

# Protocoles 36

Le bulletin d'information thérapeutique pour les malades

Mars 2005

## Édito

En 2002, lors de la conférence européenne de consensus sur l'hépatite C, un acquis essentiel a été obtenu en termes d'accès aux soins des malades. Les usagerEs de drogues ont eu la possibilité d'accéder à un traitement malgré un usage de drogues actif, tout comme pour le VIH. Il serait assassin de remettre en cause cet acquis puisque nous savons que c'est l'accès aux soins des infections virales qui peut favoriser par la suite, une prise en charge des problèmes d'addiction, si nécessaire.

La lutte contre le sida a certainement métamorphosé plusieurs domaines de la médecine, de la santé publique et de la recherche. Un des grands espoirs pour les malades du sida, chez qui toutes les maladies ont une résonnance « particulière », était notamment celui de voir se créer un système de santé permettant de pouvoir décloisonner ces « spécialistes » et économiser ainsi des pertes de temps afin de pouvoir synchroniser leurs énergies. Quel utopie !

Si en effet, bon nombre de découvertes scientifiques, initialement liées au VIH, ont pu bouleverser d'autres domaines médicaux, il reste toutefois des spécialités qui expriment encore de fortes résistances à profiter de nos expériences et de nos outils. A force d'aveuglement sur le modèle de la compétition « à l'américaine », permanente et assassine, on finit par oublier à quel point cet état d'esprit entretient l'égoïsme chez tant de « naïfs politiques ».

En effet, peu d'autres spécialistes ont vraiment compris que la majorité de ces outils essentiels dans la lutte contre le sida ont été bâtis, DANS et POUR l'urgence face à l'hécatombe, et que c'est bien là, leur réelle efficacité. Pourtant des médecins peu convaincuEs examinent-ils indépendamment chacune de ces découvertes : ils/elles préfèrent d'abord y chercher leurs éventuels avantages personnels, avant même d'essayer d'en comprendre les bénéfices potentiels. Ces outils font partie de tout un système qui a permis de révolutionner l'efficacité de la médecine, de dynamiser la recherche, de mobiliser des malades pour y participer, et réussir à trouver des fonds à y investir, tout cela face à une épidémie toujours dévastatrice.

Il ne s'agit pas non plus de donner blanc-seing aux infectiologues qui ont eux/elles aussi tôt fait de s'ennorgueillir de tels résultats, oubliant que cette fierté déplacée les rend à leur tour aveugles et sourdEs à d'excellentes propositions venant d'autres spécialistes, certainement plus humbles. Tout ceci est flagrant quand on travaille sur la co-infection VIH-hépatites. Comme son nom l'indique, il s'agit de trouver la synergie entre des infectiologues et des hépatologues, pour que la prise en charge du virus de l'un n'aggrave pas la prise en charge du virus de l'autre, et que les informations puissent circuler afin que les décisions soient partagées avec les personnes atteintes. Après la première Conférence européenne de consensus sur la co-infection VIH-Hépatites, les 1<sup>er</sup> et 2 mars 2005, à Paris, nous attendons avec impatience la publication prochaine des recommandations médicales. Toutefois, nous avons été plus que surprisEs de constater que les organisateurRICEs ont pris comme point de départ pour leur travail, la conférence de consensus américaine sur l'hépatite C du NIH en 2002, aux recommandations particulièrement répressives, ignorant l'équivalent européen de la même année, aux conclusions beaucoup plus avant-gardistes, humaines et sociales. Toutefois, nous comptons largement sur le travail des deux éminentEs responsables, les D<sup>s</sup> Benhamou et Salmon-Cerron, pour veiller à ce que soit pris en compte le meilleur point de des expériences pratiques du domaine, avec une haute exigence éthique et humaine.

A l'heure de l'arrivée prochaine des antiprotéases contre les hépatites virales, il ne faut pas que la prise en charge prétende, encore une fois, se satisfaire d'une simple « guerre aux virus », oubliant la personne vivante qui le porte, ses ressources et ses difficultés propres. La grande majorité des co-infectéEs ont été ou sont toujours des usagerEs de drogues, plus ou moins précaires, devant consacrer une énergie colossale pour arriver à faire face à toutes les contraintes d'une prise en charge souvent inadaptée et contraignante, et qui ignore toujours nos capacités réelles. Des précurseurEs ont su prouver l'efficacité de nouveaux modes de prise en charge adaptés, qu'il est nécessaire de reconnaître et d'intégrer dans ces recommandations médicales et psycho-sociales sur la co-infection en 2005.

**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@actpparis.org

**Ont participé au numéro :**  
Nicolas Auzeil, Jean Cazentre, Maryvonne Molina, Fabrice Pilorgé, Gérald Sanchez, Gordon Tucker, Claire Vannier.

**Icono :**  
Rémi Vannier

**Imprimerie :**  
Autographe Paris

**Tirage :**  
14.000 exemplaires

## Sommaire

Bases	2
Vespa	3
Pneumovac	6
Dossier	
Neurologie et VIH	7
Agenda	19
Dossier	
Hépatites B	20
Brèves	30
Actualités traitements	32
Tableau	34
Médias	36

# 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

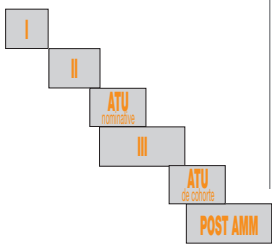
Un essai clinique est une expérience contrôlée au cours de laquelle les volontaires se soumettent à un traitement pour voir s'il produit un effet (efficacité) et s'il est sans danger (tolérance), c'est la phase I. Ensuite viennent les essais permettant d'étudier l'efficacité thérapeutique et les doses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



# Enquête ANRS -VESPA

**Lancée fin 2002, l'enquête Vespa avait pour but de décrire la vie des personnes vivant avec le VIH depuis l'arrivée des traitements. Les premiers résultats ont été publiés en novembre 2004. Voici les premières analyses.**

La prévalence\* de l'infection à VIH, en France, est estimée à environ 100 000 personnes, fin 2003. Toute l'information concernant l'infection par le VIH dans notre pays, c'est-à-dire l'épidémiologie de cette infection, provient de plusieurs sources de données : le nombre de personnes infectées, le stade de la maladie, le taux de mortalité, la nature de la prise en charge avec l'incidence sur le succès ou l'échec virologique. D'autres données importantes, comme le moment du dépistage, les caractéristiques sociales peuvent permettre une approche réaliste et efficace.

Parmi les banques de données il faut noter : les travaux menés au sein de l'action coordonnée 18 de l'ANRS ; la notification obligatoire des nouveaux diagnostics de l'infection par le VIH (mise en place progressive depuis mars 2003) ainsi que la notification obligatoire des cas de sida (publication par l'Institut de veille sanitaire) ; la base française de données hospitalières sur l'infection par le VIH\* concernant les personnes suivies dans les CISIH\* ; l'enquête ANRS-VESPA qui a pour but d'étudier les conditions de vie des personnes atteintes par l'infection VIH/sida.

Ce sont les objectifs et les premiers résultats de cette étude que nous allons évoquer.

## Objectifs de Vespa

L'objectif était de décrire de façon précise la vie des personnes séropositives en France, en Guyane et aux Antilles, depuis que des traitements efficaces sont accessibles. Vespa se différencie donc complètement d'un essai thérapeutique ou d'une cohorte\*. Il s'agit de décrire les conditions de vie quotidiennes de ces personnes, leur milieu social, leur situation personnelle et médicale, leur travail, leurs ressources, leur vie familiale, leur origine, leur sexualité, etc.

En premier lieu, une enquête pilote a été réalisée courant 2002, dans quelques grands hôpitaux parisiens (Bichat, Pitié-Salpêtrière, etc.) pour évaluer la faisabilité d'une telle entreprise.

Ensuite, entre décembre 2002 et octobre 2003, environ 2 959 personnes ont répondu à l'enquête en métropole et 405 aux Antilles et en Guyane. Dans chaque service un attaché de recherche clinique, aidé d'un(e) technicien(ne) d'études cliniques ou d'un(e) infirmier(e), recueillait le consentement et remplissait un court questionnaire médical pour celles et ceux qui acceptaient de participer. Suivait un entretien d'environ 40 minutes, à l'issue duquel la personne recevait une petite indemnité en raison du temps consacré. Il restait un questionnaire complémentaire à remplir par les participants.

Ainsi, pour chaque personne il est possible de retracer l'histoire de sa maladie, son

Prévalence : nombre de personnes atteintes par une maladie donnée dans une population déterminée, depuis le début du comptage sans distinction entre les anciens et les nouveaux cas, à un moment ou pendant une période donnée. Dans l'infection à VIH, on utilise le terme séroprévalence

- French Hospital Database on HIV (FHDIH, ex DMI-2)  
- Centres hospitaliers d'information et de soins de l'immunodéficience humaine

Cohorte : ensemble de sujets inclus en même temps dans une étude épidémiologique. Ce type de suivi, parfois sur plusieurs années, permet un recueil important de données.

état de santé, les soins auxquels elle a accès, sa vie professionnelle, affective et sexuelle, ses enfants, parler du désir d'enfant également.

L'analyse des données permet, fin 2004, de produire les premiers résultats de Vespa, lesquels sont apparus en accord avec les résultats de la FHDH, et mentionnés dans le chapitre du rapport Delfraissy consacré à l'épidémiologie de l'infection à VIH.

## Que nous apprend Vespa en 2005 ?

C'est dans la région Ile-de-France et la région PACA que l'on rencontre le plus grand nombre de personnes contaminées. Pour les hommes, il s'agit en majorité de transmission homosexuelle ou par usage de drogues par voie intraveineuse. Progressivement, de plus en plus de contaminations féminines apparaissent.

Les étrangerEs représentent 18 % des séropositifVEs, 30 % des femmes séropositives sont étrangères, 55 % des immigréEs atteintEs sont néEs en Afrique sub-saharienne. La part des immigréEs augmente beaucoup avec le temps, en particulier chez les femmes. La moitié des personnes séropositives connaissent leur maladie depuis 1993 ou avant. Les personnes diagnostiquées depuis 1996 sont le plus souvent des femmes, elles ont moins de 40 ans, sont originaires d'Afrique sub-saharienne et forment le groupe le plus important à avoir un niveau d'études faible. La transmission par rapports hétérosexuels a beaucoup augmenté (51 %), contrairement aux transmissions par d'autres modes qui eux, ont diminué (injection de drogues, transfusions sanguines).

La transmission du VIH par voie sexuelle est très largement dominante en 2003. En 1996, une personne sur trois était à un stade avancé de la maladie au moment du diagnostic, par la suite, grâce aux traitements (80 % des personnes sont traitées) la majorité est en succès virologique et 2 % sont en échec sévère. 22 % sont co-infectéEs VIH-VHC surtout par usage de drogues par voie intra-veineuse.

Au cours de leur vie, 22 % des personnes ayant répondu, disent avoir fait une tentative de suicide, une sur cinq prend tous les jours ou presque un antidépresseur.

L'observance a été mesurée à l'aide de questionnaires standards portant sur la prise des médicaments au cours des derniers jours. 60 % n'ont manqué aucune prise et dans ce groupe, la proportion de personnes en succès virologique y est de 80 %.

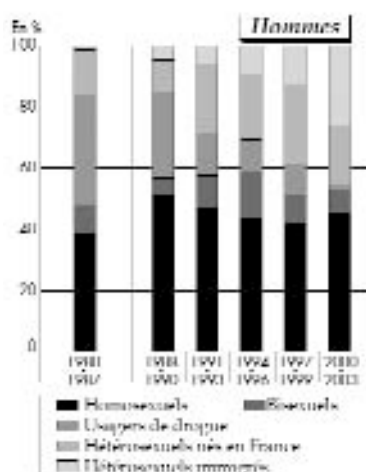
La toxicité des médicaments apparaît à travers l'existence d'effets indésirables et de la gêne qui en résulte, à travers la modification de l'apparence physique, ainsi que les troubles de la sexualité, rapportés par 30 % des personnes.

La qualité de vie a été évaluée par un auto-questionnaire (activité, douleurs physiques, altérations de l'état psychologique). La proportion de participantEs ayant une mauvaise qualité de vie est de 63 %, l'avancement dans l'âge et le sexe féminin sont des éléments qui influent NÉGATIVEMENT sur cette qualité de vie. Un peu plus de 25 % des personnes séropositives ont une invalidité reconnue ; parmi elles, peu ont un emploi et le retour à une activité professionnelle est rare.

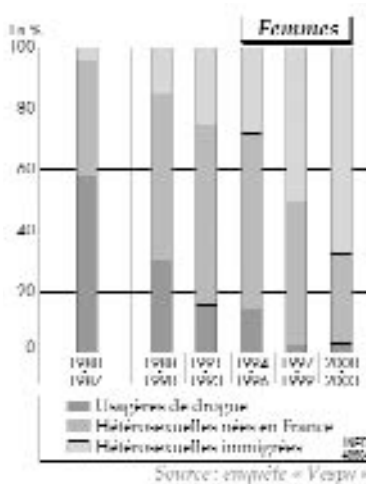
La consommation élevée de substances psychoactives varie en fonction de l'âge, du sexe et du groupe de population. Ce sont principalement : le tabac (50 % se disent fumeurSEs au moment de l'enquête, il y a autant d'hommes que de femmes) ; l'alcool (consommation quotidienne, abus périodiques, niveau plus faible chez les femmes, plus important chez les toxicomanes) ; les drogues illicites (cannabis 28 %, poppers 13 %, ecstasy 6 %, héroïne 1 %, amphétamines, cocaïne, toutes ces consommations sont plus importantes chez les hommes, les poppers sont plus utilisés chez les homosexuels) ; les médicaments psychotropes (anxiolytiques, hypnotiques, antidépresseurs ou neuroleptiques, on a le choix, autant pour les hommes que pour les femmes, et leur utilisation augmente avec l'âge).

Les personnes vivant avec le VIH, hommes et femmes, semblent avoir une vie sexuelle peu active, pour la plupart avec plusieurs partenaires en cours d'une année ; l'usage de préservatifs est loin d'être systématique. La mesure de la charge virale, lorsqu'elle est indétectable, intervient dans le choix d'absence de protection et ceci dans 25 % des cas !

Dans l'ensemble, le statut sérologique du/de la partenaire est connu, 6 % reconnaissent ne pas avoir abordé le sujet. La question de la protection se pose



Composition de la population vivant avec le VIH selon l'année du diagnostic



Source : enquête Vespa

différemment si le/la partenaire est séronégatifVE, dans ce cas elle sera meilleure ; mais loin d'être suffisante lorsque le/la partenaire est également séropositif, 60 % des couples dont les deux partenaires sont séropositifVES n'utilisent pas de préservatifs, ignorant totalement le risque de surcontamination.

Le recours au traitement d'urgence est loin de faire partie de la stratégie de réduction des risques. En comparaison avec la population générale, la population des personnes atteintes se caractérise par un multipartenariat élevé, en particulier chez les homosexuels (58 %). Quel que soit le groupe social, les hommes ont plus de partenaires que les femmes au cours d'une année. Les populations originaires d'Afrique sub-saharienne sont les plus nombreuses à ne pas utiliser systématiquement le préservatif (29 % pour les hommes et 33 % pour les femmes). A âge égal, un nombre important de personnes déclarent ne pas avoir de rapports au cours des derniers mois, cette absence d'activité sexuelle est plus fréquente chez les femmes (peur de contaminer, d'être rejetées, sentiment de perte de séduction et d'isolement).

Le rejet sur l'autre de la responsabilité de se protéger, l'oubli, la peur que la demande d'un rapport protégé ne révèle la séropositivité, interviennent souvent, mais sont plus rares chez les homosexuels.

Quelle que soit l'évolution de leur maladie, les femmes séropositives donnent moins souvent naissance à des enfants que les femmes du même âge issues de la population générale et ce, malgré la diminution du risque de transmission grâce à l'accès à des traitements efficaces. Ce sont les femmes jeunes et les femmes d'origine africaine qui ont le plus d'enfants. Plus de la moitié (53 %) ont eu au moins un enfant et parfois une IVG avant de connaître leur séropositivité. Le taux de naissance est resté stable tout au long de la période d'étude, de 2,5 à 3,4 pour 100 femmes.

## Le secret

Une personne sur quatre garde le secret de sa maladie vis-à-vis de son entourage, au travail, dans la famille (les père et mère ainsi que les enfants sont moins informés que les frères et sœurs). Les hommes originaires d'Afrique sub-saharienne vivent pour la plupart sous un secret absolu. Les ancienNEs et actuelLEs usagerEs de drogues annoncent leur séropositivité à l'ensemble de leur groupe. L'implication dans une vie associative correspond à une annonce plus large et plus facile de la séropositivité, ensuite dans le milieu du travail et familial. Actuellement, plus d'une personne sur quatre vit dans le secret vis à vis de la majorité de son entourage.

Vespa poursuit son analyse à propos des ressources et des conditions de logement des personnes séropositives, leur niveau d'activité professionnelle, la perte de l'emploi, le retour dans le monde du travail, la vie après le diagnostic. L'épidémie s'étend de plus en plus chez les femmes, une étude particulière est faite sur la vie familiale et professionnelle des mères ayant de jeunes enfants. Elle comprend des entretiens, renouvelés tous les 4 mois, en région parisienne et à Marseille, pour connaître, compte tenu de leur état de santé, les composantes de leur mode de vie, transports, logements, accueil des jeunes enfants. Elles sont soit au chômage, soit occupent un emploi. Les difficultés financières sont omniprésentes dans les réponses obtenues.

Les analyses statistiques vont se poursuivre, car les premiers résultats confirment l'impact profond de la maladie dans tous les aspects de la vie quotidienne des personnes atteintes. Elles concernent pour l'instant la métropole ; il reste à examiner les données des Antilles et de la Guyane, où l'entretien avait lieu en français et/ou en créole. Une telle enquête est longue, difficile, car elle fait appel à de nombreux intervenantEs. Les données venues de la recherche devraient également permettre d'élaborer des stratégies nouvelles et efficaces de prévention dans un contexte renouvelé de comportements à risques. Diffuser le plus largement possible ses enseignements est indispensable, parmi toutes celles et ceux qui sont impliquéEs dans la prise en charge des séropositifVES, en particulier le monde associatif.

Sources :

- Documents rédigés par l'équipe de VESPA (Nov 2004)
- Voir aussi Rapport Delfraissy 2002 - 2004

# Et toujours

## **Pneumovac, ANRS 114**

**Présentée dans Protocoles n°26, cette étude a inclus 212 personnes dans 15 centres français au cours de l'année 2003.**

L'objectif de l'étude était de comparer l'efficacité de deux stratégies de vaccination contre le pneumocoque. Sont actuellement commercialisés deux vaccins anti-pneumococciques : le Pneumo 23<sup>®</sup> correspondant à des souches de pneumocoques de 7 sérotypes rencontrés le plus souvent chez les adultes infectés par le VIH utilisé le plus fréquemment en injection intra-musculaire unique et le Prévenar<sup>®</sup> correspondant à 23 sérotypes dont les 7 du vaccin précédent, également en injection intra-musculaire unique.

- Le premier schéma comprenait une injection de vaccin Prévenar<sup>®</sup> suivie 4 semaines plus tard d'une injection de Pneumo 23<sup>®</sup>.

- Le deuxième schéma comprenait une injection unique de vaccin Pneumo 23<sup>®</sup>.

Il s'agissait de comparer l'efficacité immunologique à court terme de ces 2 stratégies, par l'évaluation de la réponse anticorps anti-pneumococcique chez des personnes ayant des CD4 compris entre 200 et 500/mm<sup>3</sup>, traitées ou non par antirétroviraux, et dont la charge virale était inférieure à 50 000 copies/ml, stable depuis 3 mois.

Toutes les participantEs ont atteint la visite de la 24<sup>ème</sup> semaine (S24). Les visites à S48 puis S72 et enfin S96 sont nécessaires pour évaluer la persistance de la réponse anticorps 2 ans après la vaccination.

## **Quels résultats à la 8<sup>ème</sup> semaine ?**

La tolérance des 2 schémas est bonne, à part quelques réactions locales au point d'injection. Le taux de CD4 et la charge virale sont restés stables après les injections de vaccins.

Les premiers résultats montrent que, quelle que soit la stratégie, la production d'anticorps est satisfaisante.

Si l'on prend en compte le doublement des anticorps entre l'inclusion et la 8<sup>ème</sup> semaine, la vaccination par une injection de Prévenar<sup>®</sup> suivie à S4 d'une injection de Pneumo 23<sup>®</sup> est légèrement plus efficace que l'injection unique de Pneumo 23<sup>®</sup>. Lorsque l'on prend en compte le seuil d'anticorps considéré comme protecteur vis-à-vis de la survenue d'une infection à pneumocoque, la supériorité du premier schéma par rapport au deuxième est démontrée.

L'existence de ce que l'on appelle l'effet «priming»\* n'a pas été démontrée à S8.

Pour mettre en évidence la supériorité d'une stratégie de vaccination par rapport à l'autre, il faudra attendre les données recueillies à S96, c'est-à-dire un peu moins de 2 ans après la vaccination, en se basant sur le nombre d'infections à pneumocoque rencontrées chez les personnes et la persistance de la réponse anticorps à long terme.

## **A retenir**

Les recommandations concernant la vaccination contre le pneumocoque chez les personnes infectées par le VIH dans le rapport Delfraissy de 2002 sont en faveur de celle-ci lorsque les CD4 sont compris entre 200 et 500/mm<sup>3</sup>. Le rapport demandait que soit évaluée la stratégie mise en place au cours de l'étude Pneumovac. La réponse définitive reste donc à venir.

Vaccins : préparations permettant la prévention d'infections microbiennes, virales ou parasitaires. Elles sont réalisées à partir de germes à virulence atténuée (vaccins vivants), de germes inactivés (vaccins tués) ou de fractions antigéniques. Dans le cas du VIH, on utilise des peptides de synthèse, mimant les protéines du virus, qui sont donc totalement inoffensives pour l'organisme humain. Dans certaines préparations on associe ces peptides à des groupements lipidiques qui en augmentent le pouvoir immunogène, ce sont des lipopeptides.

Priming : c'est-à-dire l'amplification de la réponse ultérieure en anticorps anti-pneumococciques due à la première injection de vaccin



**ALTÉRATIONS  
NEUROLOGIQUES DANS  
LE CONTEXTE  
DE L'INFECTION PAR  
LE VIH**

# Avant propos

Macrophages : cellules dérivées des monocytes, eux mêmes constituant une sous population des leucocytes (ou globules blancs) et assumant le nettoyage de l'organisme.

Les atteintes neurologiques associées à l'infection par le VIH sont le fait d'altération du système nerveux central (SNC), constitué du cerveau et de la moelle épinière. Il en résulte une inflammation, désignée par le terme d'«encéphalite», lorsqu'elle a pour siège le cerveau, et de «myélopathie» lorsqu'elle touche la moelle épinière. Ces atteintes peuvent être directement le fait du virus de l'immunodéficience humaine, c'est par exemple le cas de la démence associée au VIH, mais, suite au déficit immunitaire induit par le VIH, elles peuvent aussi être le fait d'agents infectieux opportunistes. Même si l'introduction des multithérapies a permis d'améliorer le pronostic global de certaines de ces atteintes neurologiques, elles n'en demeurent pas moins un aspect majeur de la prise en charge des personnes vivant avec le VIH. Pour nous aider à appréhender ce problème, ce dossier est subdivisé en 5 rubriques. Il débute par le témoignage d'un militant d'Act Up-Paris, suivi d'une brève présentation de la structure du cerveau ayant pour but de mieux comprendre les altérations consécutives à l'infection par le VIH abordées dans la suite du dossier. Vient ensuite la présentation du rôle du VIH dans les altérations du SNC et l'importance jouée par les monocytes-macrophages\* dans l'infection de ce tissu. Une présentation historique s'ensuit. Le chapitre suivant évoque l'impact des effets secondaires des antirétroviraux, en particulier les troubles métaboliques, sur le SNC. La présentation des différentes pathologies du SNC rencontrées dans le contexte de l'infection par le VIH n'est accessible que sur notre site web [[www.actupparis.org/article1923.html](http://www.actupparis.org/article1923.html)] Le dossier se termine par un développement sur la leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP). Bonne lecture.

## Témoignage

**Militante de longue date dans la lutte contre le sida, séropositive depuis la fin des années 80, chroniqueuse pour Remaides la revue d'information thérapeutique de Aides, proche d'Act Up-Paris, Christine Weinberger est morte au mois de septembre 2004. Elle avait fait deux crises d'encéphalite en lien avec l'infection à VIH durant les trois dernières années de sa vie.**

Nous publions ici, le témoignage de son compagnon Patrice Miot qui a vécu avec elle ces crises et qui l'a soutenue au cours des derniers mois de vie. Patrice est membre de la commission Droits Sociaux\* d'Act Up depuis 1998. Il assure le suivi des dossiers des personnes qui viennent consulter la permanence Droits Sociaux pour un problème d'accès au logement.

Permanence Droit Sociaux,  
tous les mercredis à partir de  
14h au local d'Act Up-Paris,  
45 rue Sedaine, 75 011,  
fond de cours deuxième  
étage à droite. Métro Place  
Voltaire, Breguet Sabin ou  
Bastille. Merci de téléphoner  
au afin de vérifier si la  
permanence à bien lieu au  
01 49 29 44 75.



## Patrice :

Christine a fait une première encéphalite au printemps 2001. Au bout de six mois de suivi environ, son état s'est d'abord stabilisé puis par la suite amélioré, mais après cette première attaque ce n'était plus la même personne, elle n'a jamais retrouvé toutes ses facultés mentales et physiques.

Cette première crise a commencé de manière banale et très progressive, sans que ni elle ni moi ne nous en soyons aperçus, du moins au début. Le seul symptôme dont je me souviens, ce sont des absences passagères de mémoire. Christine me demandait parfois « Quel jour sommes-nous aujourd'hui ? ». Dans ces moments-là, elle n'arrivait plus à se rappeler de ce qu'elle avait prévu de faire dans la journée, il y avait comme des trous dans son emploi du temps. Ces symptômes sont allés en s'aggravant, peu à peu, mais finalement assez rapidement. Un jour, alors que j'étais dans son appartement à Paris, je vois Christine mettre son maillot de bain dans son sac « pour partir à la plage » disait-elle. Je n'ai pas réagi immédiatement, mais je l'ai rattrapée dans les escaliers afin de la ramener chez elle. Une fois assise dans son canapé, elle m'a pris à partie en m'accusant de vouloir la séquestrer, elle voulait appeler les flics. Dix minutes environ après cet événement, elle est peu à peu « revenue à la réalité », c'était un peu comme si un voile se déchirait. Quand plus tard je lui ai raconté ce qu'elle voulait faire, elle n'en revenait pas, elle n'en avait gardé aucun souvenir. Pour moi, cet épisode comme ceux qui ont suivi (je peux vous raconter des dizaines d'anecdotes comme celle-ci), ont été les moments les plus pénibles de ma vie jusqu'à ce jour.

À cette époque, Christine avait une charge virale indétectable depuis plusieurs années et des CD4 supérieurs à 400 copies, et son état immuno-virologique n'a pas bougé jusqu'à sa mort. Nous sommes allés voir la médecin qui la suivait depuis longtemps pour le VIH. Elle est également mon infectiologue, mais elle ne savait vraiment pas quoi en penser. Elle ne nous a pas proposé, comme je me l'étais imaginé avant d'aller la voir, une hospitalisation immédiate, du moins pas avant que les symptômes ne s'aggravent.

En plein mois d'août, alors que notre médecin était en vacances, Christine allait de moins en moins bien, elle perdait complètement les pédales. J'ai pris la décision de l'amener à l'hôpital de jour de Saint-Louis, car c'est dans cette structure de soins que notre médecin avait à l'époque une consultation hospitalière. Après une discussion ardue et pénible, durant laquelle j'ai dû faire à plusieurs reprises état de mon appartenance à Act Up en gueulant pour me faire entendre, le médecin a accepté d'hospitaliser Christine. Toutefois comme il n'y avait pas immédiatement de place disponible dans le service à cause des fermetures de lits, il m'a proposé comme solution intermédiaire, en attendant, de faire « la garde-malade à domicile ». J'ai catégoriquement refusé cette proposition en précisant aussi qu'il était hors de question que Christine passe une seule nuit aux urgences. Ils ont fini par trouver une solution, et Christine est restée hospitalisée pendant trois mois jusque fin octobre. Peu après son hospitalisation, elle est tombée dans un coma qui s'est poursuivi durant tout le mois de septembre. À ce moment son pronostic vital était très incertain. Pendant tout ce temps, malgré un grand nombre d'exams, l'agent pathogène responsable de cette attaque du cerveau est resté inconnu. Personne n'a compris comment Christine en était arrivée à cet état.

À sa sortie du coma, Christine avait de sérieuses séquelles : elle avait du mal à parler et elle ne savait plus comment marcher. Son état ne lui permettait pas de rentrer directement chez elle. C'est alors qu'a commencé une autre galère : trouver une place dans une maison de rééducation. J'ai fini par obtenir, seul, sans l'aide de Saint-Louis, un lit dans le service du professeur Gasnaut à l'hôpital de Bicêtre. Ce service est spécialisé dans la prise en charge des encéphalites, depuis l'état de crise jusqu'à la rééducation des fonctions cognitives, rendue nécessaire par les séquelles neurologiques qui suivent le plus souvent la phase aiguë des attaques. Christine a récupéré très lentement après de nombreuses séances de kiné. À sa sortie en janvier 2002, elle avait toujours des pertes de mémoire et des difficultés à marcher. D'ailleurs, après cet épisode, elle n'a plus jamais marché comme avant et sa mémoire est toujours restée défaillante par moment. Par exemple, certains jours, alors que c'était son outil de travail, elle ne savait plus comment faire pour envoyer

des e-mails. Dans le cas des encéphalites, on est à la limite des connaissances et du savoir faire de la médecine. Tant que les médicaments qui contrôlent la réplication du VIH n'atteindront pas le cerveau, on ne pourra que subir les atteintes cérébrales, constater les dégradations et essayer de gérer au mieux la situation. Ce qui est difficile, non seulement pour le malade, mais aussi pour l'entourage.

Début 2003, je suis allé voir un psychiatre afin d'apprendre à faire face à cette situation, notamment vis-à-vis des pertes de mémoire de Christine, mais cela ne m'a pas beaucoup aidé. Ensuite nous avons géré les problèmes et repris le cours de la vie. À partir du mois d'avril 2004, j'ai recommencé à beaucoup m'inquiéter. Je trouvais que Christine n'allait vraiment pas bien. Nous sommes partis nous reposer en Bretagne, mais cela n'a pas arrangé les choses, elle n'est pas revenue comme je l'aurais souhaité. À notre retour de vacances, Christine est allée consulter notre médecin VIH, mais celle-ci n'avait pas de solution à proposer. Fin mai, j'ai constaté que nous nous trouvions dans la même situation qu'en 2001 : quand on a vécu les choses une fois, on les sent revenir. Christine est allée voir le professeur Molina pour avoir un deuxième avis, c'est le chef du service dans lequel elle avait été hospitalisée en 2002 à Saint Louis. Après examens, il lui a proposé une hospitalisation parce qu'elle était complètement déshydratée. Elle est restée 3 jours, après quoi elle a complètement « pété les plombs ». À quoi bon passer trois jours dans un hôpital, sans réelle solution de prise en charge à la clef.

La dernière crise, celle dont elle ne s'est pas remise, a débuté 3 ou 4 jours après son retour chez elle. Je m'étais absenté 2 heures pour aller récupérer des affaires chez moi, ce qui m'arrivait assez rarement à ce moment-là. J'ai essayé de l'appeler une fois pendant mon absence, mais elle ne répondait pas. Compte tenu de son état, elle ne pouvait pas être sortie. Quand je suis rentré, je l'ai retrouvé à terre, elle était tombée et ne pouvait pas se relever.

D'emblée, l'hospitalisation dans le service du professeur Molina s'est mal passée. Christine s'est presque immédiatement cassé le bassin en tombant de son lit, parce qu'ils avaient oublié de mettre les barrières de sécurité. Elle a alors été dirigée vers un service d'orthopédie pour y subir une opération avec une anesthésie générale afin de réduire la fracture. Début juillet, elle est retournée dans le service des maladies infectieuses à Saint-Louis. Les médecins souhaitaient à tout prix prendre en charge la rééducation fonctionnelle de Christine, mais je n'avais pas confiance en eux. Ils n'avaient pas, de mon point de vue, les compétences pour cela. Je pensais attendre qu'elle soit en état pour la faire transférer dans un centre de rééducation. Mi-juillet, elle allait mieux et recommençait à marcher un peu, elle arrivait à lire et à manger par elle-même. Début août, elle a pu rentrer chez elle deux dimanches de suite. Nous avons retrouvé un peu espoir. Les médecins du service ont alors modifié son traitement en y incluant notamment du T-20 en espérant que cette molécule passe dans le cerveau pour y contenir la réplication du VIH. Christine était enfin en état pour séjourner dans une maison de rééducation, mais comme deux ans auparavant, nous étions en plein été : beaucoup de lits étaient fermés et nous n'avons pas trouvé de place. Début septembre, Christine est à nouveau tombée, se cognant la tête alors qu'elle essayait de se tenir debout. Le scanner qui a suivi la chute n'a montré aucune séquelle, mais Christine a très rapidement cessé de manger, elle tenait des propos incohérents. Le 5 septembre, elle est tombée dans le coma pour ne plus se réveiller. Elle est morte le 21 septembre 2004.

Je suis persuadé que si Christine, qui allait mieux, avait trouvé une place dans une maison de rééducation dans laquelle le personnel est formé pour prendre en charge les problèmes de mobilité après une fracture, elle ne serait pas retombée en septembre et qui sait...

# Le cerveau en quelques mots

**Le cerveau est placé dans la boîte crânienne où il baigne totalement dans le liquide cérébro-spinal, on parle aussi de liquide céphalo-rachidien. Il a une forme générale ovoïde composée de deux hémisphères séparés par un profond sillon médian.**

## Vue d'ensemble

La surface des hémisphères est constituée d'un «manteau» de substance grise qui constitue l'écorce cérébrale ou cortex. Il est formé de neurones et de cellules de soutien appelées cellules gliales. Sous le cortex se trouve la substance blanche centrale ; elle contient, entre autres, des fibres nerveuses myélinisées (lire plus bas) issues des cellules du cortex ou y parvenant. Au sein de la substance blanche sont situés de volumineux noyaux gris. Ce sont des centres sous-corticaux appelés noyaux gris centraux. Ils sont composés des corps striés et de la couche optique ou thalamus.

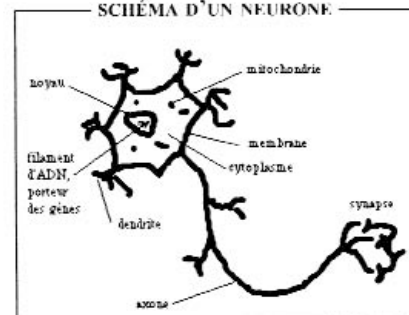
## Le neurone : cellule nerveuse

Le cerveau est un réseau complexe constitué de dizaines de milliards de neurones. Un neurone est au cerveau ce que l'hépatocyte est au foie, ou les globules blancs, rouges, etc. au sang, c'est-à-dire une cellule spécialisée propre au tissu nerveux. Un neurone\* présente deux types de prolongements, appelés dendrites et axone ; les premiers sont chargés de recevoir l'influx nerveux, le second ayant pour rôle de le transmettre à un autre neurone. La transmission de l'influx nerveux est rendue possible grâce à la présence de myéline : il s'agit d'une substance « grasse » qui isole l'axone en l'entourant, à la manière d'une gaine plastique autour d'un fil électrique.

## La barrière hémato-encéphalique

Du fait de son rôle fondamental, le cerveau est un tissu particulièrement bien protégé des agressions externes, par la boîte crânienne. Il est aussi mis à l'abri des agressions internes par une structure particulière qui s'appelle la barrière hémato-encéphalique (BHE). La BHE est formée par les cellules endothéliales des capillaires cérébraux, chaque cellule étant soudée aux autres par des jonctions intercellulaires parfaitement jointives. La BHE s'organise en un réseau complexe de vaisseaux sanguins qui irriguent, et par conséquent alimentent en oxygène et nutriments, le cerveau. Cette barrière contrôle strictement les échanges entre le sang et le cerveau et limite en particulier l'infiltration intracérébrale par des leucocytes ou des bactéries pathogènes. Sachez aussi qu'une augmentation de la perméabilité de la BHE vis-à-vis de facteurs circulants, de leucocytes ou de bactéries est associée à plusieurs pathologies du SNC, telles que tumeurs

SCHÉMA D'UN NEURONE



cérébrales, sclérose en plaques, infections virales ou bactérienne. La BHE joue un rôle pivot dans l'infection du SNC par le VIH. D'un côté celui-ci est capable de la détériorer avec toutes les conséquences néfastes que cela peut avoir ; d'un autre côté, en jouant son rôle de barrière, la BHE limite l'entrée des antirétroviraux, faisant du système nerveux un réservoir du VIH. Pour compliquer encore la situation, il y a fort à parier que les antirétroviraux sont eux-même capables d'altérer la BHE !

## Le VIH et le système nerveux central

L'infection du SNC par le VIH se produit entre quelques heures et quelques jours après la pénétration du virus dans l'organisme. Peu après l'infection et une fois dans le SNC, le virus devient latent, c'est-à-dire qu'il ne se multiplie pas ; il n'est alors présent dans ce tissu qu'en très faible quantité. Les troubles neurologiques, notamment la démence associée au VIH n'interviendront que plusieurs années plus tard et nécessitent, semble-t-il, la présence et la multiplication du VIH. De plus, l'accumulation de macrophages\* dans le SNC, dont certains infectés par le VIH, est nécessaire à la survenue de troubles cliniques neurologiques caractéristiques. D'ailleurs, la présence de VIH dans le SNC et la moelle osseuse, tissus au niveau desquels les macrophages sont une cible majeure de l'infection, est toujours associée aux signes cliniques du sida.

Macrophages : cellules dérivant des monocytes sanguins, ayant la capacité à capturer et digérer des virus ou des bactéries (phagocytose). Elles jouent un rôle important dans l'immunité. Ils peuvent, comme les CD4, être infectés par le VIH et servir de réservoirs.

## Monocytes/macrophages et cheval de Troie

Bien qu'il soit possible que le VIH pénètre le SNC sous forme « libre », il est plus probable que les macrophages, présents dans la circulation sanguine et cibles importantes du virus, jouent le rôle de «cheval de Troie». Ce phénomène est d'autant plus important que la migration de monocytes de la moelle osseuse vers le SNC, et par conséquent le renouvellement des macrophages dans le cerveau, est accrue lors de l'inflammation liée à l'infection par le VIH.

L'interaction des cellules sanguines, les monocytes, infectées par le VIH avec les cellules endothéliales constitutives de la BHE altère sa perméabilité. Elle augmente aussi l'expression dans le cerveau de molécules impliquées dans les processus inflammatoires : les cytokines et les chémokines. L'ensemble de ces phénomènes favorise la migration de cellules sanguines dans le SNC et, par un processus complexe, l'altération d'un grand nombre de neurones, avec à la clef la survenue des troubles neurologiques associés au sida, dont l'encéphalite à VIH, la neurodégénérescence et les infections opportunistes du SNC.

## Et la moelle osseuse ?

Alors que la moelle osseuse est l'organe majeur qui produit les différentes cellules sanguines chez l'adulte, on ne sait pas grand chose sur la conséquence qu'a l'infection par le VIH sur la production de ces différents types de cellule. Cependant, il est intéressant de noter que la prévalence d'une anémie est le meilleur facteur prédictif de la démence associée au VIH. Par ailleurs, il est possible que l'infection des monocytes/macrophages présents dans la moelle osseuse soit le fait d'une redistribution du virus à partir du système immunitaire.

### A retenir

Les macrophages destinés à rejoindre le SNC constituent une cible majeure de l'infection par le VIH. Ces cellules sanguines s'accumulent dans le SNC très tôt après l'entrée du virus, elles y restent en très petit nombre durant la période asymptomatique de l'infection, mais sont présentes en quantité importante lors du développement d'un sida, d'une encéphalite ou de la démence associée au VIH.



# Un peu d'histoire

## **L'introduction des multithérapies a considérablement changé la donne en matière d'encéphalite à VIH et d'infections opportunistes du SNC chez les personnes séropositives au VIH.**

Cependant, malgré l'avènement de thérapies antirétrovirales hautement actives et les bénéfices acquis en termes de survie, les neuropathologies sont toujours très répandues, en raison de la toxicité des antirétroviraux et de leur faible pénétration dans le SNC, mais aussi à cause de l'apparition de souches virales résistantes aux traitements. L'utilisation des traitements permet, a posteriori, de distinguer quatre périodes dans l'épidémie de sida.

### **Avant l'arrivée des premiers traitements ARV**

La première, ou période pré-traitements, s'étend de 1982 à 1987, elle est marquée par l'absence de traitements et reflète l'histoire naturelle de la maladie. Des études fondées sur l'autopsie de personnes décédées à la suite d'un sida montrent que plus de 60 % d'entre elles présentaient une atteinte du SNC par le VIH ou d'autres agents pathogènes opportunistes. Les pathologies les plus fréquemment rencontrées étaient l'encéphalite à VIH, la myélopathie vacuolaire (inflammation de la moelle épinière), la méningite lymphocytaire, la poliodystrophie diffuse ; venaient ensuite les encéphalites à cytomégalovirus, l'aspergillose, la leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP), la toxoplasmose, et enfin les méningites bactériennes. La sévérité et la distribution des atteintes du SNC étaient le plus souvent liées à la charge virale présente dans ce tissu. En fait, le VIH n'attaque pas le neurone, cellule clef du système nerveux, directement, mais via l'infection des macrophages et des cellules microgliales (macrophages du cerveau) et par les substances issues du processus inflammatoire. Ce mécanisme indirect aboutit à une atteinte sélective de certaines populations de neurones et de la substance blanche. Dans certains cas, ces atteintes précédaient des dysfonctionnements cognitifs majeurs (trouble de la perception, de la mémorisation et du raisonnement, etc.). Heureusement, l'introduction des multithérapies a généralement permis de limiter la réplication virale et, de ce fait, a contribué à réduire la sévérité des atteintes du SNC.

### **Et puis les ARV ont fait leur apparition**

L'arrivée des premiers antirétroviraux et l'enrichissement de l'arsenal thérapeutique va progressivement modifier la prise en charge des troubles neurologiques. Cette deuxième période, celle des monothérapies, s'étend de 1987 à 1992 et correspond à l'utilisation des premiers inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI), zidovudine (Retrovir®) et didanosine (Videx®) seuls. Au cours de cette période, l'utilisation de doses massives de zidovudine a permis de vaincre la démence associée au VIH\*. La troisième période, de 1992 à

Et, ce faisant, a montré le bénéfice que pouvait représenter les antirétroviraux dans le traitement des neuropathologies dues au VIH

1995, correspond à l'utilisation des premières combinaisons d'antirétroviraux, ainsi qu'à l'introduction de nouveaux INTI tels que la stavudine (Zerit®). Au cours de ces années, l'utilisation de bithérapies permet d'empêcher la réplication du VIH dans le liquide céphalo-rachidien. Enfin, la quatrième période court de 1996 à aujourd'hui et correspond à l'introduction des multithérapies. Elle est marquée par de profonds changements dans la prise en charge des atteintes neurologiques liées au sida puisque plusieurs molécules réussissent à pénétrer le SNC en quantité suffisante pour combattre le virus.

## **Tout n'est pas rose pour autant**

Mais, alors que depuis 1987 une prévention effective associée à des traitements a permis d'améliorer la prise en charge de certaines affections, d'autres maladies sont à leur tour devenues mortelles. La preuve en est, l'augmentation des lésions cérébrales dues au VIH chez les personnes survivantes à long terme atteintes par le VIH. Par ailleurs, alors que l'incidence de l'encéphalite à VIH a considérablement diminué autour de 1987, grâce à l'AZT, elle est restée stable tant que les personnes utilisaient cette molécule. On constate ces dernières années une reprise de cette atteinte neurologique, principalement chez les malades ne prenant plus d'AZT. En fait, les autopsies montrent que la fréquence de l'encéphalite à VIH a fluctué sans réellement diminuer depuis l'introduction du premier antirétroviral. Quoi qu'il en soit, le nombre de cas avec troubles cognitifs persistants demeure inchangé. En revanche, et heureusement, les fréquences de l'encéphalite à CMV et de la toxoplasmose ont nettement diminué, alors que celles des infections fongiques et du lymphome non-hodgkinien\* ont continué de fluctuer considérablement. Enfin, la fréquence des atteintes neurologiques par les virus Herpes simplex et celle de la LEMP demeurent faibles depuis le début de l'épidémie. Allant dans le même sens, des études réalisées à San Diego et Vienne concluent que les atteintes du cerveau lors du sida sont toujours fréquemment retrouvées au cours des autopsies et ceci malgré les multithérapies. De plus, probablement lié à l'apparition de résistances virales aux antirétroviraux, un rebond du nombre d'encéphalite à VIH et en particulier d'une forme très dévastatrice de lymphome associé au VIH a refait son apparition ; autre modification associée à l'introduction des multitraitements, l'augmentation des lésions affectant la substance blanche du cerveau. Ainsi, indépendamment de la présence ou non d'une encéphalite à VIH, avant l'arrivée des antirétroviraux seulement 11 % des autopsies montraient une atteinte de la substance blanche, contre 26 % après l'introduction des multithérapies.

Lymphome : terme employé pour désigner les proliférations malignes des lymphocytes et de certains autres globules blancs. Un lymphome s'accompagne souvent d'une anémie et d'une augmentation du volume des ganglions. Parmi les lymphomes, on distingue d'une part la maladie de Hodgkin et d'autre part les lymphomes non hodgkiniens (lymphosarcomes et réticulosarcomes), fréquents chez les séropositifs. Le virus d'Epstein-Barr est sans doute un des co-facteurs responsables du lymphome de Burkitt, fréquent en Afrique.

### **A retenir**

Avant l'introduction des antirétroviraux, les infections fréquemment mises en cause étaient les cytomégalovirus, les LEMP, les lymphomes non-hodgkiniens, les encéphalites à VIH et la toxoplasmose. Si l'introduction des multithérapies a permis de diminuer l'incidence de ces infections, celle de l'encéphalite à VIH a augmenté.



# Rôle des ARV

## **Les changements notables observés dans les atteintes neurologiques dues au VIH après l'introduction des multithérapies résultent avant tout de la diminution des infections opportunistes affectant le SNC.**

Mais alors que la durée de vie des personnes contaminées s'allonge, de nouveaux facteurs délétères pour les neurones, mais aussi capables de changer le profil des atteintes neurologiques, ont fait leur apparition. Les multithérapies ne sont pas étrangères à ces changements. Certes, elles diminuent la charge virale, mais les antirétroviraux facilitent l'interaction de quelques cellules infectées, particules virales et facteurs inflammatoires, avec les cellules de la barrière hémato-encéphalique (BHE) et du cerveau. Ces traitements pourraient interférer et altérer le fonctionnement normal du SNC. Ces mêmes antirétroviraux peuvent aussi interagir directement avec les macrophages du cerveau et les neurones. Plus généralement, cet effet délétère peut résulter, entre autres, de la toxicité des antirétroviraux ou de facteurs inflammatoires produits en réponse à l'hyperlipidémie et l'hypersensibilité liées aux multithérapies.

Citons le cas d'une personne ayant été victime d'une leucoencéphalopathie secondaire à l'indinavir (Crixivan®). Cette leucoencéphalopathie était sans doute due à une souche virale résistante et le nelfinavir (Viracept®) a vraisemblablement permis l'élimination de ce virus et l'amélioration de l'état du malade. De tels effets secondaires obligent à un changement de traitement avec une possible émergence de souches virales résistantes. Or, ces nouvelles souches virales ont une aptitude accrue à envahir le SNC. C'est bien connu, les antirétroviraux peuvent provoquer des mutations chez le virus, à l'origine de l'apparition de souches virales résistantes volontiers «stockées» dans le cerveau. Autrement dit, les antirétroviraux sont responsables de l'apparition de souches virales dont la neurovirulence est plus importante !

## **Inégalité des ARV devant la BHE**

Alors que l'entrée du VIH-1 dans le cerveau implique l'altération de la BHE, à ce jour on ne connaît pas l'impact des antirétroviraux sur cette barrière. Cependant, il est clair que certains traitements interagissent directement avec des éléments de cette barrière. Ainsi les inhibiteurs de la protéase (IP) sont refoulés du cerveau vers la circulation sanguine par la P-glycoprotéine\*. En revanche, des études in vitro semblent indiquer un accès au cerveau plus facile pour d'autres antirétroviraux. Ainsi la névirapine (Viramune®) serait le médicament pénétrant le plus facilement dans le cerveau ; viendraient ensuite la didanosine, la stavudine, la zalcitabine, la zidovudine, l'indinavir et le saquinavir (Invirase®, Fortase®). Suite à cette accumulation, un faible taux de pénétration des antirétroviraux conduit également à considérer le SNC comme un réservoir pour le VIH. Par ailleurs, le passage des antirétroviraux de la circulation sanguine générale vers le cerveau, limité par la

Un transporteur localisé sur la surface des cellules constituant la BHE.

présence de BHE, pourrait bien être en partie responsable de l'augmentation d'encéphalite à VIH observée lors des autopsies. C'est dire si le maintien de l'intégrité de la BHE et le contrôle de l'infection à VIH du cerveau sont fondamentaux.

## **ARV, acidose lactique et neurones**

L'acidose lactique, trouble métabolique majeur, a pour origine une dysfonction mitochondriale. Elle s'observe parfois chez les personnes traitées par une multithérapie contenant un INTI. Or, l'action de la zidovudine sur les mitochondries semble avoir une implication dans la démence associée au VIH. De même, la toxicité mitochondriale de certains INTI peut toucher des lignées de cellules neuronales avec la survenue de neuropathies périphériques observées sous zalcitabine, stavudine et didanosine. Enfin, comme les analogues nucléosidiques semblent affecter la communication chez différents types de cellules, notamment les neurones et les macrophages du cerveau, il est aussi possible que des changements au niveau mitochondrial altèrent les cellules endothéliales cérébrales.

## **Hyperlipidémies - dyslipidémies**

L'incidence accrue des hyperlipidémies et dyslipidémies associées aux multithérapies pointent les maladies neurovasculaires comme un risque potentiel supplémentaire chez les personnes vivant avec le VIH. De fait, les changements métaboliques et vasculaires liés à la prise d'IP prédisposent les personnes traitées par ce type de traitement à l'athérosclérose (dépôt de graisse dans les vaisseaux sanguins). De plus, les IP sont associés à des changements affectant les lipoprotéines athérogènes (molécules impliquées dans le dépôt de cholestérol sur la paroi des artères\* ; et à des dysfonctions des cellules endothéliales. Comme ces changements impliquent probablement des radicaux libres, les IP pourraient modifier la communication au niveau des cellules endothéliales constitutives des micro-vaisseaux sanguins et de la barrière hémato-encéphalique. Par conséquent, les changements en termes de stress oxydatif et de métabolisme lipidique liés aux multithérapies participent probablement à une altération neuronale.

## **Nous vieillirons ensemble**

Les changements observés dans les atteintes neurodégénératives après l'apparition des multithérapies sont en partie liés à l'allongement de la durée de vie des personnes vivant avec le VIH. Ainsi, aujourd'hui, les plus de 50 ans représentent plus de 10 % de la population des personnes atteintes, et ce pourcentage devrait continuer de croître. Cependant, l'allongement de la vie peut aussi favoriser l'exposition à différentes souches virales avec, à la clef, un risque de résistance aux antirétroviraux. De plus, les personnes plus âgées pourraient, sous l'effet cumulé de la baisse des défenses immunitaires due à l'âge, être « plus à risque » de développer une démence associée au VIH, mais aussi plus sensibles aux conditions neuro-spécifiques favorables à une LEMP, une attaque cérébrale ou un lymphome du SNC. Enfin, alors qu'en réponse à une multithérapie, l'effondrement de la charge virale s'accompagne normalement d'une remontée du taux des CD4, pour les personnes plus âgées, cette remontée pourrait ne pas se faire et occasionner d'autres profils neurodégénératifs caractéristiques d'un faible décompte des CD4.

### **A retenir**

Les multithérapies annulent de façon incomplète la réplication du VIH dans le SNC et peuvent altérer la signalisation endothéliale au niveau du cerveau. Ensemble, ces phénomènes modifient le profil des neurodégénéscences associées au VIH. On est ainsi passé d'une atteinte tout azimut de certaines populations de neurones, à des altérations plus subtiles d'autres familles de ces cellules nerveuses. Par ailleurs, en introduisant une pression de sélection, les antirétroviraux peuvent provoquer l'apparition de souches virales dont certaines se montrent plus agressives à l'égard du cerveau que les souches initiales.

On distingue les lipoprotéines de faible densité, LDL ou « mauvais cholestérol » et de forte densité, HDL ou « bon cholestérol ».



# Zoom sur la LEMP

**La leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) est une maladie du système nerveux central mortelle, qui détruit de la myéline. Elle est observée chez les personnes présentant un déficit de l'immunité.**

Cette infection est provoquée par la réactivation du polyomavirus JC\*. Malgré l'avènement des multithérapies, la LEMP est toujours observée chez les personnes vivant avec le VIH. L'absence de traitement réellement efficace contre le polyomavirus JC rend cette infection opportuniste fréquemment mortelle. Quand ce n'est pas le cas, la LEMP laisse les personnes survivantes atteintes de séquelles neurologiques particulièrement dévastatrices. L'affinité du polyomavirus JC et sa virulence à l'égard du système nerveux central (SNC), bien qu'elles soient des données essentielles à la compréhension de cette maladie, ne sont pas connues. Cependant, il semble que le virus puisse se fixer de manière non spécifique à la surface de divers leucocytes, facilitant ainsi son transport vers le SNC. Signalons enfin que le polyomavirus JC pourrait être impliqué dans la survenue de certains cancers, puisque le matériel génétique de ce virus a été retrouvé dans plusieurs tumeurs.

## Epidémiologie et immunologie

Au début de l'épidémie de sida, près de 5 % des personnes infectées par le VIH développaient une LEMP, et son incidence n'a pas diminué depuis l'apparition des multithérapies. Ainsi, parmi les 700 personnes souffrant d'une atteinte neurologique au sein de la cohorte italienne NeuroAIDS 2000-2002, la LEMP représente la troisième cause de troubles neurologiques, derrière la toxoplasmose cérébrale et l'encéphalopathie à VIH. De plus, le polyomavirus JC a été retrouvé par un test standard chez un tiers des personnes, seulement un tiers, en raison du manque de sensibilité du test permettant de détecter la présence du virus. Il serait donc souhaitable de considérer les personnes présentant les symptômes cliniques et neuroradiologiques d'une LEMP comme systématiquement atteintes par cette infection opportuniste.

En cas d'infection par le polyomavirus JC, intervient une prolifération de lymphocytes T CD4 spécifiques de ce virus, mais parfois seulement six mois après les premiers symptômes de la LEMP ! Pourtant, ces lymphocytes T CD4 spécifiques sont fondamentaux, car ils stimulent les macrophages et les cellules CD8 qui vont reconnaître et détruire les cellules infectées par ce virus.

## Traitement

Il n'existe pas de traitement spécifique contre le polyomavirus JC, pourtant plusieurs molécules ont été testées. C'est le cas du topothécane (Hycamtin®), sur lequel de nombreux espoirs étaient fondés, avant qu'une étude pilote portant sur 11 personnes ne montre son efficacité que chez trois d'entre elles. De même, une

L'isolement et l'identification de ce virus, normalement présent, mais inoffensif, chez le sujet immunocompétent, ont été réalisés en 1971 sur un homme décédé de LEMP et dont les initiales, JC, ont été retenues.

étude nord américaine, importante quant au nombre de participants, a montré l'absence de bénéfice sur la LEMP du cidofovir. Ce médicament, pourtant très efficace contre le cytomégalovirus, mais malheureusement toxique pour les reins, ne présente pas de bénéfice supplémentaire dans le traitement de la LEMP par rapport à une multithérapie anti-VIH seule. La combinaison de plusieurs antirétroviraux constitue donc actuellement la seule arme thérapeutique réellement efficace contre la LEMP, arme indirecte puisque c'est en restaurant l'immunité que les multithérapies augmentent le nombre de lymphocytes T CD4 spécifiques du polyomavirus JC, empêchant ainsi sa réplication dans le SNC. De fait, chez les personnes victimes d'une LEMP, le taux de survie à un an est passé de 10 % avant l'avènement des multithérapies, à 50 % après. Il reste de nombreuses questions quant au rôle des antirétroviraux dans le traitement de la LEMP. L'optimisation d'une multithérapie, dans le sens de l'utilisation de médicaments présentant une meilleure pénétration au travers de la barrière hémato-encéphalique, est une option légitime - à défaut d'être prouvée - de la prise en charge des personnes atteintes de cette encéphalite. L'efficacité de ces combinaisons d'antirétroviraux, incluant la zidovudine, l'abacavir (Ziagen®), la névirapine ou l'indinavir, est démontrée par leur capacité à diminuer la réplication du VIH dans le liquide céphalo-rachidien.

### A retenir

Une multitude de symptômes et de signes neurologiques atypiques rendant particulièrement difficile le diagnostic, et des candidats médicaments n'ayant pas tenu leurs promesses, voilà au moins deux arguments qui font de la prise en charge des personnes vivant avec le VIH atteintes d'une LEMP un véritable défi pour le corps médical. Pour compléter ce tableau, décidément bien noir, signalons qu'une nouvelle forme de leucoencéphalopathie particulièrement grave est depuis peu observée chez certaines personnes en échec thérapeutique. Effectivement, chez ces malades, au lieu d'une perte de myéline, caractéristique du polyomavirus JC, on observe dans le cerveau une infiltration massive de monocytes et macrophages infectés par le VIH ainsi qu'une destruction de la substance blanche. Mais il y a néanmoins des raisons d'espérer : les chercheurs s'orientent sur la mise au point d'une immunothérapie visant à renforcer la réponse immunitaire anti-polyomavirus JC, approche incluant en particulier une vaccination thérapeutique.



### Le 6 avril prochain notre 53<sup>ème</sup> RéPI aura pour thème : « le VIH nous fait perdre la tête » ou les atteintes du névraxe (cerveau, méninges et moelle épinière).

Enchâssé dans la boîte crânienne, baignant dans le liquide céphalorachidien et protégé du reste de notre corps par la barrière hémato-encéphalique, on aurait pu croire le cerveau à l'abri du VIH. En réalité, le virus a très tôt montré qu'il pouvait atteindre l'encéphale. L'avènement des multithérapies a amélioré la donne, cependant les atteintes du cerveau, et plus généralement du système nerveux central, se rencontrent toujours. De plus, certaines encéphalites peuvent être particulièrement dévastatrices pour les personnes atteintes et constituent une épreuve pénible pour l'entourage des malades. Face à ces maladies inquiétantes, les questions restent nombreuses. Qu'a changé l'arrivée des multitraitements ? Qu'en est-il en termes de prévention ? Quels sont les traitements ? Les antirétroviraux protègent-ils le cerveau assez efficacement ? Le cerveau est-il un réservoir pour le virus, voire pour des souches résistantes à certains antirétroviraux ? Les effets secondaires des multithérapies concernent-ils le cerveau ? Comment vit-on après une encéphalite ? Quels types de rééducation sont possibles ? Quelles sont les conséquences sur la prise en charge ? De quels types d'aide psychologique l'entourage peut-il avoir besoin pour l'accompagnement d'une personne après une encéphalite ? C'est à ces questions que nos invités viendront répondre : Patrice Miot, militant d'Act Up-Paris ; D<sup>r</sup> Jacques Gasnault, neurologue au CHU Bicêtre (Paris) ; P<sup>r</sup> Françoise Gray, anatomopathologue à la Pitié Salpêtrière (Paris) ; Christian Graud, coordinateur du SSIAD de la Croix-Saint-Simon (Paris).

Cette RéPI se déroulera  
au Centre Wallonie-  
Bruxelles, 46 rue  
Quincampoix Paris IV<sup>ème</sup>,  
Métro Châtelet, les Halles  
ou Rambuteau.

# Rendez-vous

## TRT-5

Le TRT-5 organise sa 6<sup>ème</sup> journée de réflexion sur les effets au long cours du VIH et des traitements associés : «Le corps malmené par le VIH et les traitements : quels risques ? Quelle prévention ? Quel impact sur la prise en charge médicale ?» Cette journée s'articulera autour de 4 tables-rondes suivies de débats avec la salle. La première aura pour thème : anomalies métaboliques, lipodystrophies, atteintes cardiovasculaires, risque hépatique (hors hépatites virales) ; la seconde : troubles hormonaux (féminins et masculins) ; la troisième : les cancers (cancers ano-rectaux, lymphomes, cancers du poumon) et la quatrième : le vieillissement cérébral.

Seront abordés également : VIH et hypertension artérielle pulmonaire, et recherche et amélioration de la prise en charge. Une séance de conclusion terminera la l'après midi.

Cette journée aura lieu le 1<sup>er</sup> avril 2005, de 9h à 18h, à la salle Laroque du Ministère de la Santé. Vous vous invitons à vous inscrire, avant le 11 mars, en contactant le TRT-5, par fax au 01 41 83 46 19 ; par mail à [bourgeois-fisson@trt-5.org](mailto:bourgeois-fisson@trt-5.org) ou [taeron@trt-5.org](mailto:taeron@trt-5.org) ou par courrier : TRT-5 - Tour Essor - 14 rue Scandicci - 93508 Pantin cedex

## Ikambéré

Le mardi 29 mars 2005 se tiendra le colloque : Femmes, Familles africaines et Infection à VIH/sida ; Médiation de santé publique et prise en charge communautaire ; Échanges de pratiques.

Au programme de cette journée, Ikambéré dans le dispositif français de prise en charge VIH/sida ; expériences des médiatrices de santé publique dans l'accompagnement psychosocial des femmes et des familles infectées ou affectées par le VIH/sida ; Ikambéré et la main fine ; partage d'expériences associatives de lutte contre le VIH/sida.

Le colloque se tiendra de 8h30 à 17h30 à l'Hôtel de Ville de Paris, Salle des Fêtes, Place de l'Hôtel de Ville, Paris IV<sup>ème</sup>, Métro : Hôtel de Ville, entrée par le 3 rue Lobau. Pour tous renseignements, téléphonez au 01 48 20 82 60.


Ikambéré :  
5 rue Virgil-Grissom  
93200 Saint Denis  
Tel : 01 42 35 74 02  
Fax : 01 42 35 76 16  
Web : [www.ikambere.org](http://www.ikambere.org)  
Email : [ikmbere@ikambere.org](mailto:ikmbere@ikambere.org)

## 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 24 mars, 7 et 21 avril ; pour les réunions de mai, merci de nous contacter pour en connaître les dates. Une permanence téléphonique est assurée tous les mardi, mercredi, jeudi, de 9h à 13h 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 le 1<sup>er</sup> semestre 2005 porteront sur les problèmes liés aux encéphalopathies et à la surcontamination. Elles se dérouleront au Centre Wallonie-Bruxelles, 46 rue Quincampoix, Paris IV<sup>ème</sup>. Toutes celles passées font l'objet d'un compte-rendu que vous pouvez demander à notre coordinateur Traitements & Recherche.

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

A microscopic image of a tick, likely a vector for the virus, positioned on a spider web. The background is a solid orange color. The text is centered over the image.

**Pour lutter contre  
le VHB  
restons informés**

# Hépatites B latentes

**Depuis deux ans, l'arrivée de nouveaux tests de détection ultrasensibles du virus de l'hépatite B (VHB) permet de diagnostiquer, de manière préventive, certaines formes d'hépatite B dites «occultes» ou formes latentes. Il y a peu, elles étaient imprévisibles, rarement diagnostiquées et pourtant étaient à l'origine de réactivations parfois fulgurantes.**

Ces hépatites B latentes ont été reconnues les premières fois, au début des années 80, suite à des greffes du foie. Les équipes médicales avaient pourtant bien vérifié, en effectuant des dépistages par PCR\* sur le donneur décédé, que le nouveau greffon était sain, mais à l'époque, leurs seuils de détection n'étaient que de 10 000 copies/ml, et laissaient donc passer des greffons contaminés. Suite à la greffe et à l'initiation du traitement immunosuppresseur, quelques semaines après, les receveurs artificiellement immunodéprimés développaient alors une hépatite B aiguë, à la surprise générale des équipes médicales, entraînant un risque important de décès.

Au début des années 90, d'autres équipes médicales utilisant des traitements immunosuppresseurs ont constaté, comme en cancérologie ou en hémodialyse, d'autres cas de réactivation d'hépatite B aiguë. A défaut de pouvoir prévenir ces hépatites B latentes, les équipes se sont habituées à dépister et traiter systématiquement les hépatites B aiguës au moindre signe de réaction immunitaire. Aujourd'hui, de nouveaux outils de dépistage nous permettent de les diagnostiquer de manière préventive. Pour mieux comprendre, voici une piquûre de rappel sur la réponse immunitaire, assez complexe, du VHB.

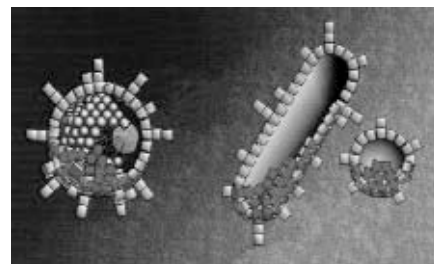
## Immunité, antigène et anticorps

Suite à une exposition au virus de l'hépatite B, les cellules infectées vont présenter de nouveaux éléments à leur surface, dérivés du virus et qui joueront le rôle d'antigènes pour le système immunitaire. Ceux-ci vont agir comme de véritables marqueurs, signature de la présence d'un élément étranger permettant à des anticorps spécifiques de les repérer et donc de détruire ces cellules marquées. L'antigène (Ag) spécifique de l'hépatite virale B chronique est l'Ag-Hbs. C'est lui qui permet de diagnostiquer une hépatite B. De plus, sa persistance au-delà de 6 mois signe le caractère chronique de cette atteinte du foie.

Le VHB est à l'origine de plusieurs antigènes, appelés *Ag-Hb*, correspondant aux différentes parties du virus. De la même façon, le corps humain réagit en produisant plusieurs types d'anticorps (ac) spécifiques de ces antigènes appelés *ac-anti-Hb*. Pour le VHB, il y a trois sortes de cibles pour les anticorps appelées C, E et S : le «core» ou noyau du virus appelé C, son enveloppe appelée E, et sa surface appelée S. Afin d'éradiquer le virus, l'organisme doit fabriquer

PCR :  
Polymerase chain reaction

VHB



successivement chacun des anticorps anti-Hbc, anti-Hbe, puis anti-Hbs. Nous ne nous intéresserons qu'aux anticorps anti-Hbc, produits en premier, signature de l'exposition au VHB, et aux anticorps anti-Hbs, produits en dernier et signant théoriquement une éventuelle guérison, mais pas dans tous les cas.

Les immunoglobulines (Ig), que l'on appelle anticorps, existent sous cinq types différents, mais nous ne nous intéresserons qu'aux deux principaux, à savoir les IgM et les IgG. Pour chacun des anticorps, il y a au moins deux sortes d'immunoglobulines. Parmi les anticorps anti-Hbc, qui sont les premiers détectables, les IgM-anti-Hbc, signent une hépatite B aiguë et les IgG-anti-Hbc sont les seuls à avoir un rôle protecteur, s'ils sont présents en quantité suffisante.

## Diagnostic et dépistage

Aujourd'hui, quand un médecin veut savoir si un malade a croisé le virus de l'hépatite B et s'il en est toujours porteur, il va demander une recherche des anticorps totaux de l'hépatite B. Il s'agit donc, comme on peut le lire sur les résultats d'examen, des ac-anti-Hbc, divisés en IgM-anti-Hbc et IgG-anti-Hbc, mais aussi des ac-anti-Hbe et des ac-anti-Hbs. Il demandera aussi la recherche des Ag-Hbe et Ag-Hbs, puisque l'Ag-Hbc n'est pas détectable dans le sang. C'est à partir de ces sept marqueurs biologiques principaux que l'on définit les différentes formes et les différents stades de l'hépatite B.

Si une personne est porteuse d'ac-anti-Hbc, cela veut dire qu'elle a déjà croisé le VHB car ce sont les premiers anticorps à apparaître en cas d'hépatite B, mais aussi les plus fiables, et ceux qui restent dans le temps. De plus, si la personne a déjà des ac-anti-Hbs, cela voudrait dire qu'elle est protégée contre ce virus et qu'elle est donc guérie, soit naturellement, soit grâce à une vaccination.

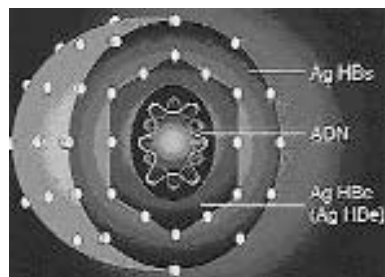
Les immunodéprimés et les séropositifs au VIH ont des périodes où leur immunité est instable. Dans ces moments-là, tout se fragilise. En effet, le système immunitaire, surtout dans ce contexte, est une affaire d'équilibre fragile et les notions d'activité, mais aussi de protection, restent dépendantes de certains seuils. En dessous de 200 CD4, les protections immunitaires, acquises dans le passé, ne sont plus efficaces. Lors de la remontée des CD4, en cas de facteurs de risques, il serait alors judicieux de vérifier que ces protections soient à nouveau efficaces. Car cette fluctuation des CD4 nous rend vulnérables dans le temps. Chez les immunodéprimés, il ne faut pas seulement rechercher à dépister, mais il faut surtout quantifier et analyser.

## Des erreurs lourdes

Ainsi, pour être sûr qu'une personne ayant des pratiques à risques a besoin d'un vaccin, il faut vérifier que le taux d'ac-anti-Hbs soit au minimum est supérieur ou égal à 10 mU/ml, sinon la protection contre le VHB ne sera pas suffisante. S'il n'y a qu'une recherche de ces anticorps, sans dosage demandé, un médecin pourrait, par erreur, conclure à une protection contre le VHB, alors même qu'un vaccin serait vraiment nécessaire.

Autre exemple, encore plus délicat, pour savoir si une personne est vraiment atteinte d'une hépatite B chronique, la simple recherche de l'Ag-Hbs peut dans certains cas être faussement négative, soit à cause de nouveaux mutants qui échappent encore aux tests classiques, soit à cause d'un faible taux d'Ag-Hbs, inférieur aux seuils de détection des tests disponibles. En effet, il vient d'être récemment démontré que le taux d'Ag-Hbs est corrélé à la charge virale VHB. Ainsi, un malade répliquant\* très faiblement du VHB, sans qu'il puisse être détecté par les mesures de charge virale, pourra de la même manière avoir un très faible taux d'Ag-Hbs, inférieur au seuil de détection classique. C'est cette situation qui correspond à ce que les médecins ont baptisé les hépatites B latentes. Il s'agit donc d'une hépatite B sans Ag-Hbs, et sans VHB détectables par les tests standards malgré, une possible présence de l'antigène et du virus à des quantités très faibles.

Mais encore plus surprenant, l'hépatite B étant une infection particulièrement fluctuante, le VHB arrive quand même, dans 15 % des cas environ, à répliquer malgré la présence d'ac-anti-Hbs qui sont pourtant censés signifier une guérison.



Réplication : mécanisme d'auto-reproduction permettant la formation de molécules identiques à partir d'un élément original. On parle de réplication virale à propos de la multiplication d'un virus en culture cellulaire, en laboratoire, ou dans un organisme infecté.

## Des solutions techniques et sensibles

Depuis que nous connaissons ces formes de maladies associées à une très faible réplication virale, nous nous apercevons que des scénarios, considérés jusque-là comme impossibles, existent bel et bien. Aujourd'hui, grâce à l'arrivée de nouveaux tests ultrasensibles de détection du VHB, mais aussi de l'Ag-Hbs, il est enfin possible de diagnostiquer ces formes particulières d'hépatite B.

Tant que l'hépatite est latente, tout va bien, mais il est impératif de savoir qu'elle a tendance parfois à se réveiller de manière assez brutale et quelquefois sévère. C'est ce qu'on appelle une réactivation d'hépatite B latente. C'est le premier danger lié aux hépatites B latentes.

## Réactivation d'hépatite B latente

Chez les personnes immunodéprimées et séropositives au VIH, les réactivations d'hépatite B sont dues à plusieurs mécanismes :

- la chute accélérée des taux des ac-anti-Hbs. Malgré une présence détectable de ces anticorps, une réplication même faible du VHB est possible. La protection n'est atteinte qu'à partir de 10 mU/ml d'ac-anti-Hbs. En dessous de ce seuil, une réinfection au VHB est toujours possible en cas de prise de risques ;
- l'émergence de nouveaux réservoirs de VHB, rendue possible par une immunodépression accrue ;
- le développement d'Ag-Hbs mutants. Leur dépistage n'est pas possible par les tests classiques actuels, ce qui rend plus difficile le diagnostic de l'hépatite B latente.

Ces réactivations d'hépatites B latentes ont souvent lieu à l'occasion de :

- problèmes d'hépatotoxicité (traitement lourd, alcool, psycho-stimulant, réaction auto-immune, etc.) ;
- hépatites de restauration immunitaires (à l'initiation ou au changement du traitement antirétroviral) ;
- clairance immune ;
- séroconversions au VHB (lors de l'arrivée des ac-anti-Hbe et ac-anti-Hbs) ;
- mutations (Pré-core, résistances aux analogues nucléosidiques, etc.), ;
- surinfections virales (par le VHA, VHC, VHD ou VIH) ou surcontamination avec un autre génotype du VHB.

## Pas de cirrhose VHB

Aujourd'hui, nous savons que cette forme d'hépatite latente n'est pas rare chez les immunodéprimés. Un taux de réplication du VHB, inférieur à 10 000 copies/ml, est trop faible pour réellement déclencher des mécanismes de fibrogenèse et donc occasionner des lésions sur le foie et même une cirrhose. Mais avec l'hépatite B, il est possible de développer un cancer sans passer par une cirrhose.

Une hépatite latente n'accélère la survenue de cirrhose qu'en présence du VHC, cependant, à elle seule, elle peut favoriser la survenue de cancer du foie. C'est pourquoi il est primordial de connaître l'existence de cette forme particulière d'hépatite B pour pouvoir la dépister et mettre en place une surveillance adaptée afin de prévenir suffisamment tôt la survenue de tumeurs ou d'hépatocarcinome.

## Asymptomatique mais dépistable

C'est le cas grâce à l'arrivée des techniques de mesures de la charge virale de l'ADN du VHB, méthode de PCR et grâce aussi à l'abaissement progressif de leurs seuils de détection, beaucoup plus sensibles, en dessous de 1 000 copies/ml et jusqu'à 20 copies aujourd'hui.

Comme pour toutes les hépatites virales, le foie est un réservoir\* volumineux siège d'une réplication virale intense. La particularité de l'hépatite B réside dans le fait que le précurseur du VHB, contrairement aux autres hépatites virales, ne circule pas dans le sang et reste «à l'abri» dans le foie, générant sans fin du VHB. Ce précurseur s'appelle de l'ADN-VHB «super-enroulé»\*. C'est le seul marqueur impérativement présent dans tous les cas d'hépatite B chronique, même dans certaines hépatites latentes qu'on ne détecte que difficilement. Ces méthodes de dépistage ne sont encore qu'au stade de la recherche, espérons pouvoir bientôt

Compartiment cellulaire ou tissulaire dans lequel un virus est susceptible d'échapper aux médicaments et d'y rester à l'état latent c'est-à-dire sans réplication (SNC, ganglions, organes génitaux).

ccc-DNA  
pour «Covalently Closed Circular DNA»

détecter directement ce précurseur et oublier ainsi cette triste saga des hépatites latentes.

## Cancer ou pas

N'ayant aucune idée de l'impact clinique de cette nouvelle forme d'hépatite B latente, des chercheurs italiens ont essayé de déterminer si un risque de cancer du foie était possible avec une hépatite B latente. Les mécanismes de fibrose ne sont pas actifs dans ce contexte du fait de la charge virale VHB est très faible. Par contre, les mécanismes cancérigènes (pro-oncogène) étant différents, il fallait vérifier s'ils étaient actifs malgré une faible quantité de virus.

Ces chercheurs ont donc détecté la présence d'ADN du VHB dans le tissu hépatique de personnes atteintes de cancer du foie, mais n'ayant pas d'Ag-Hbs ou d'hépatite B chronique diagnostiquée. Sur les 107 personnes porteuses d'hépatocarcinome, 73 étaient atteintes d'hépatite C, 5 d'hépatite éthylique et 29 d'hépatites d'origine indéterminée. Ils ont tout d'abord trouvé que 77 % avaient des ac-anti-Hbc isolés, et même 10 % d'entre elles avaient des ac-anti-Hbs. Donc au moins les trois quarts de ces personnes avaient déjà croisé le VHB. Ils ont alors aussi testé un groupe-contrôle de 190 participants atteints d'hépatite chronique non B, tous Ag-Hbs négatifs, mais porteurs soit d'ac-anti-Hbs (86 cas), soit d'ac-anti-Hbc (86 cas), soit des deux (18 cas) et n'ayant pas d'hépatocarcinome.

L'ADN viral de l'hépatite B a pu être détecté positif chez 63 % des personnes atteintes d'hépatocarcinome, mais aussi chez 32 % des personnes du groupe-contrôle ayant simplement une hépatite chronique. Chez ces dernières, les hépatites B latentes semblaient associées à l'hépatite C, mais pas chez les personnes atteintes de cancer.

Cette étude a permis de démontrer que, même avec une charge virale VHB inférieure à 10 000 copies/ml, sans Ag-Hbs et donc avec une hépatite B considérée comme latente (mais aussi comme guérie pour d'autres médecins peu avertis), l'activité pro-oncogène et le risque de cancer sont réels. Mais de plus, elle a aussi permis de démontrer que les ac-anti-Hbc isolés, associés majoritairement à une hépatite C chronique active, étaient liés à une accélération de la fibrose et une survenue plus rapide de la cirrhose. Aucune mutation spécifique du VHB n'a pu a priori être associée aux cas d'hépatites B latentes.

Cette recherche brillante n'est pourtant pas la première sur le sujet puisque l'INSERM, dans sa newsletter «Bases de connaissances INSERM sur les hépatites virales» d'avril 2004, réfléchit au dépistage systématique de ces hépatites B latentes chez toutes les personnes atteintes de n'importe quelle maladie hépatique chronique ou de cirrhose du foie, afin de pouvoir prévenir la survenue d'une cirrhose accélérée ou d'un cancer, comme l'ont suggéré les plus éminents spécialistes italiens.

## Epidémiologie des hépatites B latentes

Les études évoquées ci-dessous ne sont pour la plupart que de petites études incluant rarement plus de 100 participants, même si elles ont été publiées dans la littérature scientifique internationale ou présentées lors de congrès de médecine. Nous avons examiné environ vingt-cinq études sur les hépatites B latentes dans différents types de services hospitaliers.

**Hépatite fulminante et greffe** : les premières études ont eu lieu dans les centres de transplantation, comme celui de la Nouvelle-Orléans aux USA, sur des personnes en hépatite fulminante non-B ou après une greffe du foie. Dans ce contexte, environ un tiers des participants à cette petite étude étaient porteurs d'hépatites B latentes.

**Cancer** : chez les personnes négatives au VHB, au Japon et en Italie, atteints d'un cancer du foie, on retrouve de 40 à 60 % de porteurs d'hépatites B latentes, et en étudiant ceux qui sont porteurs de l'ac-anti-Hbc isolé, alors on trouve jusqu'à 80 % de porteurs d'hépatite B latente. L'ac-anti-Hbc isolé a alors été suggéré comme pouvant être, à lui seul, un bon marqueur d'hépatite B latente.

**Hémodialyse** : dans les services de dialyse rénale, les taux sont plus faibles, aux environs de 20 à 30 % de porteurs d'hépatites B latentes.





**Hépatite C** : les études mentionnées précédemment indiquent une forte association entre une hépatite C chronique et l'ac-anti-Hbc isolé, et donc aussi avec un nombre accru d'hépatites B latentes. Ce nombre atteint 20 à 30 % d'hépatites B latentes et peut aller jusqu'à 40 à 50 % chez les usagers de drogue par injection. Par ailleurs, il a été vérifié plusieurs fois que l'hépatite B latente en co-infection du VHC accélérerait la survenue de la cirrhose du foie.

**Dons du sang** : en Chine et en Inde, des pays particulièrement touchés par l'hépatite B, 10 % des donneurs de sang sont atteints d'hépatite B latente. Si par contre, on sélectionne les porteurs d'ac-anti-Hbc isolé, que ce soit en Italie ou au Japon, on arrive à environ 35 % d'hépatites B latentes. Et une étude espagnole arrive même, dans ce cas, à 64 % d'hépatites B latentes.

## Co-infection VIH-VHB

Vu que la situation d'ac-anti-Hbc isolé est la plus fréquente chez les personnes immunodéprimées, plusieurs études de recherche sur les hépatites B latentes chez les séropositifs VIH ont alors été lancées. Précisons qu'il y a une grande différence entre les Etats-Unis où l'ac-anti-Hbc isolé chez les séropositif/ES VIH ne représente que 15 % des cas, et l'Europe où il représenterait 40 à 80 % des cas. Cette différence serait due aux différentes répartitions de génotypes : aux USA, majoritairement le génotype\* A, en Europe, majoritairement le génotype D méditerranéen, particulièrement sensible aux mutations diverses.

Tout d'abord, de manière peu surprenante, les études américaines ne retrouvent que 3 à 10 % de co-infection VIH-hépatites B latentes. Par contre, en France, le docteur Piroth de l'hôpital de Dijon, initiateur dès 1999 de la première enquête hospitalière de prévalence des co-infections VIH-VHC en France, ouvre une étude sur les co-infections VIH-hépatites B latentes en 2002. Il trouve parmi ses patients VIH 16 % de porteurs de l'ac-anti-Hbc isolé, soit 37 personnes. Et parmi ces 37 personnes, 13 sont effectivement porteuses d'hépatites B latentes sans Ag-Hbs détectable, soit 35 % d'hépatite B latente parmi les ac-anti-Hbc isolé, ou encore 6 % parmi tous ses patients VIH.

Seul ennui, ces études ont toutes été focalisées sur les porteurs d'ac-anti-Hbc isolé. Or des chercheurs ont démontré que chez les séropositifs, même avec des ac-anti-Hbs positifs, mais en faible quantité, il est possible d'avoir une répllication du VHB et donc une hépatite B latente.

La première étude qui a réellement pris en compte aussi bien les porteurs d'ac-anti-Hbc que d'ac-anti-Hbs isolé ou combinés afin de chercher à détecter le VHB chez des séropositifs VIH a été initiée par le D<sup>r</sup> Santos, à Rio de Janeiro au Brésil. Il publie que si 16 % des porteurs d'ac-anti-Hbc isolé sont porteurs d'une hépatite B latente, par contre, chez les porteurs d'ac-anti-Hbs, censés être guéris, il a trouvé aussi 20 % d'hépatites B latentes.

C'est en 2004 que l'étude de la cohorte suisse VIH, composée à 80 % d'usagers de drogues par injection, apporte les chiffres les plus alarmants en dépistant le VHB chez les séropositifs VIH, porteurs d'ac-anti-Hbc et/ou d'ac-anti-Hbs. 70 % des porteurs d'Ac-anti-Hbc isolé étaient déjà co-infectés VIH-VHC. Ils constatent que 51 des 57 personnes de cette étude sont porteuses d'hépatites B latentes, soit 90 %. On peut conclure qu'en Suisse, la recherche d'hépatite B latente pourrait tripler la prévalence de co-infection VIH-VHB et décupler les tri-infections VIH-VHB-VHC, parmi les séropositifs au VIH.

La France n'est pas très loin de Zurich, pourtant cette étude a fait bondir bon nombre d'hépatologues ne croyant pas ces chiffres possibles. Ont-ils pensé à notre réaction ? Et que vont-ils nous répondre quand nous allons leur demander de nous prescrire un test de recherche ultrasensible de l'ADN du VHB ? Se rappellent-ils que pour les co-infectés VIH-VHC, ils nous l'ont déjà joué : «l'hépatite c'est pas grave, on verra plus tard !», avant de nous dépister une cirrhose du foie.

## Qui est à risque ?

Nous venons de détailler grâce aux études précédentes les différents contextes et facteurs de risque de forte prévalence d'hépatite B latente. Il s'agit donc tout d'abord de personnes n'ayant pas d'Ag-Hbs, mais aussi :

Génotype : ensemble du matériel génétique porté par un individu. Correspond aussi au matériel génétique d'un virus comme le VHB. Lorsque des mutations se produisent au niveau du génotype, elles peuvent induire des résistances à certains antiviraux. Des tests génotypiques permettent alors de les mettre en évidence et deviennent une aide à la décision thérapeutique.

Parentéral : qui s'effectue par une voie autre que la voie digestive.

- des séropositifs VIH se rappelant avoir fait une hépatite B aiguë ayant été diagnostiquée comme guérie par la suite ;
- les co-infectés VIH-VHC, du fait de la forte corrélation entre hépatite B latente et le VHC ;
- les séropositifs VIH n'ayant comme seuls marqueurs d'une exposition au VHB que les ac-anti-Hbc et/ou ac-anti-Hbs, surtout isolés ;
- les usagers de drogues, les hémophiles et transfusés, puisque le risque parentéral\* est le plus fort risque de transmission.

Le diagnostic de cette éventuelle hépatite B latente est d'autant plus pertinent qu'un changement de traitement antirétroviral VIH est envisagé, ou que vous êtes dans une période d'élévation notoire et rapide des CD4, et ce afin d'éviter des surprises de réactivation. Mais aussi si vous êtes déjà en cirrhose, à cause d'une autre hépatite alcoolique ou virale, et notamment l'hépatite C. Il faudrait alors, en cas de diagnostic positif, mettre en place ou renforcer la surveillance de survenue d'une tumeur (échographie abdominale et taux d'alpha-foetoprotéine tous les 3 mois, scanner et IRM en cas de doute), et en cas de besoin de traitement anticancéreux, éviter les immunosuppresseurs, si c'est possible. Pour cela la seule solution est de faire les dépistages régulièrement afin de détecter des tumeurs les plus petites possibles, plus faciles à traiter.

Pour résumer, voici la recommandation pour les usagers ou ex-usagers de drogues par injection, les transfusés et hémophiles, les co-infectés VIH-VHC, ayant fait dans le passé une hépatite B «guérie», dont il reste comme seuls marqueurs les ac-anti-Hbc et/ou ac-anti-Hbs, surtout isolé, et d'autant plus si nous sommes en cirrhose ou à la veille d'un changement de traitement VIH : demander absolument à votre médecin traitant le VIH et/ou l'hépatite de prescrire une recherche du VHB par PCR ultrasensible, ayant un seuil de détection inférieur à 1 000 copies/ml, que nous détaillons dans le chapitre suivant.

## Pourquoi et comment se faire dépister ?

Sur 150 000 personnes séropositives au VIH en France, on peut estimer qu'il s'agit d'au moins 20 000 malades pour qui ce test pourrait, d'un seul coup, donner sens et expliquer plusieurs événements immunitaires ou sérologiques passés. Toutefois, pour la majorité de ces personnes, cette découverte n'aura que peu d'incidence sur le présent, mais pourrait être utile afin d'améliorer la prise en charge et minimiser par la suite les risques de réactivation de cette hépatite B latente et pouvoir prévenir un risque accru de cancer du foie.

Tout d'abord chaque fois qu'on réalise dans un laboratoire un test de charge virale quantitatif ou une recherche qualitative du virus, quel qu'il soit, la sensibilité de détection et les références commerciales de ce test ou le type de technique employée doivent impérativement être explicitement détaillés sur la feuille de résultats, chose qui est encore négligée dans certains laboratoires hospitaliers, et pas les moins connus. De la même façon, votre médecin doit détailler précisément sur son ordonnance une échelle de sensibilité du test prescrit (inférieur à 1 000 copies/ml).

Pour mesurer une charge virale d'ADN du VHB inférieure à 10 000 copies/ml, il existe différents types de tests commerciaux :

- COBAS amplicor monitor® (Roche), semi-automatisé, de 200 à 200 000 copies/ml,
- Versant® III (Bayer-Chiron), bDNA semi-automatisé, de 2 000 à 100 millions de copies/ml,
- Superquant® (N.G.I.), PCR, de 100 à 5 milliards de copies/ml.
- RT-PCR, (laboratoires privés et hospitaliers) PCR en temps réel.
- Amplicor monitor® (Roche), RT-PCR (Real Time PCR), de 1 000 à 4 millions copies/ml,

La PCR en temps réel, dernière évolution des PCR, permet un gain de temps considérable puisque la lecture d'une charge virale passe de 4 jours à 20 minutes pour le laboratoire. De plus, elle permet une lecture linéaire avec une sensibilité accrue permettant de dépister l'ADN du VHB, avec le même outil, de 20 copies à 20 milliards de copies/ml.

## Le mépris du vocabulaire

Malgré la pression des malades, les hépatologues «old school» utilisent encore des termes péjoratifs, voire méprisants à l'encontre de leurs patients. Par exemple, en cas d'échec thérapeutique à l'interféron, ils préfèrent baptiser les malades de «mauvais répondeurs» ou de «rechuteurs», plutôt que de constater la situation clinique de manière scientifique en parlant simplement d'échappement ou d'échec thérapeutique. Le Professeur Trépo, hépatologue de l'Hôtel-Dieu à Lyon, qui ne garde pas sa langue dans sa poche heureusement, déclare : *«Il n'y a pas de mauvais répondeurs ou de rechuteurs, il n'y a que des malades mal pris en charge !»*. Heureusement que pour se battre à nos côtés, contre les hépatites et le VIH, il y a des médecins et des hépatologues humains, engagés et attentifs.

Dans le domaine des hépatites virales, les chercheurs et les hépatologues en quête de gloire et de star system «comme avec le sida !», utilisent un vocabulaire digne des journalistes à sensation et de leur langage racoleur. Alors qu'ils n'ont toujours pas compris les leçons de base du sida en termes de respect des malades, ils ont donc baptisé ces hépatites B latentes, les hépatites «occultes». Ils n'ont aucun souci de la réaction d'un malade à qui on annonce une telle nouvelle en guise de diagnostic.

## Des recommandations claires

Nous attendons des pouvoirs publics la mise en place très rapide d'une étude de cohorte sur la prévalence et l'incidence des hépatites B latentes chez les immunodéprimés et les malades chroniques en France.

La conférence de consensus européenne sur la co-infection VIH-hépatites\* s'est tenue les 1<sup>er</sup> et 2 mars 2005, à Paris. Nous attendons de cette conférence qu'elle affirme des recommandations claires sur la possibilité d'un dépistage individuel volontaire avec ces dernières techniques, accessibles à tous les malades porteurs d'infections chroniques ayant un potentiel retentissement sur le foie.

De plus, il paraît capital que ces recommandations puissent définir, pour la première fois, des règles plus claires en ce qui concerne notamment le domaine de l'après cirrhose dans la coinfection VIH-hépatites, où les pratiques médicales de prise en charge des décompensations hépatiques sont encore bien différentes d'un service à l'autre.

C'est aussi l'occasion de lancer une alerte ciblée aux CSST\* afin qu'ils se saisissent tous et tout de suite de la prise en charge urgente des problèmes d'hépatites chez les usagers de drogues. Par ailleurs, il faut absolument que les hépatologues leur ouvrent leur porte et daignent aller une après-midi par semaine travailler avec les équipes des CSST. Certains hépatologues n'hésitent pas, par ailleurs, à appeler publiquement ces centres, des «réservoirs à virus». Ce sont eux les hépatologues «occultes», les meilleurs alliés de l'épidémie d'hépatites virales en France. Il va aussi falloir en venir à bout, les dépister, les éduquer et les guérir en urgence, tous ces malades.

Nous ne céderons pas sur ces points, quant à eux très clairs et tout aussi urgents. La visibilité de nos combats n'attendra pas l'arrivée de sensibilités nouvelles plus aptes au dialogue et au travail en réseau, mais devra encore les imposer sur la place publique.

<http://www.wellshealthcare.com/coinfectionecc/index.php>

CSST : centres de soins spécialisés aux toxicomane.

# En 10 ans 2 fois plus de VHB en France

Le CHV est composé de 8 associations : Actions Traitements, Act Up-Paris, Aides, Arcat, Association Française des Hémophiles, Hépatites Info Service/Sida Info Service, Nova Dona, Transhépatite.

## **Précédent de quelques jours la sortie de l'enquête de l'InVS, le Collectif hépatites virales (CHV) a lancé une alerte sur le nombre de personnes touchées par le VHB en France. SOS hépatite a également réagit sur l'aspect social des résultats**

L'enquête nationale de prévalence de l'hépatite B, menée par l'InVS en 2003/2004, a enfin révélé ses résultats. Le constat est glaçant et les résultats alarmants : de 150 000 personnes touchées environ au début des années 1990, on atteint les 300 000 aujourd'hui ! Ces 300 000 personnes sont contaminées par un virus particulièrement transmissible, que l'on sait prévenir mais non guérir, et qui est responsable de cirrhoses et de cancers du foie.

Les personnes les plus touchées sont celles qui sont déjà les plus exposées à un risque de contamination virale : personnes ayant des partenaires sexuels multiples, consommateurs de drogues, personnes incarcérées, personnes d'origine d'Afrique subsaharienne, etc. La tranche générationnelle des 18-29 ans est l'une des tranches d'âge les plus touchées par l'hépatite B (0,93 %) avec celle des 50-59 ans (0,99 %), sans oublier les bénéficiaires de la CMU en situation précaire, toutes classes d'âge confondues (2,06 %).

Ces chiffres sont très inquiétants et pourtant il existe un vaccin efficace. Les associations représentant les personnes malades témoignent régulièrement des conséquences graves que provoque l'hépatite B et demandent que les pouvoirs publics relancent les campagnes de vaccination auprès des personnes exposées. Une conférence de consensus sur la vaccination contre l'hépatite B s'est tenue en septembre 2003, et a confirmé le bénéfice du vaccin chez les personnes les plus exposées. Ces recommandations sur la vaccination anti-VHB ont été re-confirmées lors d'une audition publique d'expertEs en novembre 2004 ([www.anaes.fr](http://www.anaes.fr)). Malgré cela, l'immobilisme, le silence institutionnel persistent, des personnes continuent à se contaminer dans l'indifférence. Le CHV a donc exprimé son extrême inquiétude par voie de communiqué de presse devant cette situation grave pour la France, seul pays européen à être victime d'une telle inertie vis-à-vis de la vaccination contre l'hépatite B. Il est temps que les pouvoirs publics prennent leurs responsabilités et ouvrent les yeux. Car le constat est là, c'est le prix à payer de l'indécision et de l'aveuglement de ces dernières années.

## **Précarité**

De son côté SOS hépatites, pointe l'aspect social des résultats de l'enquête de l'InVS. Les virus des hépatites B et C touchent particulièrement les personnes ayant une situation sociale précaire. Le taux de prévalence serait trois fois plus élevé chez les bénéficiaires de la couverture maladie universelle complémentaire.

Pour l'hépatite C, l'enquête indique que 0,86 % des personnes interrogées présentent des anticorps anti-VHC. Ce résultat s'approche des taux issus d'autres enquêtes. Mais l'apport de l'enquête de l'InVS concernent le profil des personnes touchées.

Ce sont les personnes les plus précarisées économiquement, c'est-à-dire celles qui bénéficient de la CMU qui sont le plus touchées. Elles représentent 2,65 % des participantEs. Cependant cette enquête ne s'adressait qu'aux assuréEs socialEs, et ne permet pas de connaître la situation des personnes qui n'ont pas accès à une couverture sociale, qui sont donc plus précariséEs. Ainsi ces personnes cumulent souvent plusieurs facteurs de risque liés à leur situation sociales mais aussi liés à la transmission du virus. Trop nombreux sont encore celles qui découvrent leur séropositivité au VHB ou au VHC, alors que leur foie est déjà trop abîmé pour que les traitements puissent être efficaces. De plus, 49 % des porteurs chroniques de l'hépatite B ne sont pas dépistés. Or les hépatites virales peuvent souvent rester silencieuses malgré une destruction du foie souvent irréversible.

Les résultats de cette enquête doivent maintenant inciter les pouvoirs publics à réagir rapidement. Car on apprend également que le taux de prévalence des anticorps anti-HBc est estimé à 8,18 %, c'est-à-dire que près de 5 millions de personnes aurait été en contact avec le VHB en France.

## Il y a urgence

Aussi une fois encore avec le CHV, et comme SOS hépatites nous demandons que les moyens souvent promis par les pouvoirs publics soient enfin mis en œuvre :

- la diffusion de campagnes de prévention ciblées en direction des personnes les plus exposées et l'organisation de leur dépistage ;
- une meilleure information du public général et des professionnelLEs de santé ;
- une relance de la vaccination des nourrissonNEs ;
- un rattrapage au cas par cas de la vaccination chez les personnes les plus exposées, dans le cadre d'une consultation médicale ;
- l'organisation de recherches complémentaires auprès des populations précarisées les plus exposées afin d'assurer une surveillance continue et réaliste de l'épidémie en France.

Il nous faut validation, mise à disposition et prise en charge de tous les derniers tests de dépistage plus fiables (VHB et Ag-Hbs)

étude de validation des dépistages salivaires, sanguins à des fins épidémiologiques et éventuellement à des fins diagnostics

VHB difficile à dépister et populations précaires difficile à joindre, il faut donc des outils facilement transportables en direction de ces personnes.

recherche de traitements post exposition, suite à l'AMM du peg interféron/ribavirine sur le VHB

Collectif Hépatites Virales  
C/o Sida Info Service/Hépatites Info Service  
190 boulevard de Charonne  
75020 Paris  
Tel : 01 44 93 16 44  
Fax : 01 44 93 16 00  
Email : [journiac@free.fr](mailto:journiac@free.fr)

SOS hépatites Fédération nationale  
BP 88  
52103 Saint Dizier  
Tel : 03 25 06 12 12  
Web : [www.soshepatites.org](http://www.soshepatites.org)  
Email : [sos.hepatites@wanadoo.fr](mailto:sos.hepatites@wanadoo.fr)

# Brièvement

## Remboursement du New Fill®.

Le 28 février dernier paraissait enfin au journal officiel l'arrêté de remboursement du New Fill® utilisé dans le comblement des lipoatrophies du visage. Le 31 décembre 2004 était déjà paru l'arrêté d'inscription à la nomenclature de la Sécurité Sociale de l'acte d'injection de ce produit.

Ces deux parutions devraient permettre en principe la prise en charge remboursée à 100 % de cinq injections de New Fill®, cette cure est renouvelable au bout d'un an si besoin est. Toute fois certaines dispositions prises par ces arrêtés limitent de fait l'accès au traitement. D'une part, l'acte d'injection est remboursé à environ 60 € par séance (cotation K30) mais d'autre part le Comité des prix de santé n'a pas souhaité fixer le prix de vente du produit mais seulement un tarif de référence à 290 € par kit. C'est sur la base de ces deux prix que vous serez remboursé à 100 % . Dans les fait les médecins pourront vous demander plus que les 60 € par séance et certaines pharmacies de ville vous vendre le produit plus de 290 € par kit. Par ailleurs le produit sera systématiquement disponible sur commande dans les pharmacies de ville mais pas obligatoirement dans les pharmacies hospitalières. Il faut pour cela que le New Fill® fasse partie des produits référencés par l'hôpital, cela prend du temps et dépend du bon vouloir de l'administration. Enfin pour l'instant seul des dermatologues et des chirurgiens plastiques peuvent utiliser et prescrire le New Fill®. Certains médecins qui pratiquaient des injections depuis longtemps ne pourront donc plus le faire.

Act Up travaille avec le TRT-5 afin que le gouvernement prennent les dispositions pour que dans tous les cas l'accès aux cures de New Fill® soient remboursées à 100 %. En attendant nous vous conseillons de négocier avec votre médecin avant de commencer les injections et de demander dans différentes pharmacies avant de commander le produit le prix qu'elles comptent vous le vendre. Le cas échéant vous pourrez changer de pharmacie voire de médecin. Si vous constatez des abus dans le prix de vente du produit, n'hésitez à nous en informer par mail : [traitements@actupparis.org](mailto:traitements@actupparis.org)

Nous reviendrons plus complètement sur le sujet des techniques comblements et sur les produits sur le marché ou en cours d'essai dans un dossier qui paraîtra dans un prochain numéro de Protocoles.

## Au revoir

Le 2 février 2005, le Pr Michel Kazatchkine a été nommé en Conseil des ministres, Ambassadeur en mission chargé de la lutte contre le VIH/sida et les maladies transmissibles. Il remplace à ce poste Mireille Guigaz. Il devrait cesser ses fonctions de Directeur de l'ANRS après le Conseil d'administration de l'agence le 29 juin prochain. Après 7 ans à la direction de l'ANRS, son départ, il s'est distingué par ses efforts de communication et sa permanence de dialogue avec les associations. Depuis sa nomination à la direction de l'ANRS, Michel Kazatchkine a particulièrement œuvré au développement de la recherche sur le sida dans les pays en développement et à l'accès aux traitements dans les pays du Sud. A ce titre, il a présidé le Conseil scientifique du Fonds mondial de lutte contre le sida, le paludisme et la tuberculose depuis sa création en 2002 jusqu'à fin 2004. Nous ne connaissons pas encore son ou sa successeurE.

## Des médecins en action

Certains médecins font appel devant le conseil d'Etat contre la convention Sécu et la «Déclaration de choix du Médecin traitant» au motif de défaut d'information du patient et du médecin, et de non-conformité aux règles du droit. Il existe en effet un net défaut d'information du patient et du médecin, avec présentation partielle voire partielle du dispositif. Il est ainsi demandé aux deux parties de s'engager à respecter les dispositions d'un article du Code de la Sécurité Sociale, qui comporte six alinéas, mais seul le premier de ceux-ci est communiqué au dos du document. L'information fournie au patient et au médecin ne leur permet pas un choix éclairé.

- Le formulaire est présenté comme une simple «déclaration de choix» alors qu'il engage les deux parties, et constitue donc un véritable contrat. Or en droit un

contrat doit être rédigé en un nombre suffisant de copies pour que chacun des signataires bénéficie d'un exemplaire, ce qui n'est pas ici le cas.

Au-delà des arguments juridiques développés dans ce recours en annulation, on ne peut que s'étonner de la précipitation et de l'absence d'information des malades et des médecins sur les responsabilités et les pénalités que met en place ce dispositif, prétendument destiné à renforcer la cohérence de l'accès aux soins dans le système de santé alors qu'il en organise systématiquement le contournement.

## Eclaircissements du SMG

Comme beaucoup de monde, la réforme du choix de son médecin traitant/référent pose problème par les zones d'ombre encore nombreuses. Le syndicat de la médecine générale (SMG) a établi un tableau permettant d'y voir plus clair. De plus, ce syndicat appelle à un mouvement fort des usagers et des professionnelLES de santé afin de faire entendre nos voix pour défendre l'accès aux soins pour touTEs et la persistance d'une Assurance maladie solidaire.

D'après le SMG, la réforme de l'Assurance maladie, qui devient effective, pose à tous les soignants la question du sens de leurs métiers : «où que nous soyons, quoi que nous fassions sur l'itinéraire d'une personne malade, nous sommes concernés». Extraits de leur communication accompagnant le tableau ci-dessous à destination des professionnelLES de santé :

Nous savons que le meilleur moyen de mieux gérer les dépenses de santé, c'est d'agir sur les causes des maladies, par la réduction des pathologies liées aux conditions de vie, de travail et d'environnement.

Nous savons que les malades seront mieux soignés quand la formation initiale et continue sera indépendante de l'industrie pharmaceutique.

Nous savons qu'il est possible de faire de la vraie coordination, des soins de qualité par d'authentiques pratiques de coopération pluri-professionnelle comme cela existe dans les réseaux de santé et par la mise en place d'autres modes de rémunération que le paiement à l'acte.

Nous savons qu'il ne suffit pas de connaître les «bonnes recommandations» pour pouvoir soigner, mais qu'il faut apporter une réponse adaptée à chaque malade.

Nous savons qu'il est possible de sauver l'Assurance maladie solidaire en transformant la politique économique afin d'augmenter les recettes.

C'est possible, on n'impose pas à une population et à des professionnels d'agir contre leur éthique.

Médecin référent, médecin traitant : c'est très différent. Voilà pourquoi nous luttons pour le maintien de l'option «médecin référent» et contre le système «médecin traitant».

Pour contacter le SMG  
52 rue Gallieni,  
92240 Malakoff  
Tél : 01 46 57 85 85  
Fax : 01 46 57 08 60  
E-mail : syndmedgen@free.fr  
Site : <http://smg-pratiques.info>

### Médecin référent, médecin traitant : c'est très différent

	Option « médecin Référent »	Système « médecin traitant »
CIRCUIT	C'est un généraliste Option choisie volontairement par le médecin et le patient	Le peut être un spécialiste. Passage obligatoire, pour être remboursé au même taux qu'avant
AVANCEE d'ARGENT	Vous bénéficiez du tiers payant : vous ne payez chez votre généraliste que le part complémentaire (6 euros) et rien si vous avez une complémentaire qui a passé des accords avec l'Assurance maladie. C'est une aide à l'accès aux soins	Vous êtes obligés de faire l'avance de la totalité de la somme sauf si vous êtes en "CMU" C'est un frein pour l'accès aux soins
DOSSIER MEDICAL	Votre dossier médical est un outil de suivi et de coordination, il reste au médecin Le médecin lui des données adaptées aux spécialistes impliqués et vous-même Le dossier est un outil de suivi et de coordination	Le Dossier médical personnel informatisé (DMP) mis sur un site informatique est obligatoire, comme à tous les médecins, outil de contrôle pour les médecins titulaires de l'Assurance maladie. Le DMP est un outil de contrôle attentatoire aux libertés individuelles
COORDINATION DES SOINS	Le médecin lui le lien avec les autres soignants et non soignants qui sont sur votre parcours de santé, travail de coordination pour lequel l'Assurance maladie lui verse un forfait annuel de 15 euros par patient référent et par an. C'est une reconnaissance du travail de coordination C'est un début de paiement autre qu'à l'acte C'est une incitation à prendre son temps en consultation	Le médecin est en lien avec les autres soignants et non soignants qui sont sur votre parcours de santé. Le forfait annuel par patient est supprimé, un forfait de 40 euros ne lui est versé que pour les patients en Affection Longue Durée. C'est un retour au paiement à l'acte existant C'est une incitation à multiplier les actes
ACCES AUX SPECIALISTES	Le passage par le généraliste est facultatif mais encouragé car c'est lui qui fait le lien entre vous et eux Si le spécialiste est en secteur 1, le tarif est conventionné et vous êtes remboursés sur le taux habituel S'il est en secteur 2 vous payez un dépassement Il y a déjà inégalité d'accès aux soins	Le passage par le « médecin traitant » est obligatoire. Si vous allez directement chez un spécialiste, l'Assurance maladie rembourse moins et même en secteur 1, le spécialiste pourra demander un dépassement d'honoraire. Les délais de MLP en passant par le médecin traitant risquent d'être plus longs qu'en accès direct Il y a aggravation des inégalités d'accès aux soins

**Voilà pourquoi nous luttons pour le maintien de l'option « médecin référent » et contre le système « médecin traitant »**  
**Voilà pourquoi nous appelons les médecins et les patients à ne pas renvoyer les formulaires « médecin traitant ».**

# Actualité des traitements

**Voici une nouvelle rubrique sur l'actualité des traitements (AMN, ATU, passage en ville, interactions). Elle a pour but de vous tenir informé de l'évolution des mises à disposition des traitements VIH, de vous avertir des dernières alertes, de faciliter une étape généralement fastidieuse : le retrait de vos traitements.**

## **AMM européenne pour Kivexa®.**

Le Kivexa® a obtenu le 22/12/04 son AMM européenne. Il combine deux antirétroviraux lamivudine (Epivir®) et abacavir (Ziagen®) et se prend en une prise par jour, sans contrainte relative à la nourriture ou à la boisson. Il est produit par GlaxoSmithKline. Pour le moment Kivexa® n'est disponible en France que par participation à certains essais cliniques. Il devrait être commercialisé au second semestre 2005.

## **AMM européenne pour Truvada®**

Le 21/02/05, Truvada® a obtenu son AMM européenne. Il s'agit d'un inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse, une combinaison d'emtricitabine (Emtriva®) et de ténofovir (Viread®). Il est produit par le laboratoire Gilead.

## **AMM Zérit® LP**

Le Zerit® LP (à libération prolongée) a reçu son AMM en décembre 2002. Cette nouvelle forme de stavudine (Zérit®) permet une prise quotidienne au lieu des deux prises par jour de la stavudine classique. Cependant, le laboratoire Bristol Meyers Squibb ne le commercialisera pas, faute de pouvoir le produire correctement. Il s'agit de problème de galénique pour une production à grande échelle.

## **Emtriva® disponible en ville**

L'inhibiteur nucléosidique et nucléotidique de la transcriptase inverse emtricitabine (Emtriva®) a été inscrit sur la liste des médicaments remboursés et peut désormais être retiré en officine de ville. Disponible en gélule (dosé à 200 mg) et suspension buvable (à 50 mg/ml), ce médicament relève d'une prescription initiale hospitalière annuelle. Il ne doit pas être prescrit avec de la lamivudine (Epivir®). Il est produit par le laboratoire Gilead et a obtenu son AMM le 24/10/03.

## **Fuzéon®, disponible en ville**

L'inhibiteur de fusion, enfuvirtide (Fuzéon®) est désormais disponible en officine de ville. Accessible sous forme de poudre lyophilisée et solvant pour solution injectable (à 90 mg/ml) ce médicament relève d'une prescription initiale hospitalière annuelle. Il est produit par le laboratoire Roche et a obtenu son AMM le 27/05/03.



## Hepséra® disponible en ville

L'antiviral à usage systémique, adéfovir dipivoxil (Hepséra®) est désormais disponible en officine de ville. Il est vendu sous forme de comprimé (dosé à 10 mg) ce médicament relève d'une prescription initiale semestrielle réservée aux spécialistes et services spécialisés en gastroentérologie, hépatologie, médecine interne ou infectiologie. Hepséra® est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints d'hépatite B chronique présentant : une maladie hépatique compensée avec l'évidence d'une réplication virale active, une élévation persistante des taux sériques d'alanine aminotransférases (ALAT), une inflammation hépatique active et une fibrose histologiquement prouvées ou une maladie hépatique décompensée. Il est produit par le laboratoire Gilead Sciences et a obtenu son AMM fin 2003.

## Telzir® disponible en ville

L'inhibiteur de protéase fosamprénavir (Telzir®) a été inscrit sur la liste des médicaments remboursés et peut désormais être retiré en officine de ville. Disponible en comprimé (dosé à 700 mg) et suspension buvable (à 50 mg/ml), ce médicament relève d'une prescription initiale hospitalière annuelle. Il est produit par le laboratoire GlaxoSmithKline et a obtenu son AMM le 12/07/04.

## Trizivir® disponible en ville

La combinaison de 3 inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse abacavir (Ziagen®), lamivudine (Epivir®) et zidovudine (Rétrovir®) (Trizivir®) inscrit sur la liste des médicaments remboursés et pourra être retiré en officine de ville dès avril prochain. Ce médicament relève d'une prescription initiale hospitalière annuelle. Il est produit par le laboratoire GlaxoSmithKline et a obtenu son AMM le 28/12/00.

## Ziagen® disponible en ville

L'inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse abacavir (Ziagen®) est désormais disponible en officine de ville. Accessible sous forme de comprimés (dosé à 300 mg) ou en suspension buvable (à 20 mg/ml) ce médicament relève d'une prescription initiale hospitalière annuelle. Il est produit par le laboratoire GlaxoSmithKline et a obtenu son AMM le 08/07/99.

## Attention aux hépatites médicamenteuses

Des hépatites médicamenteuses ont été rapportées chez des volontaires sains recevant 600 mg par jour de rifampicine en association avec 1 000 mg de saquinavir, boosté par 100 mg de ritonavir, deux fois par jour. La rifampicine ne doit donc pas être utilisée chez des personnes dont le traitement antirétroviral comporte également du saquinavir/ritonavir. Roche en a averti les prescripteurEs en février dernier.

## Vigilance si Videx® associé à Viread®

L'administration concomitante de la didanosine (Videx®) et du tenofovir DF (Viread®) n'est pas recommandée, en particulier chez les personnes présentant une charge virale élevée et un taux de CD4 bas. Cette association identifiée dès 2002, comme préoccupante au plan de la tolérance en raison d'une interaction pouvant entraîner un accroissement des effets secondaires de la didanosine (pancréatite, acidose lactique, etc.) vient d'être identifiée comme problématique au plan de l'efficacité (taux élevé d'échecs virologiques et d'émergence de résistance). Toutefois, si cette association est estimée absolument nécessaire, les personnes devront être attentivement surveillées au plan de l'efficacité et de la tolérance (apparition d'effets indésirables liés à la didanosine).

## Pour plus d'informations

Depuis Mars 2005, l'Afssaps publie sur son site le référentiel national des interactions médicamenteuses [<http://afssaps.sante.fr/htm/10/iam/indiam.htm>]. Ce thesaurus permet aux professionnelLES de santé d'avoir à disposition un guide pharmaco-thérapeutique d'aide à la prescription. Il regroupe les caractéristiques d'une interaction : contre-indication, association déconseillée, précaution d'emploi. Le libellé d'une interaction se décline de la façon suivante : la nature du risque, le niveau de contrainte et la conduite à tenir.

**NUCLEOSIDES**

Traitements	Effets indésirables les plus fréquents	Associations contre-indiquées	Recommandations et commentaires
<b>INHIBITEUR NUCLEOSIDIQUE 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 débiter 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 débiter 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 NUCLEOSIDIQUE DE LA TRANSCRIPTASE INVERSE</b>			
<b>RESCRIPTOR</b> Agouron (delavirdine) 2 comprimés, 3 fois/jour ATU nominative	• Risque d'allergie : éruption cutanée sévère (rash) • Troubles digestifs en début de traitement.	rifampicine, rifabutine, astémizol, cisapride, dihydro-érgotamine, ergotamine, terfénadine, 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, terfénadine, 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 débiter 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 coinfection.

**ANTIPIROTÉASES**

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> MSD (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>TIPRANA VIR</b> Boehringer 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 mars 2005**

# 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 €).

## La pages des idées folles

La pif est le journal interne de l'association. Il a pour but d'améliorer la communication interne, de mettre à nu les militantEs, d'engager des réflexions.

## 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 envoyé environ tous les 10 jours. Pour s'abonner, consultez la page <http://listes.samizdat.net/vws/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.