienne, au cours du temps, résistant à plus d'un médicament d'une même famille. Ce type de résistance qui a pour conséquence de diminuer le nombre d'options thérapeutiques est en particulier observé avec la famille des INNTI. Car, lorsque le VIH acquiert une résistance à un INNTI, il finit par résister à tous les autres INNTI actuellement disponibles. La mise sur le marché de nouvelles molécules est par conséquent indispensable. Le TMC-125 ou étravirine est un INNTI de «nouvelle génération» actuellement en cours de développement. Au cours des essais préalables de courte durée et portant sur un très petit nombre de personnes, les seuls effets secondaires observés étaient diarrhée et maux de tête.

# Etude du gène MDR

## HOPITAL DE TOURCOING (RECHERCHE PUBLIQUE)

### Cohorte d'observation et d'évaluation de l'intérêt de détecter la mutation 34-35 du gène MDR-1 pour améliorer le suivi et la réponse au traitement des personnes infectées par le VIH.

Avant de rentrer dans cet essai, vous devez avoir lu la notice d'information patient en prenant le temps de la réflexion.

### Qui peut participer à cette étude ?

Toutes les personnes susceptibles d'être incluses le sont actuellement. Le recrutement pour cette étude concerne les 435 personnes recrutées de janvier 1997 à juillet 2002 pour participer à une étude sur la relation entre le génotype viral et la réponse au traitement (au Centre hospitalier de Tourcoing).

### Quel est l'objectif de l'étude ?

Les objectifs sont de déterminer le pourcentage de personnes présentant la mutation 34-35 du gène MDR-1 dans une population de personnes infectées par le VIH et de chercher une corrélation entre la présence de cette mutation, la concentration sanguine d'antirétroviraux et l'effet des antirétroviraux en termes d'efficacité ou de tolérance.

### En quoi consiste cette étude ?

Il s'agit de mieux comprendre les facteurs individuels d'ordre génétique susceptibles de modifier la réponse à un traitement antirétroviral. On connaît déjà l'influence du polymorphisme génique pour des protéines qui dégradent les médicaments (système du cytochrome P450). Le devenir d'un médicament est conditionné par sa distribution dans l'organisme et dans les cellules. Le médicament peut diffuser de façon passive au travers des membranes cellulaires, mais il existe aussi des systèmes spécifiques qui vont agir sur certaines substances pour altérer cette diffusion. Certains tissus sont équipés de systèmes à la surface des cellules qui leur permettent d'expulser un grand nombre de substances physiologiques ou étrangères, dont les médicaments. Si les cellules servent de **barrière tissulaire**, ces systèmes limitent la diffusion dans l'organisme et altèrent donc la toxicité potentielle des médicaments, mais aussi leur efficacité. Parmi ces systèmes, il y a la protéine baptisée «glycoprotéine P» codée par le gène MDR-1 ou ABCB1, selon la nomenclature utilisée. Son gène présente différents polymorphismes, en particulier, la mutation dite «34-35» qui altère le taux d'expression et la fonction de la protéine. Pour les personnes homozygotes pour cette mutation (deux allèles mutés, génotype TT), toute une série de médicaments peuvent alors franchir plus facilement les barrières tissulaires. Aujourd'hui, on ne sait pas ce qui l'emporte entre une intolérance potentielle accrue et une meilleure efficacité, notamment pour les inhibiteurs de la protéase affectés par le système MDR.

### Comment se déroule l'étude ?

Du fait de leur participation des personnes recrutées à une étude antérieure, un grand nombre de données sont déjà disponibles pour affiner les corrélations étudiées. Un prélèvement sanguin de 5 à 10 ml sera réalisé au cours d'une visite de surveillance thérapeutique prévue dans le cadre de l'étude initiale afin d'en extraire l'ADN pour procéder à l'identification de la mutation éventuelle du gène MDR-1. Une corrélation sera alors cherchée entre la présence de cette mutation et l'efficacité ou la tolérance aux traitements antirétroviraux. En cas de prise d'inhibiteur de protéase, un autre prélèvement de 5 ml sera effectué pour le doser. Les travaux de collecte et de recherche sont prévus pour durer six mois.

### Notre avis

Bien que cette cohorte d'observation soit d'effectif modeste, ce programme participe à la volonté d'adapter plus finement les traitements médicamenteux au cas par cas sur la base du code génétique de l'individu. Il n'y a pas de contrainte importante pour cet essai (prise de sang), mais pas non plus de bénéfice direct potentiel immédiat. Par contre, en s'attachant à mieux comprendre le lien entre certaines mutations et l'efficacité ou la tolérance aux traitements, cette étude pourra peut-être permettre de personnaliser les traitements à venir (prédiction du risque individuel d'échec virologique ou d'apparition de certains effets indésirables pour un antirétroviral donné). Il est crucial de continuer à documenter l'influence des variabilités individuelles au niveau des systèmes de régulation de distribution tissulaire des médicaments antirétroviraux. De plus, ces mêmes systèmes, dont la glycoprotéine P, sont présents sur les cellules infectées par le VIH pour réguler la quantité intracellulaire d'antirétroviral.

Gène : segment d'ADN, transmis héréditairement et participant à la synthèse d'une protéine, laquelle correspond à un caractère déterminé.

Ces personnes infectées par le VIH étaient naïves de tout traitement antirétroviral à l'inclusion et ont ensuite reçu un traitement antirétroviral.

Polymorphisme génique : variations d'un individu à un autre dans la séquence d'un gène.

Pour l'entrée dans le cerveau ou pour l'absorption intestinale pour les médicaments pris par voie orale, etc.

MDR (multi drug resistance) pour résistance multi-drogues.

A la position 34-35 sur le gène MDR-1, une cytosine (C) est changée en une thymine (T), ce qui conduit du génotype CC aux génotypes CT (hétérozygote) ou TT (homozygote), en tenant compte des deux allèles.

Du fait de l'analyse d'un gène particulier, le projet a été soumis à l'aval du Comité consultatif de protection des personnes dans la recherche biomédicale (CCPPRB) de Lille début mars 2004.

### Qui contacter ?

- Investigateur principal : Dr Xavier de la Tribonnière, Service des maladies infectieuses, Centre hospitalier de Tourcoing.  
Tel : 03 20 69 46 64.  
- Permanence d'Act Up  
mardi, mercredi, jeudi, 9 H-13 H  
Tel : 01 49 29 44 82

# APROCOPILOTE et DNATHèque

**La diffusion d'information scientifique et médicale est la raison d'être de Protocoles. Ce travail de restitution nous semble prioritaire. Ce n'est pas l'avis de touTEs, si l'on s'attarde sur l'absence de rendu des résultats de certains essais. Nous ne nous laisserons pas de le dire : information = pouvoir.**

## 7 ans, âge de raison ?

L'histoire suivante est malheureusement vraie. Il est séropo depuis de longues années. En mai 1997, il est entré dans la cohorte Aproco, car une antiprotéase faisait alors partie de son traitement. Il consultait, et consulte toujours, dans un grand hôpital parisien. A chaque visite, il a rempli un auto-questionnaire sur sa qualité de vie, sur la régularité des prises de médicaments, sur toutes les difficultés d'un traitement lourd et qui ne finira pas... A notre demande, en ce joli mois de novembre 2004, il a fouillé dans ses archives, soigneusement conservées, lui qui est une personne informée et observante. Il a trouvé ceci.

- Une note d'information concernant la constitution de la DNATHèque de la cohorte Aproco-ANRS EP 11. Il ne l'a pas renvoyée, car il a pensé que la recherche proposée était mal définie, qu'il n'y avait aucune certitude sur la réelle information des patients à propos des résultats et trop de liens possibles avec la recherche privée. Cette note datait d'octobre 2001.

- La Gazette d'information n°5 ...à propos d'Aproco, d'octobre 2002.

- Et enfin la Gazette d'information n°6 ...à propos d'Aproco-Copilote d'octobre 2003.

Soit 3 documents pour 7 années de suivi. Les autres numéros de la Gazette ont peut-être été rédigés, mais pas forcément distribués...

Son opinion concernant ces gazettes est sévère. Il pense qu'elles ne disent rien et le disent mal. Elles ne semblent faites que pour culpabiliser le participant à propos de son observance et de son suivi.

C'est peu pour tant de patience (7 ans) et pour tant de difficultés quotidiennes. Depuis octobre 2001, il n'a plus été sollicité pour participer à la banque d'ADN. C'est d'autant plus regrettable que ce type d'étude apporte des informations essentielles sur l'évolution clinique, au long cours, des personnes sous traitement antirétroviral comportant une ou plusieurs antiprotéases.

L'ANRS au sein de l'AC 7 (Action coordonnée n° 7) soutient 9 cohortes nationales et certaines depuis plus de 15 ans. On retrouve au sein de cette AC la plupart des investigateurRICEs responsables de ces cohortes et, depuis peu, un représentant du TRT-5. Le budget destiné au fonctionnement est un budget global, si bien qu'aujourd'hui la mise en place d'une nouvelle cohorte, comme par exemple une cohorte de suivi des personnes ayant pris de l'IL-2 dans le cadre d'essais ou par ATU n'est pas une chose simple. On constate pourtant qu'un certain nombre de laboratoires pharmaceutiques apportent leur soutien au fonctionnement des cohortes et d'Aproco en particulier !

L'un des premiers chantiers affichés par l'AC7 est de travailler à l'amélioration de l'information régulière des personnes incluses dans les cohortes. Cette information doit absolument leur parvenir afin que leur participation soit éclairée, et qu'elles restent mobilisées durant les nombreuses années que nécessite ce genre de recherche. L'avantage est tant pour les participantEs que pour les chercheurSEs qui réduiront ainsi les perduEs de vue.

## Aproco

La cohorte Aproco-ANRS EP 11 a été mise en place à partir de mai 1997, pour suivre des personnes vivant avec le VIH et débutant un traitement antirétroviral comprenant une antiprotéase. Il s'agissait d'étudier l'évolution clinique et biologique de ces personnes sur une longue période (2 ans + 2 ans) ainsi que les événements indésirables graves sous traitement et secondairement, corrélés l'observance et les échecs thérapeutiques. Nous avons parlé d'Aproco dans Protocoles n°2. Près de 1 280 personnes ont été incluses au total. Plusieurs sous-études ont été mises en place, telles que Aprovir (1997, protocoles virologiques et pharmacologiques), Aprochart (2000, changement de traitement) et une étude des troubles métaboliques dite étude TM.

Cette cohorte a permis de mettre en évidence trois points importants.

1° La relation entre le taux d'ARN VIH plasmatique et la remontée des CD4, avec la démonstration que la pente des CD4 au long terme est indépendante sous IP de la réponse virologique initiale.

2° Des troubles métaboliques ont été constatés après 17 mois de traitement : signes de lipodystrophie, d'atrophie chez les sujets âgés et d'hypertrophie plus fréquents chez les femmes. Une glycémie élevée était constatée chez 25 % des personnes, une hypertriglycéridémie chez 28 % et un cholestérol supérieur à 5,5 mmol/l chez 57 %.

3° Une étude de l'observance a montré que celle-ci n'est pas une caractéristique intrinsèque de chacun, les auto-questionnaires le montrent. Il existe une fluctuation pour la majorité des participants au cours du temps.

L'utilité de la mise en place de telles cohortes est évidente, les informations recueillies par leur qualité scientifique et leur abondance ne peuvent que permettre l'amélioration de la prise en charge de toutes les personnes séropositives. Les consultations régulières, qui reproduisent autant que possible le suivi habituel, doivent permettre à chaque fois au clinicien de délivrer une information complète sur l'évolution de la cohorte, sur les résultats scientifiques obtenus, avant leur parution dans des revues spécialisées ou lors de congrès internationaux. Cette règle ne doit jamais être transgressée. Une «Gazette périodique» apporte cette information, mais sa périodicité, trop peu fréquente, une fois l'an, en a diminué l'impact. Le mode de distribution et sa mise à disposition dans les centres ne permet pas d'être certain qu'elle parvienne aux personnes incluses. Enfin, il faudrait s'assurer que l'information soit bien comprise et qu'elle servira aux malades.

Une DNathèque a été mise en place en 2001. Les participants de la cohorte Aproco ont pu voir leur suivi prolongé dans une nouvelle cohorte Copilote qui en a pris le relais, ceci à partir de mai 2003, pour 3 ans renouvelables. La décision de cette prolongation n'a pas été simple, pour des raisons entre autres financières.

## DNathèque de la cohorte Aproco

A partir d'octobre 2001, il a été demandé aux personnes participant à Aproco de donner leur consentement en vue de la constitution d'une banque d'ADN, après avoir été informés de l'utilité d'un tel projet.

La constitution de cette DNathèque a un but : étudier les facteurs qui permettraient de prédire l'efficacité des traitements et la survenue des complications dues à ces mêmes traitements.

Parmi ces facteurs prédictifs, certains sont propres à chaque personne, au niveau des gènes présents dans les cellules. Il a été établi que certains gènes sont associés à une progression plus lente de l'infection par le VIH et aussi à une meilleure réponse au traitement, par exemple le gène CCR5 et son variant delta 32.

Dans certaines maladies, on a montré que d'autres gènes sont liés à une fréquence plus grande d'effets indésirables des médicaments, surtout ceux qui sont métabolisés au niveau du foie.

Cette recherche, concernant les facteurs génétiques, pourrait à terme permettre de prescrire à chaque patient le traitement qui lui conviendrait le mieux.

La banque d'ADN a été constituée à partir de 653 participantEs auxquellEs on a prélevé un volume de 30 ml de sang. L'ADN extrait des cellules sanguines (le reste du prélèvement sera stocké sous forme de culot sec/asséché) en deux endroits différents pour des raisons de sécurité (à l'hôpital de la Pitié-Salpêtrière et au Génomique à Evry). Le choix des gènes à étudier est défini par un Comité de suivi de l'étude. La décision d'utiliser l'ADN stocké est sous la responsabilité des investigateurs de la cohorte. La durée de stockage et d'utilisation est prévue pour 10 ans après la clôture de la cohorte. En cas de prolongation, un nouveau consentement devrait être demandé. Aucune donnée nominative, clinique ou biologique n'est communiquée aux différents

Aprochart : lire Protocoles n°13.

Banque d'ADN : ensemble d'échantillons d'ADN recueillis auprès de personnes, ayant donné leur accord, en vue d'études précises, au sujet desquelles une information concernant les résultats scientifiques obtenus doit être délivrée.

ADN (Acide DésoxyriboNucléique) : constituant principal des chromosomes, sous forme de nucléotides, répartis en 2 brins enroulés en une double hélice. C'est le porteur de l'information génétique.

Gène : segment d'ADN, transmis héréditairement et participant à la synthèse d'une protéine, laquelle correspond à un caractère déterminé.

CCR5 et CXCR4 : appelées co-récepteurs, ce sont des molécules présentes à la surface des lymphocytes CD4 qui participent à la fusion de la membrane de la cellule et de l'enveloppe du virus, en permettant à celui-ci d'infecter le lymphocyte. CCR5 delta 32 est un variant de CCR5 codant pour une forme inactive au moment de la fusion.

laboratoires qui travaillent sur les échantillons d'ADN.

Il a été prévu d'étudier un grand nombre de gènes (une vingtaine) qui participent au contrôle de la multiplication du virus et à la toxicité des antirétroviraux (gènes du métabolisme des médicaments, gènes de fonctionnement de certains organes et métabolismes liés à la toxicité).

A terme, les objectifs de cette étude, qui a été considérée comme une étude avec bénéfice individuel direct, sont de déterminer la place des facteurs génétiques, à côté des facteurs virologiques, immunologiques, pharmacologiques et d'observance sur la réponse au traitement et les complications (toxicité) liées au traitement.

La première étude réalisée sur l'ADN extrait a porté sur le gène du récepteur CCR5 et son variant delta 32, elle permet aussi de tester la qualité de l'ADN recueilli. L'étude de ce gène a été réalisée avec succès chez 93 % des participants de la banque. Après l'analyse de ce gène CCR5, il reste suffisamment d'ADN pour la suite des études. Pour chaque projet soumis, la validation dépend de l'accord du Conseil scientifique et du Comité de suivi, mais aussi d'une garantie de faisabilité en terme de financement. A la fin de chaque étude les résultats sont transmis à la base de données de l'INSERM de Bordeaux, sous anonymat total, par la chaîne informatique mise en place.

## Aspects éthiques

Toute information concernant la banque d'ADN reste confidentielle suivant les règles du secret médical, y compris sur les lieux du stockage de l'ADN. Toutes les données recueillies sont rendues anonymes avant toute saisie informatique. La banque et ses données ne peuvent aboutir à aucune commercialisation.

Sont pourtant évoquées, dans l'avenir, la possibilité de dépôt de brevets, et d'une collaboration avec l'industrie. Ces points sont à débattre sous haute surveillance, l'ANRS cédant ses pouvoirs aux organismes membres du GIP (INSERM, CNRS, etc.) pour les dépôts de brevets. Ces projets nous inquiètent et nous serons attentifs à ce qu'aucune dérive ne les accompagne.

Une information régulière et complète doit permettre aux personnes ayant donné leur consentement au moment de la constitution de la banque de suivre toutes les étapes des recherches engagées. Si nous insistons sur cette question d'information, c'est qu'actuellement elle est loin d'être satisfaisante, le rendu d'information est quasi inexistant et malgré la présence constante (depuis 1997) des représentantEs de malades, celle-ci, au travers des quelques notices d'informations et des « Gazettes », n'a pas toujours été aussi suivie et claire que nécessaire. La « Gazette » n° 7 d'octobre 2004 est consacrée à l'état d'avancement de la banque d'ADN. N'hésitez pas à la réclamer à votre praticienNE.

Avant chaque publication de résultats scientifiques, une information individuelle puis collective est indispensable. Il faudra beaucoup de temps avant qu'une prise en charge particulière découle des recherches engagées depuis bientôt 3 ans. Les personnes atteintes souhaitent être tenues au courant des progrès de la science. Répondre à leur attente est une façon de les respecter et de leur donner le sentiment que leur don est utile.

## Copilote

Non convaincue par l'apport scientifique d'Aproco, l'ANRS a cependant accepté, sous la pression des associations et des investigateurs de poursuivre la cohorte Aproco, sous la forme de Copilote (COhorte de Patients mis sous Inhibiteur de protéase, suivi LOng Terme), ANRS EP 22, qui s'est accompagnée d'une baisse de ses participantEs (de 1 280, ils sont aujourd'hui 630).

Les cohortes reflètent mieux la «vraie vie» que ne le feront jamais les essais thérapeutiques. A partir d'avril 2003 il a été proposé aux participants d'entrer dans cette nouvelle cohorte et donc de signer un nouveau consentement après avoir pris connaissance d'une nouvelle note d'information. Même médecin consultant, même service hospitalier, même suivi.

L'enjeu est une évaluation sur 10 ans ! Les informations fournies par Aproco sont importantes, elles incitent à poursuivre dans cette voie.

En effet, parmi les effets indésirables constatés se placent en premier les troubles métaboliques et les lipodystrophies (modification de la répartition des graisses). Les lipodystrophies sont apparues chez 60 % des participantEs dès 12 mois de suivi. De même, les cas de troubles glucidiques apparaissent encore plus fréquemment. Ceci conduit automatiquement à envisager une augmentation du risque cardio-vasculaire dans les années à venir. Une visite annuelle très complète est prévue, avec une épreuve de tolérance au glucose pour dépister un diabète, un scanner du tronc et des

cuisses pour évaluer une modification de répartition des graisses et un auto-questionnaire. La co-infection par les virus des hépatites B et/ou C est associée à des atteintes hépatiques fréquentes. Tous les effets indésirables, constatés par les médecins ou ressentis par les personnes atteintes, ont des conséquences sur la qualité de vie et l'observance aux traitements, d'où le maintien de l'auto-questionnaire. L'étude de l'observance et de la tolérance semblent être l'objectif majeur de l'équipe de Copilote, car le succès des traitements semble en partie conditionné par ces deux éléments. L'amélioration de la qualité de vie est, et reste, un problème majeur.

Aujourd'hui, en 2004, environ 630 personnes ont donné leur consentement et participent à Copilote. Les investigateurRICEs souhaitent aller jusqu'à 800 personnes. Un dialogue entre clinicienNEs et participantEs semble être d'une importance capitale pour que, sur une aussi longue période, une information de qualité puisse être recueillie. En octobre 2004, une Gazette d'information n°7 vient d'être rédigée, par l'équipe investigatrice, le laboratoire d'éthique de l'hôpital Necker et unE représentantE des associations de malades. Elle est essentiellement consacrée à la banque d'ADN.

Afin d'améliorer les choses, il nous paraît important de pointer les lacunes d'une cohorte par ailleurs pleine d'enseignement : en effet, à quand un réel rendu individuel des événements et des résultats ? Il faut qu'à l'avenir, grâce à un budget particulier, inexistant aujourd'hui, une information soit rédigée, diffusée et expliquée aux participantEs d'Aproco-Copilote. Et ce n'est pas aux associations de faire ce travail, il revient de fait aux personnes les mieux placées, c'est à dire leurs investigateurRICEs.

## **Responsables de Aproco/Copilote**

Les investigateurs principaux sont les P<sup>rs</sup> Catherine Leport, Hôpital Bichat-Claude Bernard, Paris 18<sup>ème</sup> et François Raffi, CHRU – Hôtel-Dieu, Nantes.

Les méthodologistes sont les P<sup>rs</sup> Chêne et Salmon, INSERM Unité 330, Bordeaux.

L'essai Pneumovac, ANRS 114 va éditer en janvier prochain un bulletin donnant des informations sur l'essai. Encore une fois, n'hésitez pas à en réclamer une copie pour être sûrE d'être informéE.

# La course aux profits

Lire Protocoles n°34

**Après l'essai sur le SCH-D de Schering-Plough, c'est au tour du laboratoire Pfizer, lancé dans la même course, de présenter un essai sur le UK 427, autre candidat d'une nouvelle classe de molécule, les anti-CCR5. Une fois de plus, nous dénonçons les modalités de cet essai clinique qui bafouent les droits des malades à être correctement pris en charge dans toute recherche thérapeutique.**

## Une nouvelle classe

Les nouvelles molécules anti-CCR5 ne pénètrent pas dans les cellules infectées par le VIH, n'agissent pas sur le virus lui-même, mais a pour cible le système immunitaire. Ces inhibiteurs d'entrée du VIH, pourrait induire des effets secondaires différents des autres classes d'antirétroviraux, sans doute moindre mais qui restent à étudier sur le long terme. Plusieurs candidats inhibant les récepteurs des chimiokines (CCR5 ou CXCR4) sont actuellement en développement. En dehors de l'infection au VIH, ces récepteurs permettent une communication entre le système immunitaire et la différenciation cellulaire. C'est une piste intéressante, qui mérite une recherche de qualité. Cela ne nous semble pas être le cas actuellement, et les risques que les futurEs participantEs pourraient prendre nous inquiètent fortement.

L'anti-CCR5 de Pfizer devrait faire l'objet de deux essais de phase II/III en janvier, aux Etats-Unis et en Europe. Une cinquantaine de françaisEs devraient être concernéEs. Le premier protocole prévoit de tester ce produit auprès de 120 personnes séropositives naïves de traitement, ayant une charge virale supérieure à 2 000 copies, sans prendre en compte le taux de CD4 et comme pour l'essai de Schering-Plough de comparer un traitement par zidovudine + lamivudine (Combivir®) et efavirenz (Sustiva®), versus cette même combinaison associée au UK 427. Le deuxième protocole porte sur des personnes en échec thérapeutique et compare un traitement optimisé et un placebo à un traitement optimisé associé à l'anti-CCR5, UK 427. Deux doses de ce produit seront testées.

## Un laboratoire sans aucune classe

Les critères d'inclusion retenus par Pfizer dans l'essai proposé aux personnes naïves ne sont pas acceptables. Cette stratégie met en jeu la santé des personnes incluses, ayant des CD4 bas et une charge virale élevée, la dose optimale du UK 427, son efficacité et sa tolérance n'étant pas connus. Avec de tels paramètres biologiques, ces personnes doivent impérativement recevoir un traitement d'efficacité prouvée. Pourtant, à travers le choix des critères d'inclusion, Pfizer envisage d'exposer les participantEs, se trouvant dans cette situation clinique, à des risques inutiles. L'accès au UK 427 ne constitue pas, au vu de la gamme étendue de traitements validés et disponibles, une urgence pour les personnes naïves de traitement et rien ne saurait justifier de prendre des libertés avec les règles de sécurité. Il nous semble que tout cela relève du bon sens, il est dangereux d'accélérer le développement d'une molécule. C'est prendre des risques inutiles pour les personnes naïves et celles en échappement.

Seule une révision des critères d'inclusion, notamment sur le taux de CD4 plus élevé, nous permettra de le conseiller dans les pages de ce journal ou lors des appels que nous serons amenés à recevoir. Car a priori nous ne sommes pas contre, toute nouvelle piste thérapeutique pour lutter contre le VIH, au contraire. Mais ces recherches doivent respecter la santé de ceux et celles qui y participent. Des discussions ont lieu actuellement sur la question des critères d'inclusion des personnes naïves dans les essais de nouvelles molécules, tant dans les différentes agences de santé, comme l'AFSSaPS ou l'ANRS, qu'avec le laboratoire qui persiste à traîner la patte.

Pfizer



**Dossier**  
**VIH et problèmes**  
**cardiovasculaires**



# Atout coeur

**En absence de traitement antirétroviral, les personnes vivant avec le VIH sont susceptibles de développer des complications cardiaques (cardiomyopathie, péricardite, endocardite, hypertension artérielle pulmonaire et vascularite). L'introduction des combinaisons antirétrovirales dans les pays industrialisés a augmenté considérablement l'espérance de vie, mais fait-elle pour autant disparaître ces complications ?**

### Pathologies

Une étude des registres Medicaid californiens (3 083 209 personnes analysées dont 28 513 porteuses du VIH) décrit une incidence plus importante de pathologies cardiaques coronaires chez les hommes de moins de 34 ans et femmes de moins de 44 ans portant le VIH, par rapport à la population non infectée. De plus, dans la tranche 18-33 ans, mais pas dans les autres tranches, le risque relatif de développer ces pathologies est doublé pour les personnes sous antirétroviraux.

Il existe plusieurs pathologies cardiaques liées aux traitements (maladie coronaire, hypertension artérielle systémique et cardiomyopathie). Les traitements antirétroviraux, et plus particulièrement les inhibiteurs de la protéase (IP), ont été rapidement soupçonnés d'entraîner des anomalies métaboliques dont certaines sont des facteurs de risque cardiovasculaires (hyperlipidémie, augmentation des triglycérides, du cholestérol de type LDL, diminution du cholestérol de type HDL, changement de répartition de la masse grasseuse, insulino-résistance).

Les personnes infectées par le VIH sont donc susceptibles de cumuler des facteurs de risque cardiovasculaire qui sont la résultante de l'infection VIH et des traitements, risques qui s'ajoutent à ceux modifiables ou non de la population générale. Il semble cependant qu'il existe une incidence accrue de l'infarctus du myocarde dans la population séropositive au VIH. Plusieurs études portant sur de larges effectifs ont été publiées et les conclusions peuvent apparaître comme contradictoires. La raison principale est que ces études ne sont pas toutes comparables en terme de méthodologie (différences d'effectifs et type de collecte de l'information).

### Les facteurs de risques

On connaît les facteurs de risques dans la population générale : il y a ceux sur lesquels on ne peut pas agir (non modifiables), tel que l'âge, les antécédents familiaux, le fait d'être un homme et la ménopause. Par contre, il y a des risques modifiables, et c'est là où le rôle du médecin est important (médecin, prenant en charge l'infection VIH, cardiologue et diabétologue) : hypertension artérielle, diabète, cholestérol, tabac, sédentarité.

L'état d'immunodépression semble aussi être un facteur de risque. En 2002, sur un petit effectif de personnes séropositives d'un hôpital américain, l'équipe du Dr David a constaté que le taux de CD4 de 16 personnes qui ont fait un infarctus du myocarde était plus bas que chez les 32 qui n'en ont pas fait, tout comme le nadir, plus bas chez les premières que chez les deuxièmes. Et plus la durée durant laquelle les CD4 sont

Incidence : nombre de nouveaux cas détectés pendant une période spécifique.

Nadir : taux de CD4 le plus bas dans l'histoire d'une personne.

très bas est longue, plus il y avait de risque d'infarctus du myocarde. De plus, la contamination par le VIH provoque un état inflammatoire chronique qui constituerait un facteur supplémentaire dans la survenue de l'infarctus du myocarde. L'hypertension artérielle a une incidence très variable d'une étude à l'autre, les dyslipidémies mixtes souvent mises en cause (hypercholestérolémie augmentée, liée le plus souvent aux traitements, à l'alimentation : hausse du mauvais cholestérol, baisse du bon et une augmentation des triglycérides). Enfin, on connaît les méfaits du tabac sur les problèmes cardiovasculaires, il est important d'en tenir compte pour éviter le cumul des risques.

## Données épidémiologiques

Dans la population des personnes contaminées, le risque d'infarctus du myocarde semble plus élevé que dans la population générale, mais reste rare, avec une incidence d'environ 3 ‰ (issue de l'étude **EuroSIDA**). Dans ce contexte, le choix de la taille de la population étudiée n'est pas anodin. Etudier un effectif trop restreint pour un événement rare n'est pas approprié, car des différences observées entre groupes pourraient fort vraisemblablement être attribuables à des fluctuations dues au hasard. Pour certaines études, les renseignements sont extraits de bases de données préexistantes. Il s'agit d'études dites rétrospectives. Il n'est pas toujours possible d'être assuré de la fiabilité des données consignées (manque de précision, données manquantes, hétérogénéité), car les données n'ont pas été collectées pour répondre à des questions précises. Par contre, s'il s'agit de mettre en évidence de nouveaux facteurs de risque, comme ceux liés potentiellement à l'utilisation de traitements antirétroviraux, un maximum d'informations sera nécessaire pour faire émerger ce facteur comme étant un risque pertinent par rapport à ceux déjà connus. Une telle analyse, dite prospective, repose sur la collecte d'informations préalablement répertoriées et systématiquement acquises au cours de l'étude, afin de répondre sans ambiguïté à une réponse précise.

Cinq grandes études ont été publiées sur l'incidence de l'infarctus du myocarde chez le patient VIH, certaines plus intéressantes, parce que **prospectives**.

L'étude européenne prospective multinationale **DAD** (lire «en savoir plus» en fin de cet article), initiée en 1999, et qui regroupe 23 000 personnes séropositives, était commanditée par un consortium d'industries pharmaceutiques, mais pilotée par un comité indépendant scientifiquement et financièrement. L'objectif était de déterminer si le risque de faire un infarctus du myocarde est lié à la prise d'une multithérapie, qu'elle comporte un inhibiteur de la protéase et/ou un inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse. Il est à noter que la proportion de femmes suivies est de 24 %. Cette étude montre que l'incidence de l'infarctus du myocarde augmente avec la durée d'exposition aux antirétroviraux.

Malgré la forte proportion de personnes utilisant les IP (67,1 % sur une durée médiane de 19,2 mois), les conclusions actuelles du groupe d'étude DAD ne permettent pas de préciser si les risques observés sont plus particulièrement associés à leur utilisation. Avec un recul plus important recensant plus d'événements pathologiques, un prochain rapport du groupe DAD apportera vraisemblablement une meilleure réponse. Certaines des études ci-dessous suggèrent néanmoins un lien avec l'utilisation des IP.

Une étude prospective utilisant les banques de données **BHFVIH (ex-DMI-2)** de 1996 à 1999, porte sur 34 976 personnes, plus de la moitié traitée par antiprotéases, avec 60 infarctus constatés. Cette étude correspond à 34 mois d'exposition aux IP en valeur médiane, et les conclusions rejoignent celles de l'étude DAD en terme de traitements : en comparant une exposition de plus de 30 mois à celle de moins de 18 mois, il ressort qu'une utilisation prolongée de traitement antirétroviral (plus de 30 mois) multiplie le risque d'infarctus par 3,6. Une remarque s'impose cependant par rapport à l'étude DAD : dans l'étude française, il est possible d'associer l'augmentation du risque à une classe de traitement : les IP. Là aussi, la durée du traitement semble augmenter le risque de faire un infarctus du myocarde.

Deux études sur de faible effectif fondées sur des informations issues de bases de données – avec donc les limites évoquées précédemment – présentent des résultats en apparence contradictoires : le Dr Klein, médecin infectiologue de San Francisco, a regardé sur ses 4 159 personnes, de 1996 à 2001, combien il y avait d'infarctus, il n'a pas pris en compte les éléments cardiovasculaires tout venant, ainsi que nous l'indiquons. Il a pris un critère très dur, infarctus du myocarde, de façon rétrospective là aussi et il a vu dans sa cohorte 47 infarctus constatés. La moitié des personnes suivies étaient traitées par antiprotéases et sur une durée de 32 mois. Là encore, il n'y a pas de différence en terme d'incidence de l'infarctus chez les patients traités ou pas

EuroSIDA : étude de suivi de patients infectés par le VIH-1 initiée en 1994 sur 70 centres européens (membres : <http://image.thelancet.com/extra/s/02art10332webappendix.pdf>)

Etude prospective : recherche qui commence à un temps zéro et qui observe sur une durée déterminée ce qu'il se passe.

DAD : Data collections on adverse events of anti-HIV drugs (base de données des effets secondaires dus aux antirétroviraux).

BHFVIH : Base de données Hospitalière Française du VIH, nouvelle appellation du DMI-2 (lire Protocoles 34).

par antiprotéases. Le nombre d'événements cardiovasculaires est à peu près identique (entre 6,2% et 6,7%). Par contre, lorsqu'il prend en compte la population non VIH de San Francisco, il a deux fois moins d'événements que dans la population VIH.

L'autre étude, celle de Holmberg (médecin du CDC d'Atlanta), porte sur 5 672 personnes entre 1993 et 2002, avec 21 infarctus constatés, et indique au contraire un risque augmenté. La durée moyenne d'exposition aux IP est plus longue dans la seconde étude : 42 contre 32 mois. A la lueur des études commentées auparavant, ceci pourrait être l'origine de l'apparente contradiction.

Enfin, une étude rétrospective à large effectif, toujours à partir d'informations issues de banques de données, n'a pas dégagé à ce jour de conclusions nettes (lire «en savoir plus» en fin de cet article).

Mais il y a deux critiques à faire à cette étude : seulement 1,5% de femmes et la durée de traitement est très faible. Comment peut-on développer de l'athérosclérose en seulement seize mois ? L'athérosclérose prend 30 à 40 ans. Bien sûr, il y a des accidents aigus, mais cela ne se fait pas du jour au lendemain. Il ne faut donc pas s'étonner de voir une très faible incidence dans ce laps de temps, et pas de différences entre personnes traitées et non traitées.

Toutes les études qui se sont intéressées aux problèmes cardio-vasculaires chez les personnes vivant avec le VIH aboutissent à des données souvent contradictoires, car cela reste un domaine compliqué.

Pour conclure, dans une lettre du 12 février 2004 au New England Journal of Medicine, les auteurEs de l'étude DAD rappellent que les études publiées suggèrent qu'il y a certainement un lien causal entre l'utilisation d'IP et le risque de maladies cardiovasculaires, mais que l'on ne sait pas si cet effet est limité à ce type de traitement. Il est donc encore trop tôt pour préconiser des recommandations de modifications de traitement. Les auteurEs de toutes ces études insistent sur le bénéfice des traitements antirétroviraux qui, quels qu'ils soient, contribuent à réduire les risques de mortalité. Ce bénéfice l'emporte largement sur un risque d'accélération d'occurrences de pathologies vasculaires, même pour un infarctus du myocarde.

## **Le coeur des femmes**

Les antirétroviraux sembleraient être aussi efficaces chez les hommes que chez les femmes, par contre leur toxicité et leurs effets indésirables, eux, seraient différents. Le chapitre Femmes du Rapport Delfraissy 2002 se termine sur une conclusion qui a toute son importance : «Il y a donc bien lieu de considérer les femmes dans leurs spécificités pour la prise en charge de cette maladie au long cours.»

Comme nous le rappelons souvent, il ne s'agit pas de dire que la maladie, les effets secondaires des traitements, le vécu sont plus importants pour les femmes que pour les hommes, mais de dire, encore et encore, qu'ils sont différents, même si une étude a constaté que leur fréquence semble plus importante chez les femmes. Pour des raisons physiologiques, les traitements ont des effets indésirables différents selon le sexe en particulier les anomalies du métabolisme lipidique. Chez 15 à 70 % des personnes vivant avec le VIH on observe une hypertriglycéridémie (supérieure à 2 g/l) et chez 20 à 50 % une hypercholestérolémie totale, liée à une élévation du cholestérol LDL (supérieur à 1,6 g/l). Le Rapport Delfraissy 2004 souligne justement le fait que l'hyperlipidémie est plus fréquente chez les personnes ayant une obésité tronculaire ce qui est le cas pour les femmes, puisque les lipo-hypertrophies sont plus fréquentes chez elles et se caractérisent par une accumulation tronculaire de graisses abdominales et mammaires.

Sous trithérapie, les femmes ont ainsi des triglycérides plus élevées que les hommes, un rapport de cholestérol LDL/HDL perturbé, ainsi qu'un dérèglement significatif du métabolisme glucidique. On a constaté que dans la population générale, les femmes sont moins sujettes aux accidents cardio-vasculaires que les hommes, mais les dérèglements provoqués par les antirétroviraux chez les femmes séropositives, pourraient leur faire perdre leur protection naturelle. En effet, grâce à leur système hormonal les femmes ont une protection naturelle oestrogénodépendante vis-à-vis du risque cardiovasculaire. On constate que les femmes, avant la ménopause souffrent moins d'hypertension que les hommes, la surcharge pondérale apparaît souvent à cette période, avec les conséquences lipidiques et glucidiques que l'on connaît. De plus, le stress est beaucoup moins bien supporté au moment de la ménopause. En conséquence, les médecins sont moins vigilants lorsqu'une femme se plaint de douleurs dans la poitrine, qu'ils mettront alors facilement sur le compte de l'angoisse et ne penseront pas à vérifier régulièrement, par des analyses, les taux de cholestérol et triglycérides.

Dans la population générale, les facteurs de risque des maladies cardiovasculaires sont l'âge, les antécédents familiaux, le sexe masculin, la ménopause précoce. Or, dans la liste des effets secondaires des traitements, on retrouve les dérèglements hormonaux, qui pourraient être à l'origine d'une ménopause précoce et par conséquent feraient augmenter le risque de problèmes cardiovasculaires.

Enfin, chez les femmes vivant avec le VIH, la maîtrise d'une grossesse potentielle est très importante et cela pour diverses raisons. Le risque de contamination pour l'enfant, même s'il est de moins en moins grand, existe toujours. La crainte d'une possible dégradation trop rapide de leur santé leur fait craindre l'impossibilité pour elles d'élever leur enfant. C'est pourquoi certaines femmes séropositives veulent en plus du préservatif, avoir une méthode de contraception. De plus, souvent avant la découverte de leur séropositivité, elles disposaient de ce moyen de contraception. La pilule représente un symbole de liberté qui leur permet de garder ce sentiment d'être une femme comme les autres, c'est aussi un moyen pour certaines de réguler des cycles souvent mis à mal par la maladie. Pour toutes ces raisons, l'abandon de ce mode de contraception n'est pas simple. Il est à noter cependant que la pilule et tout moyen de contraception hormonal est **fortement déconseillé** pour la santé des femmes qui fument. Il faut tenir compte également des perturbations métaboliques liées à l'infection par le VIH et à son traitement. Les pilules oestro-progestives, mode de contraception le plus fréquemment utilisé, posent deux types de problèmes fréquents chez les femmes sous traitement antirétroviral : l'hypercholestérolémie et l'hypertriglycéridémie. Ces deux dérèglements biologiques sont des contre-indications à la prescription de la pilule, qu'il faut prendre en compte, pour toutes les femmes, infectées ou non. (cholestérol total supérieur à 2,50 g/l et triglycérides supérieurs à 2 g/l). D'autre part, il **existe des interactions médicamenteuses** entre certains antirétroviraux (les IP et les INNTI) et les pilules oestro-progestatives. Hélas, trop peu d'études nous éclairent sur ce sujet.

Il est donc très important que les femmes séropositives sous antirétroviraux, aient un suivi attentif, que leur médecin contrôle régulièrement, c'est-à-dire au moins une fois par an leur taux de cholestérol total et de triglycérides, afin de détecter au plus tôt toute anomalie. L'importance d'un bilan biologique général (lipidique, glucidique et hormonal) n'est plus à démontrer.

Mais il faut encore rappeler que le tabac est dangereux et que les substituts nicotiques, comme les patchs et les gommes, peuvent être largement prescrits, mais pas seulement pour les femmes. L'exercice physique est aussi important, toutes les études montrent que celui-ci pratiqué régulièrement améliore considérablement les anomalies lipidiques.

Le poids et l'alimentation sont à surveiller et comme l'a dit un jour un médecin que l'on qualifierait de misogynne, alors qu'une femme séropositive qui voyait son corps se transformer lui demandait conseil, «faites un petit régime, vous les femmes, vous aimez ça les régimes...».

## Expériences de prise en charge

Si la question des troubles cardiaques chez les séropositifVEs est récente, elle semble avoir pris de l'importance depuis l'arrivée des antirétroviraux : le fait qu'avant, les gens mouraient plus tôt, rendait ces problèmes invisibles. C'est un sujet qui nous importe, ne serait-ce que parce que à Act Up-Paris trois personnes très bien informées ont vécu récemment un infarctus, alors que cela faisait un certain temps qu'elles alertaient leur médecin. Le Dr Franck Boccara (cardiologue à l'hôpital Saint-Antoine à Paris) est intervenu lors d'une RéPI organisée par Act Up-Toulouse. Voici une partie de son intervention qui permet de comprendre l'intérêt d'une prise en charge précoce, c'est-à-dire une surveillance attentive et suivie.

La cardiologie n'est pas simple. S'il faut retenir un chiffre, c'est que 50 % des gens qui font un infarctus du myocarde ont peu de facteur de risque cardiovasculaire et ne présentaient pas de douleurs caractéristiques auparavant (douleur aigüe sous le sternum avec irradiation possible vers les bras, et pas seulement le bras gauche et vers la machoire inférieure).

L'histoire du cœur et du VIH est ancienne, puisque dès le début de l'infection, on a constaté que le virus était **cardiothrope**. Ainsi, les études post-mortem réalisées avant l'avènement des trithérapies ont montré la présence dans le cœur du virus dans tous les cas étudiés.

Au Nord, l'histoire du VIH peut se scinder en deux : avant et après 1996, soit avant et après l'arrivée des antirétroviraux. Avant l'ère des traitements, les problèmes cardiaques étaient directement liés à l'infection et à l'état d'immunodépression. Les

Aujourd'hui, les gynécologues au moment de la prescription de la contraception par pilule tiennent un discours clair sur l'incompatibilité entre une contraception hormonale permanente et la tabagie.

Lire dans le Rapport Delfraissy 2002, le chapitre consacré aux femmes sous la direction de Isabelle Heard.

RéPI : réunion publique d'Information, le compte rendu complet est disponible sur demande, lire page 28.

Cardiothrope, c'est à dire que le VIH est attiré vers le muscle cardiaque et tous les organes

La cardiomyopathie est une atteinte du muscle cardiaque qui entraîne une dysfonction du cœur très sévère.

Une péricardite est inflammation de l'enveloppe du cœur qui n'est pas très grave, rarement mortelle.

Une endocardite est infection des valves cardiaques, surtout chez les toxicomanes qui s'injectent des drogues en intraveineuse.

personnes pouvaient être atteintes d'une **cardiomyopathie**, aux conséquences souvent dramatiques. Les malades pouvaient également contracter une **péricardite** et parfois une **endocardite**. De plus, des infections à staphylocoque répétitives, tout comme l'hypertension artérielle pulmonaire, l'atteinte des vascularités, l'inflammation des vaisseaux liée au virus étaient de très mauvais pronostics.

Depuis l'arrivée des antirétroviraux, mais pas forcément à cause d'eux, nous avons vu apparaître de nouvelles affections cardiaques (lire plus haut, les paragraphes facteurs de risques 12). En premier lieu la maladie coronaire : cette maladie se caractérise par un rétrécissement des artères, avec pour conséquence la survenue d'un infarctus. L'hypertension artérielle est plus fréquente ; ceci est probablement en rapport avec l'apparition des lipodystrophies et de l'insulinorésistance. Enfin, d'autres cardiomyopathies sont apparues et semblent aussi liées à la toxicité des traitements.

## Quelques cas

L'équipe de Francis Boccarda s'est intéressée à l'infarctus du myocarde chez les personnes séropositives suite à la rencontre en 1997, d'une personne dont l'artère principale du cœur était bouchée comme l'a indiqué une coronographie, examen des artères du cœur. Cette personne, âgée de 42 ans, séropositive depuis 7 ans, et sous antiprotéase depuis seulement un an, ne présentait aucun risque cardiovasculaire. On ne sait toujours pas pourquoi cette artère s'était bouchée.

Autre cas énigmatique, celui d'une jeune femme de 32 ans, séropositive depuis 10 ans ; elle est suivie dans le service de cardiologie depuis peu car elle a vécu un infarctus du myocarde l'année précédente ; en mars dernier, elle a eu une grande douleur dans la poitrine, mais elle ne s'est pas rendue à l'hôpital et a préféré attendre sa visite annuelle en juillet. Au cours de cette consultation, on a diagnostiqué une insuffisance cardiaque et de gros oedèmes des membres inférieurs. Une échographie a permis de constater qu'elle avait eu un infarctus du myocarde extrêmement grave. Début octobre, cette personne a été transplantée, il s'agissait de la deuxième patiente séropositive à subir ce type d'intervention en France.

Pour illustrer encore la complexité de la problématique cœur et VIH, présentons le cas d'un homme séropositif, présentant des troubles des lipides et des troubles de lipodystrophies modérés, suivi en cardiologie depuis un an et demi. En octobre dernier il est admis en urgence suite à une douleur très atypique dans la mâchoire. Une coronographie et un test d'ischémie ont permis de mettre en évidence un rétrécissement très important des artères du cœur. Pourtant cette personne était suivie tous les 6 mois et passait à chaque fois un bilan cardiovasculaire complet et aucun problème coronaire n'avait été détecté.

Francis Boccarda insiste donc particulièrement sur l'importance d'un suivi régulier. En collaboration avec des infectiologues, son équipe a d'ailleurs créé un «arbre décisionnel». Ce type de collaboration permet une meilleure prise en charge du risque cardiovasculaire chez les personnes vivant avec le VIH. Concrètement cet «arbre décisionnel» conduit l'infectiologue à comptabiliser les facteurs de risques de son patient : pression artérielle au brassard, glycémie, taux global de cholestérol mais aussi rapport «bon/mauvais cholestérol», surcharge pondérale, rapport taille sur hanche, et tabagisme. Il doit inciter les personnes qui cumulent 3 facteurs de risque à consulter un cardiologue afin de réaliser un bilan plus précis : échographie cardiaque, échographie des carotides et épreuve d'effort.

En cas de cumul d'au moins deux facteurs de risque et d'un électrocardiogramme normal, le suivi devra être régulier. L'objectif de cette collaboration entre infectiologues et cardiologues est de détecter et de prendre en charge le plus tôt possible, dès qu'il y a douleur, le syndrome coronaire aigu. Rappelons que l'infarctus du myocarde est une course contre la montre.

## Pour en savoir plus

En début de l'étude DAD, l'âge médian des participantEs était de 39 ans et la **prévalence** de maladies cardiovasculaires antérieures seulement de 1,5 %. Cependant, pour beaucoup de personnes, des facteurs de risque existaient : 56,2 % de fumeurs ou ex-fumeurs, 2,8 % de diabétiques, 7,2 % d'hypertendus et 45,9 % avec une dyslipidémie. 80,8 % avaient été exposés à au moins un antirétroviral et 74,5 % à une combinaison (temps médian d'exposition de 1,9 années). 26,2 % étaient diagnostiqués à l'état sida.

566 personnes (2,4 %) sont décédées pendant le suivi, dont 36 d'infarctus du myocarde et 26 d'un autre événement cardiovasculaire (accident vasculaire cérébral par exemple). Pendant le suivi, 126 personnes ont fait un infarctus (90 % d'hommes), soit

Valeur médiane : valeur plus représentative que la moyenne en cas de large dispersion des valeurs et telle qu'il y a autant de valeurs de part et d'autre.  
Prévalence : ensemble des cas de maladie enregistrés sur une population donnée sans considération de temps.

une incidence de 3,5 pour 1 000 **personnes.années** (126 / 36 199 personnes.années x 1 000). Les critères définissant un infarctus du myocarde sont complexes et dans cette étude, 55 % étaient des infarctus avérés, 29 % probables et 16 % non classifiables. Les infarctus du myocarde non associés à des symptômes cliniques n'ont pas été pris en considération.

Les personnes non exposées à un traitement ont une incidence inférieure à tous les autres groupes. De plus, le risque de développer un infarctus du myocarde augmente en moyenne de 26 % pour chaque année de traitement supplémentaire.

Les résultats présentés ne tiennent pas compte des facteurs de risque cardiovasculaires classiques dans les groupes étudiés. La durée de traitement apparaît donc comme un facteur indépendant de risque. D'autres facteurs de risque indépendants ressortent dans cette étude, comme l'âge, des antécédents cardiovasculaires (personnels mais pas familiaux), le fait de fumer ou d'avoir fumé, et d'être un homme. Par contre, le mode de transmission et l'indice de masse corporelle n'étaient pas associés, indépendamment à un risque d'infarctus. Enfin, des taux élevés de cholestérol ou de triglycérides ou la présence d'un diabète ou d'hypertension étaient associés à un risque accru d'infarctus du myocarde. Pourtant, ce n'est pas le cas pour la présence de lipodystrophies.

Une part du risque observé peut être liée non pas aux traitements, mais aux facteurs de prédisposition classiques (cholestérol total, triglycérides, hypertension, diabète). Il est donc important d'étudier si l'association trouvée entre durée de traitements et incidence d'infarctus du myocarde est toujours observée si l'on intègre ces paramètres dans l'analyse. Ainsi, l'association est moins évidente si l'on tient compte des taux de cholestérol total ou de triglycérides. Elle est par contre conservée en tenant compte du diabète, de l'hypertension ou des lipodystrophies ou des marqueurs VIH (durée de l'infection VIH ou sida déclaré avant observation, nombre de CD4 et charge virale). Aucun des marqueurs VIH n'est d'ailleurs associé au risque d'infarctus du myocarde dans cette étude. Les taux de cholestérol total et de triglycérides jouent donc potentiellement un rôle dans l'association des pathologies démontrée.

L'étude «Veterans affairs» porte sur 36 766 personnes traitées, pour l'infection VIH ou le sida, aux établissements des Veterans Affairs entre 1993 et 2001 (17,6 % de moins de 35 ans et 98,1 % d'hommes) et dénombre 1 207 admissions pour problèmes cardio et cérébrovasculaire. L'étude rétrospective débutant en 1993, il est aussi possible de faire des comparaisons avec et sans (avant et après 1996) traitement avec IP ou avec et sans inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (avant et après 1997). En particulier, 41,6 % des personnes ont reçu des IP pour une durée médiane de 16 mois. Parmi cette sous-population, il a été possible d'isoler 1 000 personnes recevant une combinaison d'antirétroviraux avec un IP sur un minimum de 4 ans. Pourtant, qu'il s'agisse du taux d'admissions ou de morts constatées pour problèmes cardio ou cérébrovasculaires, ce taux n'augmente pas avec la durée d'exposition aux thérapies antirétrovirales, en particulier pour la combinaison d'analogues nucléosidiques et IP. Une tendance à l'augmentation du taux d'admissions pour problème cardiovasculaire est néanmoins constatée chez les utilisateurs d'IP sur 24 mois par rapport aux personnes n'ayant reçu aucun traitement, mais cette tendance pourrait être le fruit de fluctuations dues au hasard sur les effectifs étudiés. Pour les autres classes d'inhibiteurs, utilisées seules ou lorsqu'il s'agit d'une combinaison d'un inhibiteur nucléosidique avec un autre non nucléosidique ou un IP, il n'y a pas d'augmentation par rapport aux personnes non traitées.

personnes.année : cumul du nombre de personnes étudiées, pondéré pour tenir compte des durées variables d'observation de chaque personne (une personne observée sur un an et demi et une autre sur trois ans correspondent à  $1,5+3=4,5$  personnes.année).



# La publicité

Lire Protocoles n°s 22 et 25.

**Les associations de malades ont toujours surveillé de près les publicités des laboratoires. Nous pensons que ce type d'investissements se fait au détriment d'autres chapitres comme la recherche et le développement. Les budgets respectifs de ces différents pôles prêtent parfois à sourire.**

## Retour sur quelques mois

En 2002, au moment où s'engageait le travail sur une directive et un règlement européen sur le médicament, les firmes pharmaceutiques souhaitaient y voir inscrire le droit de faire de la publicité directement auprès des malades, sur certains types de médicaments, comme les antirétroviraux. Act Up-Paris avait dès cette époque participé au **Collectif Europe et Médicament** qui regroupe à la fois des associations de malades, des professionnelLEs de santé et des mutuelles. Le but du Collectif était de faire du lobby sur la Commission et le Parlement européens afin de limiter l'influence des laboratoires. En mars 2003, quand la directive et le règlement ont été promulgués, nous avons perdu du terrain face à l'industrie sur le dossier du renouvellement des AMM ou de la protection des données, mais pas sur la publicité, du moins jusqu'à présent. L'un des arguments des laboratoires pour faire de la publicité était le «besoin d'informer» les malades et par conséquent d'autoriser la publicité en direction du grand public pour les antirétroviraux notamment. Il paraît évident que le principe même de la publicité est l'information des usagerES et absolument pas la promotion d'une quelconque formule miracle qui viserait à banaliser l'épidémie et qui minimiserait les effets indésirables d'une molécule.

La publicité grand public est possible aux Etas-Unis et le film «The Gift» de Louise Hogarth, qui traite du barebacking aux USA, montre bien la banalisation du VIH. Tantôt présenté dans ce reportage comme cause d'une maladie chronique par les barebackers, ce qu'elle n'est pas, le sida est perçu comme un «truc fun» : ce sont toujours des athlètes en forme qui servent de modèles dans les publicités pour les antirétroviraux qui sont diffusés par les laboratoires pour «informer» le malade. Pourquoi pas une escalade de la montagne en couche culotte pour démontrer les effets secondaires du Viracept®, au lieu des apollons qui gravissent avec bonheur leurs cailloux ?

En France pour l'instant, il n'est pas question de libérer la publicité grand public, qui actuellement fait l'objet d'un contrôle a priori (délivrance d'un visa sans lequel la publicité ne peut sortir). Elle n'est possible que pour les produits non soumis à prescription et non remboursés par les régimes d'assurance maladie. Il existe deux exceptions : les vaccins et les substituts nicotiques, ces deux familles étant considérées comme des axes prioritaires de communication en termes de santé publique.

Le contrôle de la publicité sur les médicaments à usage humain et les produits de santé en général s'inscrit dans le cadre des missions confiées à l'Agence française de sécurité sanitaire et des produits de santé (l'AFSSaPS). La loi n°94-43 du 18 janvier 1994 relative à la publicité pour les médicaments à usage humain et le décret d'application sorti le 14 juin 1996, prévoit deux dispositifs d'évaluation de la publicité : l'un pour la publicité destinée aux professionnelLEs de santé, l'autre pour la publicité destinée au grand public. Les critères auxquels doivent satisfaire les publicités sont

identiques en théorie : respecter les recommandations liées à son autorisation de mise sur le marché (par exemple l'heure de prise pour garantir le moins d'effets secondaires) ; présenter le médicament de manière objective et favoriser son bon usage. Par ailleurs, la publicité ne peut pas être trompeuse et ne doit pas porter atteinte à la protection de la santé publique. De plus, seuls les médicaments pour lesquels a été octroyée une AMM peuvent faire l'objet d'une publicité.

En 2003, 909 dossiers concernant la publicité directe ont été déposés à l'AFSSaPS. Il n'y a eu que 20 refus. Rappelons que l'autorisation se fait en préalable à la mise en place de la publicité. Le circuit administratif de validation qui fait appel à deux, voire trois expertEs (médecins reconnus et accrédités par l'AFSSaPS) est long et rigoureux. Les laboratoires savent que s'ils veulent sortir en janvier une publicité pour un produit contre le rhume, il leur est nécessaire de déposer leur dossier en septembre de l'année précédente (c'est l'exemple de ce laboratoire qui veut recouvrir cet hiver son immeuble donnant sur le périphérique d'une publicité de son produit contre le rhume : sa demande date de juillet 2004).

## Offensives pharmaceutiques

En ce qui concerne la publicité en direction des professionnelLEs de santé, la réglementation est basée sur les mêmes critères, mais elle se fait a posteriori du lancement de la campagne. Ce qui pose la question de l'efficacité de ce contrôle. Les délais de traitement par l'AFSSaPS sont identiques à l'autre formule : de 6 à 9 mois. De fait le contrôle n'entrave pas le planning de leurs campagnes des laboratoires. Pour l'année 2003, 8 271 documentations promotionnelles à destination des professionnelLEs de santé ont été déposées dans le cadre du contrôle a posteriori (chiffre de demandes stables, à 500 demandes près, depuis 1998). Pour l'année 2003 : seulement 7 refus. L'agence s'est occupée de les signaler aux intéressés 6 à 9 mois après le démarrage de la campagne. Ces interdictions ont été publiées au Journal Officiel. Ce qui amuse les copains, mais n'a pas franchement d'impact sur les médecins, cibles de la promotion. Parfois, l'Agence impose une information corrective au laboratoire : on ne rigole pas avec l'administration française. D'ailleurs, le nombre de refus en proportion du nombre de demandes démontre l'efficacité de la mesure. Le contrôle a posteriori est un piège, et il conviendrait de remettre en cause le dispositif au profit d'un contrôle a priori comme pour la publicité grand public. Mais se pose alors la question des moyens de l'AFSSaPS pour mener efficacement cette mission. Nous avons l'impression que les messages publicitaires VIH en direction des professionnelLEs sont devenus plus agressifs. De plus, les publicités des laboratoires dans les médias grand public sous couvert de sponsoring ou de soutien de projet prennent souvent les mêmes chemins. Il nous paraît légitime de penser que ce fait est lié au « marché » qui arrive à saturation. Le nombre de malades sous traitement croît trop lentement pour les bénéfices attendus aussi les firmes développent des stratégies de marketing visant à conquérir des parts de marchés aux dépens des concurrentEs.

Une des stratégies des firmes pharmaceutiques est de sortir de son contexte les données publiées dans un abstract de conférence ou un article qui leur est favorable, voire les recommandations d'un rapport d'expertEs comme celui du Rapport Delfraissy pour leur faire dire que la molécule du laboratoire en question est la meilleure. La réglementation est pourtant formelle : un usage revendiqué dans une publicité pour un médicament doit être validé par l'AMM et, s'il y a lieu, par les conclusions de la commission de transparence. Les contraintes des expertEs sollicités pour valider ou invalider la publicité par l'AFSSaPS sont à l'avantage des laboratoires. Quand le message publicitaire n'est pas formellement en contradiction avec l'AMM, ils doivent argumenter leurs critiques et montrer en quoi ce qui est écrit et/ou montré risque d'induire un usage hors AMM. Quand la publicité se réfère à un article pas encore publié, elle est illégale. Sinon, il faut relire l'article et éventuellement les commentaires éditoriaux concernant l'article en question. Si l'on ajoute que les expertEs en question sont bénévoles et qu'il peut y avoir parfois conflit d'intérêt, nous n'avons aucun mal à leur témoigner une absolue méfiance.

La ligne de défense des laboratoires pour prévenir la subjectivité de leur démarche promotionnelle en direction des professionnelLEs de santé est de dire qu'ils s'adressent à des médecins, donc ayant des connaissances suffisantes pour replacer le message publicitaire dans son contexte. C'est-à-dire qu'ils sont à même de décrypter, de par leur savoir médical, ce qui est trop subjectif dans les « messages d'information ». Soyons honnêtes : diffuser des messages subjectifs avec le dessein de prouver la capacité de décodage des praticiens, c'est d'un cynisme ! L'intention est en fait d'induire une modification des comportements de prescriptions. Et ça marche,

Ce sont les mêmes professionnelLEs qui peuvent être sollicités par les laboratoires pour être investigateurRICE d'un essai clinique en lien avec leur champ d'expertise.

même si les médecins s'en défendent. Le revers de la médaille est que les laboratoires bombardent les praticiens de tellement de brochures qu'ils noient eux-mêmes leurs informations. Cependant, l'ampleur prise par Viréad® en France au niveau des prescriptions est plus le résultat d'un marketing efficace, peut être plus qu'une avancée thérapeutique majeure. La plupart des documents promotionnels des laboratoires n'ont pas la moindre valeur pédagogique bien qu'ils soient souvent les seuls moyens de formation des médecins sur les nouveaux produits.

## De quel contre-pouvoir disposons-nous ?

Le TRT-5 (l'interassociatif des associations sida en France) examine, depuis 2000, les publicités qui ont trait au VIH et ne se prive pas, le cas échéant, d'envoyer ses commentaires à la commission d'expertEs de l'AFSSaPS. Mais inutile de se faire d'illusions : face aux visiteurs médicaux qui diffusent les brochures, sans doute pour aider le praticien à évacuer la subjectivité du document, nous n'avons aucun réel pouvoir de contrôle.

De plus, le système est ainsi fait que nos remarques auront 6 à 9 mois de décalage pour éclairer la commission d'expertEs de la pertinence de l'avis des malades. Les laboratoires préparent en général deux campagnes par an, une au mois d'août pour la rentrée et l'autre en hiver pour le printemps. L'examen a posteriori de nos remarques arrive en décalage d'une campagne.

Il existe quatre degrés de sanction suite à l'examen des expertEs (2 mois pour les saisir par l'AFSSaPS, 2 mois pour traiter la saisine) et après réunion de la commission (elle peut prendre jusqu'à 3 mois pour statuer) : une simple lettre, la mise en demeure, le projet d'interdiction et la suspension d'urgence. Ce dernier type de sanction n'a jamais été appliqué. Quand une firme apprend que l'AFSSaPS envisage d'interdire une campagne, la firme concernée la suspende immédiatement. Mais la plupart du temps, la campagne est déjà terminée.

Au-delà de la question des campagnes, on peut se demander pourquoi la sanction ultime, la baisse forcée du prix du médicament, n'est, elle, jamais appliquée : cela n'est pas en raison d'un quelconque lobby des laboratoires (encore que ?!), mais simplement du fait que les principaux organismes concernés (Commission de la publicité, Commission d'AMM, Transparence, CEPS) ne coopèrent simplement pas. La présence des associations de consommateur à l'intérieur de la commission de la publicité devrait être une garantie d'objectivité. Cependant, ces associations à l'intérieur et à l'extérieur de l'AFSSaPS se concentrent sur la publicité grand public. Leurs représentantEs font du bon travail, leur cheval de bataille consiste à veiller à ce que les messages de prévention soient inscrits dans les publicités grand public. Mais ils se désintéressent parfois de la publicité à destination des professionnelLEs à cause de la complexité technique de ces dossiers. Il n'y a donc aucune association de malades dans ces commissions. Or, quelle que soit la pathologie, les associations de malades devraient assurer un contre-balancier vis-à-vis de la commission d'expertEs. En attendant, le TRT-5 a envoyé une demande à Jean-François Mattéi, alors Ministre de la santé, sollicitant un examen des publicités a priori et non a posteriori. Son passage, trop bref, au ministère ne lui a, semble-t-il, pas laissé le temps de nous répondre. Nous insistons pour que les malades soient présentEs dans la commission de la publicité, de même qu'ils le sont dans la commission de la pharmacovigilance. Gageons que son successeur, Philippe Douste-Blazy aura soin de traiter, un jour, ces demandes, dans l'intérêt des malades et bien évidemment afin d'éviter des abus de prescription liés à des démarches promotionnelles mal comprises par les praticienNEs. L'affichage d'une ferme volonté de combler le trou de la sécurité sociale devrait nous rassurer sur ce point. A voir.

## Nota

Le 2 décembre dernier a eu lieu la première réunion officielle entre l'AFSSaPS et les associations de malades. La journée a permis à l'Agence de présenter son travail en détaillant l'évaluation des médicaments, leur mise sur le marché, la pharmacovigilance et le contrôle de la publicité et aux associations d'exposer leurs demandes. A l'issue de cette rencontre, quatre groupes de travail se sont mis en place :

- groupe 1 : transparence et information ;
- groupe 2 : vigilance ;
- groupe 3 : procédure de collaboration entre l'Agence et les associations ;
- groupe 4 : accès précoce aux nouvelles molécules.

Le travail de ces groupes devrait aboutir, en principe avant l'été, à un projet de collaboration permanente entre l'AFSSaPS et les malades.

# Rapport Delfraissy 2004

**Le rapport Delfraissy 2004 n'est pas une révolution mais une révision, il apporte de nombreuses précisions ou améliorations grâce aux résultats des recherches et aux nouveaux médicaments apparus depuis la dernière révision de 2002.**

## Une belle coordination

La révision 2004 du rapport Delfraissy sur la « Prise en charge thérapeutique des personnes infectées par le VIH » est en cours de diffusion cet automne. Pourtant, à entendre de nombreux commentaires reçus sur nos lignes ou bien en prêtant attention aux questions qu'on nous pose régulièrement, il semble qu'à beaucoup d'endroits, le fruit du travail intense et périodique du groupe d'expertEs françaisES reste encore beaucoup trop ignoré de bon nombre de praticienNEs. Et cela semble d'autant plus vrai qu'on s'éloigne de son centre de production, Paris. Et pourtant, dans la plupart des situations de la vie d'unE séropositifVE face à la maladie, ce rapport fournit des éléments clairs pour guider et orienter les choix qui sont devenus au fil des années de plus en plus complexes. Originalité du système de santé français, le groupe d'expertEs sous la direction du professeur Delfraissy inclut des représentantEs des malades qui participent pleinement à la constitution de ce rapport, en apportant au groupe un point de vue d'une communauté avec ses inquiétudes et ses attentes face à l'évolution de la maladie et de ce qu'on en éprouve.

Le rapport 2004 est une révision, pas un rapport complet, autrement dit, seuls sont présents les chapitres qui traitent de la prise en charge thérapeutique. Ne jetez donc pas votre exemplaire 2002, il contient encore une grande quantité de renseignements et de recommandations toujours d'actualité. Ce rapport est destiné avant tout aux professionnellEs de santé. Mais nous croyons fermement que c'est aussi un outils qui peut rendre bien des services aux malades, que ce soit pour améliorer leur propre connaissance de la maladie en redressant les idées fausses et les rumeurs qui circulent parfois ou pour découvrir qu'il existe des solutions à des problèmes que l'on rencontre, mais aussi en permettant d'améliorer son rapport avec son médecin. Offrez-lui un exemplaire, surtout lorsqu'il insiste pour vous faire essayer la dernière molécule en vogue du laboratoire qui a signé son bloc-notes tout neuf ou lorsqu'il vous répète, une fois de plus, que vos effets indésirables, « c'est dans la tête ». Voici en bref un résumé non exhaustif des points forts du crû 2004.

## Recommandations

Le groupe d'expertEs insiste sur l'amélioration nécessaire de la prise en charge dans les départements et territoires d'outre-mer. Compte tenu des nouvelles données épidémiologiques produites par l'Institut de veille sanitaire (prise en charge trop tardive chez 50% des séropositifVEs), le groupe recommande le développement de stratégies de dépistage ciblées, car trop de personnes sont prises en charge tardivement en particulier les populations migrantes. Cette situation qui pose un vrai problème est celle des personnes qui découvrent leur séropositivité trop tardivement, souvent en venant consulter à l'hôpital. La moitié des personnes chez qui il est nécessaire de débiter un traitement consultent trop tard (avec des CD4 inférieurs à 200) et présentent un risque

de mortalité 16 fois supérieur aux personnes suivies suffisamment tôt. Face à ces risques aggravés, les expertEs recommandent une surveillance médicale attentive et rapprochée jusqu'à ce qu'ils soient dans un état satisfaisant.

Choisir un premier traitement est toujours un problème, surtout lorsque le nombre de médicaments se multiplie. Le rapport donne les clés de ce choix, mais aussi écarte certaines idées reçues ou mauvaises habitudes : le traitement doit être individualisé. Il n'y a pas de recette standard et surtout pas pour favoriser l'observance. Les expertEs recommandent la prudence quant à l'utilisation de combinaisons non validées et précisent que la simplification ne doit pas se faire au détriment de l'efficacité. Mais ils précisent aussi qu'il ne faut pas modifier un traitement qui marche sans une bonne raison valable et justifiée.

Si la prévention de l'échec doit être une préoccupation constante dès la mise en route d'un traitement, le rapport insiste sur l'intérêt de l'éducation des personnes atteintes et la mise en place de consultations d'observance. Pour autant, malheureusement, l'échec existe : 35 % des personnes n'atteignent pas l'indétectabilité après six mois de traitement, 5 % sont en échec sévère. Dans ces cas, les expertEs recommandent de ne pas interrompre un traitement sans avoir d'alternative, parce qu'il est infiniment plus délétère de se retrouver sans traitement à ce moment que de maintenir une pression sur le virus, même avec un traitement qui n'est plus assez efficace. Mais ces situations sont parfois difficiles à traiter, le multi échec est l'affaire de spécialistes, précise le rapport, et les nouvelles molécules doivent pouvoir bénéficier aux personnes en multi-échec, mais utilisées efficacement, en évitant absolument de les « griller » par une utilisation mal appropriée.

Les tests de résistance génotypiques sont à utiliser dans les cas d'échec et de primo-infection. Le dosage des INNTI et des IP doit être utilisé en cas d'échec, d'effets indésirables ou de risque d'interaction médicamenteuse, notamment en cas de traitement concomitant de l'hépatite C.

Sur la question des effets indésirables des traitements, le rapport s'intéresse tout particulièrement aux complications résultant de l'usage de traitements au long cours. Il précise qu'il faut évaluer le risque cardiovasculaire comme un élément fondamental de la prise en charge et préconise l'arrêt du tabac, considéré comme l'un des risques majeurs de complications et surtout le paramètre d'importance sur lequel il est possible d'agir. Dans les cas de lipoatrophie, il ne faut pas nécessairement arrêter le traitement, mais utiliser les méthodes réparatrices du visage lorsqu'elles sont souhaitables. La réponse proposée en cas de lipohypertrophie est le remplacement des antiprotéases par un non nucléoside, quand cela est possible.

Le groupe d'expertEs recommande un test de dépistage à toute personne qui consulte pour une infection sexuellement transmissible, ainsi que la proposition du test au partenaire. Mais il recommande aussi aux séropositives un examen gynécologique annuel et aux séropositifEs ayant des rapports sexuels anaux, une anoscopie afin de dépister les dysplasies.

L'infection par le virus de l'hépatite C concerne plus d'un quart des personnes infectées par le VIH. L'hépatite C évolue plus vite chez les séropositifEs coinfectéEs. D'autre part, 5 % des séropositifEs présentent une activité du virus VHB. Certains traitements contre le VIH sont aussi actifs contre le VHB (la lamivudine et le ténofovir). Il est donc essentiel d'en tenir compte dans le choix des médicaments lorsqu'on est coinfectéE VIH/VHB. C'est pour ces raisons que le rapport recommande de rechercher systématiquement les virus VHB et VHC lors d'une découverte de VIH et de recommencer la sérologie VHC régulièrement chez les personnes non infectées, ainsi que de vacciner contre le VHB les personnes qui n'ont pas d'immunisation contre ce virus.

Dans le domaine de la transmission mère-enfant, le rapport 2004 innove suite aux résultats publiés récemment sur l'apparition de résistances aux traitements utilisés habituellement pour limiter la transmission materno-fœtale. En effet, bon nombre d'études ont montré que tant les femmes enceintes sans traitement que les enfants malheureusement contaminéEs sont porteurSEs de virus résistants aux traitements qui ont été utilisés pour limiter la transmission. C'est pourquoi les expertEs recommandent l'utilisation de traitements suffisamment supprimeurs afin d'éviter l'apparition de ces résistances, en plus de leur rôle habituel dans la réduction de la transmission mère-enfant.

Enfin, le rapport du groupe d'expertEs rend les professionnelLEs de santé attentifVEs à la question des maladies opportunistes (connaissance, prise en charge et prophylaxie). En effet, loin d'avoir disparu avec l'apparition des trithérapies, ces maladies sont très présentes, surtout chez les personnes prises en charge tardivement, mais aussi chez les malades en échappement.



# Brièvement

## Emergence de LGV chez les gays

Le 9 novembre 2004, l'InVS a publié une actualisation de son alerte sur l'émergence de la lymphogranulomatose vénérienne rectale (LGV ou maladie de Nicolas Favre) chez les homosexuels masculins. Cette maladie vénérienne est due à une chlamydia, et se traduit par des ganglions à l'aîne et une inflammation érosive du rectum si la contamination est d'origine rectale.

«L'émergence de la LGV rectale chez des patients masculins se confirme en France en 2004, principalement à Paris». L'InVS de poursuivre : «La France apparaît donc comme le pays le plus affecté par l'émergence de la LGV rectale. L'allure de la courbe épidémique est en faveur d'une persistance de cette infection. Des campagnes d'information auprès des professionnels de santé, mais aussi des populations affectées doivent être maintenues.»

De quelles campagnes auprès du public parle-t-on ? Jusqu'à présent l'InVS se refusait à communiquer auprès du public malgré nos demandes. Est-ce l'augmentation constante du nombre de cas constaté qui a entraîné cette volte face ou s'agit-il seulement de répondre aux critiques des associations ?

Jusqu'à présent, seulement 4 hôpitaux participent à cette surveillance et 2 centres biologiques. Dans ces 2 seuls centres, on constate 84 cas pour les 8 premiers mois de 2004. Le nombre de cas de LGV en France est forcément et considérablement plus élevé. Tous les cas concernent des homosexuels et pour ceux pour lesquels on a pu recueillir le statut virologique, principalement les séropositifs (22 sur 28).

En cas de symptômes d'ano-rectite, demandez à votre médecin de faire une recherche de chlamydia trachomatis (bactéries responsables de la LGV). Les recommandations préconisent un traitement par antibiotique.

Il est possible de se prémunir de cette IST en utilisant le préservatif et en employant des gants pour le fist fucking.

## Hépatite C chez les gays

Le 9 novembre 2004, l'InVS publiait une étude sur des cas d'hépatite C aiguë chez des homosexuels masculins atteints par le VIH en Ile-de-France, entre 2001 et 2004. L'étude concernait particulièrement les facteurs de risque de transmission car plusieurs cas avaient été signalés comme n'étant pas associés aux facteurs habituels de transmission du virus de l'hépatite C (exposition professionnelle ou nosocomiale, utilisation de drogues injectées ou sniffées, tatouage, etc.). L'étude s'inscrit en outre dans le contexte d'augmentation récente (depuis 2000) de l'incidence des séroconversions pour l'hépatite C observée en Suisse, en Grande-Bretagne et aux Pays-Bas chez les homosexuels séropositifs.

Pour 41 % des malades, la survenue d'une IST était concomitante à celle de l'hépatite. Toutes les personnes incluses dans l'étude avaient eu des pratiques sexuelles non protégées. Toutes avaient eu des partenaires dont certains étaient positifs, rencontrés via internet ou dans des backrooms, dans les 6 mois précédant l'hépatite. « Les pénétrations anales avec les partenaires occasionnels étaient rarement protégées, associées le plus souvent à des pratiques « hard » dont le fist et l'autosondage urinaire ».



Si le risque de transmission du VHC lors des rapports sexuels est très faible, cette voie de transmission peut être facilitée en cas d'infection à VIH. D'une part l'infection à VIH pourrait favoriser la réceptivité des sujets exposés sexuellement au VHC, d'autre part elle pourrait accroître l'infectiosité des personnes sources par l'augmentation de la charge virale VHC dans les sécrétions génitales. Manifestement la transmission du VHC lors de rapports sexuels non protégés est favorisée en présence de lésions cutanéomuqueuses sanglantes liées aux IST et aux pratiques sexuelles traumatiques. Les coinfections VIH/VHC et VIH/VHB sont la première cause de mortalité des séropositifs. Il est possible de se protéger de l'hépatite C en utilisant systématiquement la capote et des gants en latex pour le fist fucking.

## 50<sup>ème</sup> RéPI - Quoi de neuf en 2004 ?

Nous sommes de plus en plus nombreux à être séropos. On estime aujourd'hui à près de 180 000 le nombre de personnes vivant avec le VIH en France. Les connaissances scientifiques autour de cette maladie, sa prise en charge et les traitements évoluent sans cesse. Tous ces paramètres rendent la tâche difficile à des médecins qui doivent être de plus en plus nombreux et qui sont parfois isolés.

C'est à ces enjeux que répond le rapport du groupe d'expertEs dirigé par le professeur Jean-François Delfraissy. La publication des recommandations mises à jour en septembre 2004 nous fournit l'occasion de revenir sur l'usage de cet outil commandé par le ministère de la santé. Quelles sont les grandes lignes de la prise en charge de l'infection à VIH en 2004 ? Comment ce rapport est-il exploité ? Quelles sont les nouvelles pistes et inquiétudes ?

En plus du tour d'horizon des nouveautés du rapport 2004, nous nous attarderons sur les stratégies de traitement de l'échec thérapeutique.

Viendront répondre aux questions sur la prise en charge des personnes vivant avec le VIH et l'échec thérapeutique : le Pr Jean-François Delfraissy (CHU de Bicêtre), le Dr Khadouja Chemlal (Direction Générale de la Santé), le Dr Marc Antoine Valentin (CHU Pitié Salpêtrière) et Hugues Fischer (Act Up-Paris et TRT-5).

Rendez-vous le mercredi 15 décembre au centre Wallonie Bruxelles, 46 rue Quincampoix à Paris à partir du 19h, métro Rambuteau et Châtelet-Les Halles.

Vous pouvez télécharger les comptes rendus des précédentes RéPI sur [www.actupparis.org](http://www.actupparis.org). Vous pouvez également recevoir les invitations RéPI par mail ou par courrier en vous inscrivant sur notre site.

## Appel à témoins

Les syndromes de Lyell ou de Stevens-Johnson sont des réactions aux médicaments gravissimes qui se traduisent par un décollement de l'épiderme et des muqueuses nécessitant une prise en charge similaire à celle des grands brûlés. Générant des lésions cutanées plus étendues, le syndrome de Lyell se distingue du syndrome de Stevens-Johnson par une sévérité encore accentuée.

On estime qu'il y a par an, en France, entre 120 et 150 nouveaux cas de syndromes de Lyell ou de Stevens-Johnson ; près d'une trentaine d'entre eux décèdent des suites de ces accidents médicamenteux. Par ailleurs, près de 50 % des survivants doivent faire face à des séquelles sévères, handicapantes, notamment au niveau des yeux (photophobie intense, cécité) ou des poumons.

Les médicaments responsables de telles réactions sont très variés ; des cas ont été rapportés avec la névirapine (Viramune®), ainsi qu'avec le cotrimoxazole (Bactrim®), indiqué dans la prévention des infections opportunistes. D'après le **rapport Delfraissy 2004**, l'incidence (nombre de nouveaux cas/nombre de personnes débutant un traitement) de ces syndromes avec la Viramune® serait de 0,3 à 0,6 % (soit 3 à 6 personnes pour 1 000 nouvellement traitées par Viramune®).

Pas de panique si vous êtes sous Viramune® et si tout se passe bien, n'arrêtez surtout pas votre traitement, les syndromes de Lyell et de Stevens-Johnson surviennent très généralement dans les premières semaines de traitement. Bien évidemment, c'est le genre d'accident avec lequel on ne dispose que de peu de temps pour réagir. Vous devez avoir sur vous ou en tête les coordonnées de votre clinicien si vous prenez de la Viramune®, du Ziagen® ou du Bactrim®, c'est votre médecin qu'il faut contacter en priorité avec une ambulance si besoin !

Si vous, ou l'un de vos proches, avez été atteint par un syndrome de Lyell ou par un syndrome de Stevens-Johnson, suite à la prise d'un médicament contre le VIH ou contre une infection opportuniste, nous vous invitons à contacter l'association Amalyste, qui vise à offrir un lieu d'échange et d'information sur la recherche, les traitements et la prise en charge des victimes des syndromes de Lyell ou de

« Prise en charge des personnes infectées par le VIH », page 60.

Stevens-Johnson. Par le biais du travail d'Amalyste, nous espérons mieux connaître la fréquence de survenue des syndromes de Lyell ou de Stevens-Johnson chez les personnes traitées pour le VIH ou les pathologies associées. Amalyste, 4 rue Yves Toudic, 75010 Paris. Tél : 0 871 715 102 Site : <http://amalyste.free.fr>

## Sexologie

En avril 2004, des entretiens sexologie/prévention ont été mis en place au CDAG de l'Hôpital Bichat Claude Bernard. En 2002, c'est le Kiosque Info Sida qui ouvrait un accueil pilote, anonyme et gratuit, d'entretiens avec des sexologues, professionnels reconnus pour leur engagement dans la lutte contre le sida et leurs compétences en matière d'aide à la prévention. Les Recommandations du Rapport Delfraissy 2002 indique :

«Au cours de la prise en charge d'une personne séropositive, en matière sexuelle, rien n'est jamais définitivement acquis, raison pour laquelle il est essentiel d'aborder le sujet au moins une fois par an. Le moment de la consultation doit permettre un bilan de la santé sexuelle du patient, en dissociant les échanges autour de la « prévention » de ceux de la « sexualité ». Le professionnel de santé doit organiser au préalable un réseau de professionnels compétents vers qui pouvoir orienter les patients».

Après 7 mois d'activité, cette consultation met en exergue quelques points importants. La sexologie, trop souvent et trop rapidement taxée de « médecine » de confort, prend à travers cette expérience militante et humaniste, le sens qui lui fut dévolu par ses fondateurs. Loin d'une volonté de contrôle des sexualités, le sexologue travaille à l'expression de ces sexualités diverses et plurielles, à l'endroit précis où la médecine et la société se retrouvent souvent impuissantes : la précarité, la maladie, le vieillissement et les déchéances morales qui leur sont inhérents.

Conscient de ce que signifie, en matière de VIH, le désespoir irréparable des atteintes pathologiques sur la réconciliation des êtres avec leur corps, il travaille modestement à la reconstruction d'un sens possible, d'un sens acceptable, pour des personnes en déserrance, et il s'attache, au moins en matière de VIH, à convaincre de ne pas jouer avec un risque « inutile » qui ne produit intrinsèquement que du malheur.

N'hésitez pas à prendre rendez-vous si vous êtes confrontéEs à des problèmes d'ordre sexuels, les délais sont en moyenne de 3 semaines.

Groupe Hospitalier Bichat - Claude Bernard, CDAG, Polyclinique, 01 40 25 84 34.

## 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 7, et 21 octobre, les 4 et 18 novembre, les 2 et 16 décembre. Une permanence téléphonique est assurée tous les mardi, mercredi, jeudi, de 9 H à 13 H au 01 49 29 44 82. Vous pouvez aussi nous joindre par mail : [traitements@actupparis.org](mailto:traitements@actupparis.org)

Les prochaines RéPI prévues pour l'année 2004 porteront sur les problèmes cardio-vasculaires le 20 octobre et sur les nouveautés au niveau de l'immunothérapie le 15 décembre. Elles se dérouleront au Centre Wallonie-Bruxelles, 46 rue Quincampoix Paris IV<sup>ème</sup>.

Vous pouvez rejoindre l'association chaque mardi à 19H à l'amphithéâtre des loges à l'école nationale des Beaux Arts, 14 rue Bonaparte, dans le VI<sup>ème</sup>.

Nous vous donnons rendez-vous le 1<sup>er</sup> décembre pour manifester avec nous dans les rues de Paris à l'occasion de la journée mondiale de lutte contre le sida.

**NUCLEOSIDES**

Traitements	Effets indésirables les plus fréquents	Associations contre-indiquées	Recommandations et commentaires
<b>INHIBITEUR NUCLÉOSIDIQUE DE LA TRANSCRIPTASE INVERSE</b>			
<b>COMBIVIR®</b> GSK (zidovudine+lamivudine) 1 comprimé, 2 fois/jour AMM du 18/03/98	• Lipoatrophie • Nausées importantes au début, qui disparaît progressivement • Acidose lactique : devant être traitée d'urgence ; symptômes : essoufflement, fatigue importante et inexpliquée, douleurs musculaires, crampes, nausées, vomissements.	stavudine, ribavirine, zalcitabine, emtricitabine.	- Suivi hématologique régulier. - La lamivudine agit aussi contre le VHB, en tenir compte en cas de co-infection, aussi bien à l'initiation qu'à l'arrêt du traitement.
<b>EMTRIVA®</b> Gilead (FTC/emtricitabine) 1 gélule/jour AMM du 24/10/03	• Maux de tête, vertiges • Fatigue • Troubles digestifs • Insomnies, cauchemars • Baisse des globules rouges • risque d'acidose lactique • Hyperglycémie • Neutropénie • Hypertriglycéridémie • Possibilité d'éruption cutanée • coloration de la paume des mains.	lamivudine, zalcitabine.	- Surveillance de la fonction rénale. - L'emtricitabine agit aussi contre le VHB, en tenir compte en cas de co-infection, aussi bien à l'initiation qu'à l'arrêt du traitement.
<b>EPIVIR®</b> GSK (3TC/lamivudine) 1 comprimé/jour AMM du 08/08/96	• Troubles digestifs • Maux de tête • Fatigue.	zalcitabine, emtricitabine.	- La lamivudine agit aussi contre le VHB, en tenir compte en cas de co-infection, aussi bien à l'initiation qu'à l'arrêt du traitement.
<b>HIVID®</b> Roche (ddC/zalcitabine) 1 comprimé, 3 fois/jour AMM du 18/01/94	• Troubles digestifs • Aphtes • Neuropathies périphériques • Anémie • Neutropénie • Thrombopénie (baisse des plaquettes) • Eruption cutanée sévère.	lamivudine, didanosine, stavudine.	- Vigilance en cas d'apparition de neuropathies périphériques. - Risque de pancréatite, surtout en cas de consommation d'alcool.
<b>RETROVIR®</b> GSK (AZT/zidovudine) 1 comprimé, 2 fois/jour AMM du 13/03/87	• Anémie (baisse des globules rouges) • Leucopénie et neutropénie (baisse des globules blancs dont neutrophiles) • Maux de tête • Fatigue • Suivi des nouveaux-nés pour cytopathies mitochondriale si la mère a reçu AZT+3TC	stavudine, ribavirine.	- Suivi sanguin pour surveiller l'apparition éventuelle d'anémie ou de neutropénie.
<b>TRIZIVIR®</b> GSK (AZT + 3TC + abacavir) 1 comprimé, 2 fois/jour AMM du 28/12/00	• Allergie grave : hypersensibilité à l'abacavir (lire Ziagen®) pouvant entraîner l'arrêt du traitement • Effets indésirables de zidovudine (lire Rétrovir®), de lamivudine (lire Epivir®) et d'abacavir (lire Ziagen®).	stavudine, alcool, emtricitabine, ribavirine, zalcitabine, ne pas débuter le traitement en même temps que névirapine (lire Ziagen®).	- Voir Ziagen®. - La lamivudine agit aussi contre le VHB, en tenir compte en cas de co-infection, aussi bien à l'initiation qu'à l'arrêt du traitement.
<b>VIDEX®</b> BMS (ddl/didanosine) 1 gélule/jour AMM du 05/05/92	• Troubles digestifs • Troubles hépatiques et risques de pancréatite aiguë en association avec d4T (arrêt immédiat) • Neuropathies périphériques (fourmillements et diminution de la sensibilité au niveau des pieds et des mains).	ganciclovir, stavudine, zalcitabine.	- Vigilance sur l'apparition de neuropathies périphériques. - Prendre à jeun strict, et à distance des autres médicaments. - Risque de pancréatite, surtout en cas de consommation d'alcool.
<b>ZERIT®</b> BMS (d4T/stavudine) 1 gélule, 2 fois/jour AMM du 08/05/96	• Toxicité hépatique et pancréatique • Neuropathies périphériques • Troubles métaboliques : diabète, lipodystrophie, etc.	didanosine, zidovudine, zalcitabine, doxorubicine.	- Vigilance sur l'apparition de neuropathies périphériques. - Risque de pancréatite, surtout en cas de consommation d'alcool. - Risque majoré de lipodystrophie.
<b>ZIAGEN®</b> GSK (abacavir) 1 comprimé, 2 fois/jour AMM du 08/07/99	• Fatigue • Troubles digestifs • Risque d'allergie grave surtout les 1 <sup>ers</sup> mois ; symptômes : rougeurs cutanées, démangeaisons, fièvre, nausées, vomissements, diarrhées, fatigue, courbatures, malaise général, maux de gorge, toux, sensation d'essoufflement • Risque d'acidose lactique devant être traité d'urgence (lire Combivir®).	Alcool (éthanol), ne pas débuter le traitement en même temps que névirapine.	- Non recommandé chez la femme enceinte, et en cas d'insuffisance hépatique. - En cas d'hypersensibilité même sans éruption cutanée: contacter le médecin ou les urgences avec l'avertissement fournie dans la boîte. - En cas d'arrêt du traitement, pour hypersensibilité, ne jamais reprendre l'abacavir ; risque mortel.

**NON NUCLEOSIDES**

<b>INHIBITEUR NON NUCLÉOSIDIQUE DE LA TRANSCRIPTASE INVERSE</b>			
<b>RESCRIPTOR</b> Agouron (delavirdine) 2 comprimés, 3 fois/jour <i>ATU nominative</i>	• Risque d'allergie : éruption cutanée sévère (rash) • Troubles digestifs en début de traitement.	rifampicine, rifabutine, astémizol, cisapride, dihydro-érgotamine, ergotamine, terféndine, carbamazépine, phénytoïne, phénobarbital.	- Surveiller l'apparition d'éruption cutanée sévère (rash). - Surveillance régulière des fonctions hépatiques et rénales par bilans sanguins.
<b>SUSTIVA®</b> BMS (efavirenz) 1 comprimé/jour AMM du 28/05/99	• Sensations d'ébriété, vertiges, cauchemars, hallucinations • Hypercholestérolémie • Troubles du comportement et de l'humeur • Eruption cutanée parfois sévère (rash).	saquinavir, astémizol, cisapride, midazolam, terféndine, triazolam, éthynil-oestradiol, ritonavir, névirapine.	- A prendre au coucher. - En cas de troubles psychiques, en parler à son médecin. - Surveillance de la fonction hépatique. - Contre indiqué durant la grossesse.
<b>VIRAMUNE®</b> Boehringer (névirapine) 1 comprimé/jour sur 14 jours ; puis 2/jour AMM du 05/02/98	• Risque d'allergie : fièvre, éruption cutanée sévère (rash) • Atteintes hépatiques graves.	saquinavir, ketoconazole, éthynil-oestradiol, rifampicine, efavirenz, ne pas débuter le traitement en même temps que l'abacavir.	- Contre indiqué en cas d'insuffisance hépatique sévère, d'où surveillance attentive. - Risques d'allergie à Viramune® pouvant atteindre la peau et le foie. - L'initiation doit être progressive et nécessite une surveillance accrue, surtout en cas de co-infection.

**ANTIPROTÉASES**

Traitements	Effets indésirables les plus fréquents	Associations contre-indiquées	Recommandations et commentaires
<b>INHIBITEUR DE LA PROTÉASE</b>			
<b>AGENERASE®</b> GSK (amprénavir) 8 capsules, 2 fois/jour AMM du 20/10/00	• Eruptions cutanées en début de traitement • Troubles digestifs • Troubles neurologiques : paralysie autour de la bouche • Lipodystrophie • Hypertriglycéridémie • Hyperglycémie • Hypercholestérolémie.	terfénadine, astémizole, dérivés de l'ergot de seigle, cisapride, pimozide, triazolam, diazépam, flurazépam, midazolam, rifampicine, millepertuis.	Surveiller les fonctions hépatiques et rénales ainsi que glycémie et lipides sanguins.. - Association avec ritonavir préférable pour augmenter l'efficacité.
<b>CRIVAN®</b> MSDC (indinavir) 2 gélules, 3 fois/jour AMM du 04/10/96	• Calculs rénaux • Troubles digestifs • Sensations anormales autour de la bouche • Sécheresse cutanée • Perte de cheveux • Hypertriglycéridémie • Hypercholestérolémie • Hyperglycémie • Lipodystrophie • Ongles incarnés.	rifampicine, astémizole, millepertuis, cisapride, dérivés de l'ergot de seigle, terfénadine, ethinyloestradiol.	- A prendre à jeun avec de l'eau, sauf si pris avec du ritonavir et à 1h de distance de la ddl. - Boire au moins 1,5 litre d'eau au cours de la journée pour éviter les calculs rénaux. - Lourds effets secondaires, à éviter à l'initiation d'un traitement.
<b>FORTOVASE®</b> Roche (nouveau saquinavir) 1 gélule/jour AMM du 20/08/98	• Diarrhées • Lipodystrophie • Hyperglycémie • Hypertriglycéridémie • Hypercholestérolémie.	carbamazépine, efavirenz, névirapine, phénobarbital, phénitoïne, primidone, rifabutine, rifampicine, astémizole, cisapride, terfénadine.	- Préférer l'Invirase®. - A prendre dans les 2 heures qui suivent un repas copieux. - Associé au ritonavir en faible dose, indispensable pour garantir une efficacité suffisante. - La posologie d'Invirase® dépend du dosage plasmatique effectué après 2 semaines de traitement.
<b>INVIRASE®</b> Roche (saquinavir) 3,4,5 gélules, 2 fois/jour AMM du 04/10/96			
<b>KALETRA®</b> Abbott (lopinavir + ritonavir) 3 capsules, 2 fois/jour AMM du 20/03/01	• Diarrhées • Troubles cutanés • Fatigue • Lipodystrophie • Hyperglycémie • Hypertriglycéridémie • Hypercholestérolémie.	astémizole, terfénadine, midazolam, triazolam, cisapride, primozide, amiodarone, dérivés de l'ergot de seigle, millepertuis, rifampicine, disulfirame, métronidazole.	- Contre-indiqué en cas d'insuffisance hépatique sévère. - Contient déjà du ritonavir, comme booster. - A conserver au frais. - A prendre à 1h de distance de ddl.
<b>NORVIR®</b> Abbott (ritonavir) 6 capsules, 2 fois/jour AMM du 26/08/96	• Troubles digestifs, diarrhées • Sensations anormales autour de la bouche • Neuropathies périphériques • Hypertriglycéridémie • Hypercholestérolémie • Hyperglycémie.	astémizole, cisapride, dérivés de l'ergot de seigle, terfénadine, pimozide, rifampicine, efavirenz, midazolam, rifabutine, triazolam.	- A prendre pendant ou peu après le repas. - ritonavir est recommandé à faible dose en association à une autre antiprotéase, comme booster. - A conserver au frais.
<b>REYATAZ®</b> BMS (atazanavir) 2 gélules/jour AMM du 02/03/04	• Troubles digestifs • En début de traitement, peut entraîner une jaunisse (par l'augmentation de la bilirubine sanguine).	Nombreuses interactions avec d'autres médicaments éliminés par le foie.	- A prendre pendant ou peu après le repas. - Prévenir son médecin en cas de jaunisse. - Associé à 1 gélule de ritonavir.
<b>TELZIR®</b> GSK (fosamprenavir) 1 comprimé, 2 fois/jour AMM du 12/07/04	• Nausées • Hypertriglycéridémie • Hypercholestérolémie • Hyperglycémie.		- Permet de remplacer les 8 gélules quotidiennes d'amprénavir. - Doit être associé à 1 gélule de ritonavir, à chaque prise.
<b>TIPRANAVIR®</b> Boehringer (tipranavir) 2 prises/jour ATU nominative	• Diarrhées • éruptions cutanées • Troubles digestifs • Hyperglycémie • Hypertriglycéridémie • Hypercholestérolémie.		- A prendre pendant ou peu après le repas. - Associé à 1 capsule de ritonavir, à chaque prise.
<b>VIRACEPT®</b> Roche (nelfinavir) 3 comprimés, 3 fois/jour AMM du 22/01/98	• Diarrhées, parfois importantes • Lipodystrophie • Hyperglycémie • Hypertriglycéridémie • Hypercholestérolémie.	rifampicine, astémizole, cisapride, dérivés de l'ergot de seigle, terfénadine.	- A prendre absolument au cours du repas. - En cas de diarrhées persistantes, demander l'avis de votre médecin.

**NUCLEOTIDE**

<b>INHIBITEUR NUCLÉOTIDIQUE DE LA TRANSCRIPTASE INVERSE</b>			
<b>VIREAD®</b> Gilead (TDF/ténofovir) 1 comprimé/jour AMM du 05/02/02	• Troubles digestifs (vomissements, nausées, diarrhées, flatulences) • Diminution du phosphate sanguin provoquant des problèmes rénaux et osseux.	lopinavir, didanosine, antibiotiques de la famille des aminosides, foscarnet sodique, amphotéricine B, vancomycine, iséthionate de pentamidine, ganciclovir.	- A prendre au moment du repas. - Surveillance de la fonction rénale recommandée. - Le ténofovir agit aussi contre le VHB, en tenir compte en cas de co-infection.

**ANTIFUSION**

<b>INHIBITEUR DE FUSION (D'ENTRÉE)</b>			
<b>FUZEON®</b> Roche (T20/enfuvirtide) En injection sous-cutanée, 2 fois/jour AMM du 27/05/03	• Au niveau du site d'injection : rougeurs, douleurs, petites boules.		- Après reconstitution du produit avec l'eau, peut se conserver 24h maxi, au réfrigérateur. - Changer régulièrement de site d'injection et masser tout de suite après.

- L'usage pédiatrique est déconseillé pour certaines molécules (Agénérase®, Kalétra®), à l'étude pour d'autres (Crixivan®, Reyataz®, Sustiva®, Tipranavir®), ou approuvé (Hivid®, Rétrovir®, Videx®, Viracept®, Viramune®) ou en solution (Emtriva®, Epivir®, Norvir®, Zérit®). L'usage des autres molécules n'a pas été étudié.

- En cas d'interruption du traitement VIH, il faut arrêter impérativement les INNTI (Rescriptor®, Sustiva®, Viramune®) 7 jours avant les autres car il y a un risque d'apparition de résistances.

- Pour certains nouveaux traitements, tels Emtriva®, Fuzéon®, Reyataz®, Telzir®, Tipranavir®, il n'y a pas encore assez de recul, pour rapporter les effets secondaires à moyen et long terme.

**Mise à jour décembre 2004**

# Act Up c'est aussi

**Pour vous informer et lutter efficacement contre le sida, Act Up a mis en place une série de médias accessibles à tous.**

## Les essais cliniques

La première brochure de la collection « information = pouvoir » 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.

## sida, un glossaire

La deuxième brochure 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. On y trouve aussi un répertoire d'adresses et de nombreuses pages sur les hépatites dans le cadre des co-infections VIH / Hépatites.

## Le guide des droits sociaux

La troisième brochure 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 obtenir une de ces brochures, écrivez à Act Up-Paris, BP 287, 75525 Paris cedex 11 (contre frais de port, 3 €).

## Action

Action fait le point sur nos réflexions politiques, nos actions, leurs résultats. Ce journal est le fruit de l'activité des différentes commissions d'Act Up. (disponible par abonnement, 6 numéros par an, 18 €).

## Protocoles

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 Réunions publiques d'informations

A Paris, les RéPI ont lieu tous les deux mois et abordent autant le domaine thérapeutique que social. Après l'intervention des invités, la salle peut poser des questions. Chaque Répi donne lieu à la publication d'un dossier complet, et d'un compte rendu, adressés à toute personne qui le souhaite (contre frais de port 2,50 €).

<http://www.actupparis.org>

Retrouvez toutes ces publications, mais aussi des infos, nos communiqués de presse, des photos et les rendez-vous d'Act Up-Paris. Une lettre électronique d'Act Up-Paris vous est envoyée environ tous les 10 jours. Pour s'abonner, consultez la page <http://listes.samizdat.net/www/info/actupinfos>

# Pour nous soutenir

Autorisation de la poste : **PA / B / 07 / 96**

N° National d'émetteur  
**421 849**

--	--	--	--

DÉSIGNATION DU COMPTE À DÉBITER

BANQUE	GUICHET	N° DE COMPTE	CLÉ

NOM ET COORDONNÉES

DE L'ÉTABLISSEMENT TENEUR DU COMPTE À DÉBITER

--	--	--	--

Je souhaite soutenir Act Up-Paris dans son combat quotidien contre le sida. Pour cela je désire faire un don par

chèque       carte       prélèvement  
sur mon compte  
tous les 18 du mois.

d'un montant de  €

J'ai bien noté que je recevrai par retour du courrier un reçu fiscal me permettant de déduire 60% du montant de ce don de mes impôts. Pour les prélèvements, je recevrai courant janvier un reçu récapitulatif des sommes versées pendant l'année.

Les informations contenues dans la présente demande ne seront utilisées que pour les seules nécessités de la gestion et pourront donner lieu à un exercice du droit individuel d'accès et de modification, dans les conditions prévues par la délibération n° 80 du 1/4/80 de la commission informatique et libertés. S'adresser à Act Up.

**ACT UP-PARIS**  
**BP 287**  
**75525 PARIS CEDEX 11**

COORDONNÉES DE LA CARTE À DÉBITER

N° DE LA CARTE	DATE D'EXPIRATION

AUTORISATION DE PRÉLÈVEMENT

J'autorise l'établissement teneur de mon compte à prélever sur ce dernier, si sa situation le permet, tous les prélèvements ordonnés par Act Up-Paris. En cas de litige sur un prélèvement, je pourrai en faire suspendre l'exécution par simple demande à l'établissement teneur de mon compte. Je réglerai le différend directement avec Act Up-Paris.

Signature :

Merci de nous renvoyer cet imprimé, en y joignant, un RIB.