

Protocoles 43

Le bulletin d'information thérapeutique pour les malades

Édito

Le 15 juin, nous avons rendez-vous avec le Groupe de contact sur la mise en place des ALD au ministère de la Santé. Y participaient des représentants de la DGS, de la CNAM, de la HAS, des syndicats de médecins, des membres du CISS et du TRT-5. A l'occasion de la parution des premières recommandations de la HAS (diabète et hépatite C), l'objet de cette réunion était de voir comment la CNAM envisageait d'utiliser ces recommandations. Nous avons obtenu d'ores et déjà que les formulations globales lors du remplissage du protocole de soin soient retenues. Le protocole est un socle, et non un cadre, c'est-à-dire qu'il pourra être complété autant de fois que nécessaire et révisable suivant les besoins de prise en charge médicale du malade. La CNAM a prévu un plan de communication d'ampleur pour faire connaître ces dispositions. Mais nous sommes inquiets sur la diffusion des informations destinées aux malades. Pendant ce temps, l'accès et le renouvellement du droit au remboursement des soins à 100 % s'est transformé en une course d'obstacles pour les séropositifs. De plus, il faudrait s'assurer que les médecins puissent obtenir les réponses aux questions qu'ils pourraient se poser au moment du remplissage des protocoles ; le portail de la HAS n'est pas encore très clair.

Des guides patients, pathologie par pathologie, devraient être élaborés par la CNAM et la HAS. Les associations ont été vivement invitées à collaborer à leur élaboration, cette demande ayant été faite ensuite hors réunion. La CNAM et la HAS semblent désemparées et ne pas savoir comment s'y prendre pour élaborer ces « guides patients ». Sur la base du travail réalisé par le TRT-5 pour le guide d'aide au remplissage du protocole de soins (voir encart du dernier Protocoles), ils espèrent notre participation active pour leurs futurs fascicules. Lors d'une autre réunion à la CNAM le 8 juin, ses membres nous confiaient même qu'ils l'avaient diffusé très largement en leur sein et que leurs médecins-conseils en appréciaient la qualité.

Il s'agit de ne pas se tromper. Certes, l'information aux médecins doit permettre un meilleur remplissage et donc moins d'erreurs préjudiciables aux malades, mais ce n'est pas pour autant que nous devons permettre au gouvernement — qui a mis en place cette réforme pénalisante — de se sortir grandi de l'enlisement qui est de mise actuellement, à tous les niveaux. Il ne faudrait pas non plus que nous fassions gracieusement le travail à leur place. Ce gouvernement nous méprise et s'attelle, pour combler le déficit de la Sécu, à instaurer des réformes contre-productives provoquant la baisse de la qualité des soins. Le travail nécessaire à l'élaboration de notre guide « VIH et 100% sécurité sociale » a monopolisé l'énergie de nombres de militants, essentiellement membres du TRT-5, se comptant en plusieurs journées de travail et en concertations inter-associatives. Le temps passé à tenter de réparer les imprécisions de nos institutions n'a pas été consacré à d'autres sujets pourtant aussi importants. L'incapacité de l'Administration à assurer son application est une illustration des mauvaises intentions de cette réforme. Nous connaissons la fable du corbeau et du renard, nous ne nous laisserons pas manipuler. Notre travail est de défendre les malades et non de participer à l'amélioration d'une réforme inepte et injuste.

Les prochaines recommandations à paraître porteront sur « l'insuffisance respiratoire » en septembre, puis « les pathologies cardiovasculaires » en décembre ; les recommandations sur le VIH seront les dernières à paraître, à se demander si on ne nous promet pas une carotte afin de mieux nous faire participer. Si ces recommandations ont la même qualité que les premières, il faut malgré tout s'en inquiéter rapidement.

Juillet 2006

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

Directeurs de publication :

Hugues Fischer - Emmanuel Chateau.

Rédactrice en chef :

Claire Vannier
publications@actupparis.org

Ont participé au numéro :

Nicolas Auzeil, Hugues Fischer, Gabriel K Griffin, Maryvonne Molina, Fabrice Pilorge, Mikaël Quilliou, Gérald Sanchez, Gordon Tucker, Claire Vannier.

Icono :

Maya Constantino--Vannier, Catherine Palmer-Kapusta, Claire Vannier.

Imprimerie :

Autographes 2, 10 bis rue bisson, Paris X^{ème}.

Tirage : 14.000 exemplaires

Sommaire

Bases	2
IL2 CO06	3
Et toujours	4
ANRS	6
Once a day	7
Anti intégrase	11
Norvir® réfrigéré	15
Traitements	19
Corevih	20
Co-infection	22
Acide Valproïque	25
Agenda	27
Brèves	28
Tableau	30
Médias	32

Conseils de lecture

Essais, les lieux

Nous avons indiqué pour chaque essai les coordonnées de l'investigateur RICE 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 investigateur RICEs des essais à fournir aux participantEs 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'unE 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 investigateur RICEs. 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

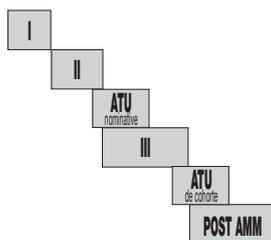
Un essai clinique est une expérience contrôlée au cours de laquelle les volontaires se soumettent à un traitement pour voir s'il produit un effet (efficacité) et s'il est sans danger (tolérance), c'est la phase I. Ensuite viennent les essais permettant d'étudier l'efficacité thérapeutique et les doses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



"Pour participer à cet essai, vous devez avoir reçu et lu la notice d'information patient"

VIHVO

ANRS (RECHER PUBLIQUE)

Impact sur l'observance d'un retour temporaire au pays des migrants d'origine africaine infectés par le VIH et traités par antirétroviraux.

Il s'agit d'une étude de cohorte, multicentrique* (19 centres hospitaliers), prospective, c'est-à-dire mise en place pour décrire les comportements de personnes migrantes à l'occasion de séjours transitoires au pays.

Qui peut participer à cet essai ?

Des personnes originaires d'Afrique Sub-saharienne, qui ont en projet un retour au pays, séropositives, ayant une charge virale inférieure à 200 copies/mL ; un traitement antirétroviral stable (comprenant soit une IP soit un INNTI), dont on ne prévoit pas de changement jusqu'au retour en France. La durée du séjour doit être comprise entre 15 jours et 6 mois au maximum. L'étude concerne 250 personnes, bénéficiant d'une prise en charge par l'assurance maladie.

Quel est l'objectif de l'essai ?

L'idée principalement est de décrire l'évolution de l'observance* aux traitements au cours d'un séjour au pays, observance évaluée à l'aide d'un questionnaire et de dosages pharmacologiques. Mais plusieurs objectifs secondaires sont posés : évaluer les raisons qui peuvent amener des difficultés d'observance, alors que les personnes sont très observantes avant le départ ; suivre la charge virale et le taux de CD4 au retour. A l'aide d'auto-questionnaires et d'entretiens, des informations plus précises permettront de décrire la nature des séjours, les difficultés pratiques (stockage des médicaments, prise à des heures régulières), la prévention possible, les problèmes de santé liés au changement de milieu et de climat, etc.

Comment se déroule l'essai ?

Les inclusions durent 2 ans, le suivi s'effectuera sur 2 mois et demi après le retour du voyage. L'étude prévoit 3 visites .

- Une première visite (V0), avant le départ, pour recevoir les conseils habituels concernant les difficultés éventuelles du séjour, les vaccins recommandés. Un examen clinique et une prise de sang (charge virale, CD4, dosages des antirétroviraux, sérothèque) seront réalisés. Un questionnaire concernant le séjour, le traitement antirétroviral et de prophylaxie, les vaccins liés au voyage prévu.

- Une deuxième visite (V1) dans les 8 jours suivant le retour.

- Une troisième visite (V2) 8 à 12 semaines après le retour.

Au cours des deux dernières visites, un examen clinique et une prise de sang afin de faire un bilan biologique seront effectués. A chaque visite un questionnaire sera à remplir, le premier concernera les jours qui précèdent le retour, l'autre la reprise du quotidien plusieurs semaines après le retour.

L'évaluation se basera sur l'observance aux traitements à l'aide des données d'un auto-questionnaire et des dosages pharmacologiques (concentrations minimales du matin) réalisées avant le voyage (V0), en cours (V1) et au retour (V2).

Notre avis

On connaît mal les difficultés et aussi les conséquences d'un retour transitoire au pays pour les migrants. Avant de partir, ces personnes expriment souvent la crainte du séjour, de voir leur santé mis en danger par le changement de vie, de climat et de société. La difficulté de prendre le traitement peut être due à la nécessité de garder le secret de la séropositivité. Cette étude peut aider au moment du voyage sur plusieurs points : prévoir les changements d'horaires, les difficultés administratives, la sécurité des bagages ; anticiper la prévention des maladies tropicales, les conséquences du changement de zone géographique et climatique (accès à l'eau potable par exemple) ; mieux permettre la réadaptation au sein de la famille, de la société avec ses interdits et ses repères culturels.

Multicentrique : se dit d'un essai qui se déroule sur plusieurs sites, c'est-à-dire dans plusieurs hôpitaux, dans différents services et avec différents investigateurs.

L'observance thérapeutique correspond au strict respect des prescriptions et des recommandations formulées par le médecin prescripteur tout au long d'un traitement et au cours d'un essai. Elle est la clef du succès de la prise en charge thérapeutique. Se dit aussi adhérence ou compliance.

Investigateurs principal :

D^r Sophie Abgrall
Hôpital Avicenne à Bobigny (93)
Tél : 01 48 95 54 21

Permanence d'Act Up :

mardi, mercredi, jeudi, de 9 H
à 13 H au 01 49 29 44 82

VIHVO

Et toujours

Eruption cutanée dont la responsabilité est imputable à un ou plusieurs médicaments.

Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé.

Patchwork 2

Le Dr. Brigitte Milpied-Homs, investigatrice principale de cet essai nous a donné les résultats de la première étude multicentrique portant sur des tests cutanés médicamenteux dans l'exploration des toxidermies* aux antirétroviraux chez les personnes vivant avec le VIH, essai présenté dans Protocoles n°32.

L'essai devait recruter 50 séropositifs présentant des antécédents d'éruptions cutanées, imputables selon le clinicien, aux antirétroviraux prescrits (groupe I). Ce bras devait être comparé à 100 malades traités depuis au moins 6 mois et n'ayant présenté aucun signe d'effet secondaire cutané lié aux médicaments (groupe II). La technique consistait à poser sur le dos du malade un patch de la molécule testée (antirétroviral dilué à 30 %) et un patch placebo de vaseline afin de vérifier si le fait d'avoir déjà eu des antécédents de toxidermie rendait les personnes plus sensibles à de possibles réactions cutanées. Le recrutement a été très difficile ; 37 inclusions dans le groupe I, 47 dans le groupe II, sur 11 sites, sans doute parce qu'un essai financé ni par l'ANRS ni par les laboratoires, ne provoque pas de grande motivation des équipes de recherche. La seconde raison tient à la coordination des différents services : c'est l'infectiologue qui procédait au recrutement, la pharmacie hospitalière se chargeant de préparer le patch sur les conseils et les recommandations du dermatologue. Ajoutez à cela l'AFSSaPS* qui trouvait la démarche de préparation pharmaceutique trop artisanale et on obtient 6 mois de retard pour les premières inclusions.

Quels sont les résultats de cet essai ?

Un quart des participants était des femmes et l'âge moyen était de 45 ans. Dans le groupe I, 22 % des participants ont réagi aux patches, contre 4 % dans le groupe témoin. Il n'y a pas de différence significative dans les 2 groupes que ce soit des personnes asymptomatiques ou celles qui sont déjà avancées dans la maladie (stade sida). L'état d'avancement de la maladie n'a donc pas d'influence sur une possible toxidermie.

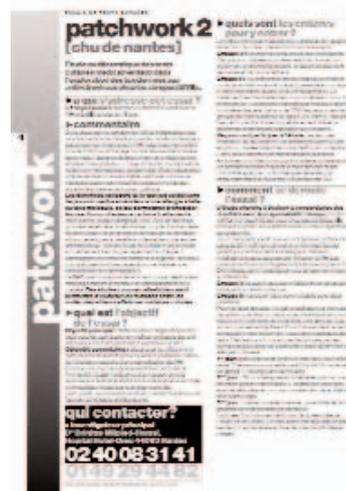
Il n'y a pas eu d'incidence ni de la charge virale, ni du taux de CD4 sur la survenue de toxidermie. D'autres études ont cependant démontré le lien entre la névirapine et la survenue de rash cutané. Les facteurs favorisant cette incidence sont le fait d'être une femme et celui d'avoir un niveau de CD4 supérieur à 350/mm³.

Par ailleurs, les toxidermies développées dans Patchwork 2 sont de types exanthèmes maculo-papuleux, caractérisé par des éruptions cutanées créant des rougeurs. Elles furent sévères, graduées en stade 3 et 4 et sont survenues 20 jours après le début du traitement sur une durée moyenne de 15 jours. Elles ont régressé à l'arrêt du traitement. Les 3 principaux médicaments jugés responsables de toxidermies dans l'essai sont la névirapine (Viramune®), l'abacavir (Ziagen®) et l'efavirenz (Sustiva®).

Seuls les malades ayant déjà été victimes de toxidermies antérieures se sont révélés sensibles aux patches. Les 161 tests pratiqués chez les 47 participants du bras témoin, n'ont démontré aucun développement d'éruption cutanée. Autrement dit, seules les personnes préalablement fragilisées par des problèmes cutanés antérieurs sont susceptibles de récidives.

Les résultats permettent de conclure que ces tests sont utiles en cas de positivité, c'est-à-dire si un patch à la Viramune® se révèle positif, inutile d'en prescrire, il existe un risque de développer une allergie cutanée. A l'inverse, la faiblesse des résultats en terme de réponse, oblige à préciser qu'en l'absence de réaction, on ne peut rien en conclure. La sensibilité du test est donc un peu faible, mais les résultats en cas de réponse positive sont excellents en fiabilité.

Par ailleurs, Patchwork 2 cherchait également à vérifier l'existence de facteurs génétiques prédisposant à des éruptions cutanées. Sur 81 tests génétiques pratiqués,



9 se sont révélés positifs au marqueur B 57-01* : 7 malades dans le groupe I (20,6 %) et 2 malades dans le groupe II (4,3 %). Pour les participants qui ont présenté des toxidermies et qui prenaient de l'abacavir, l'utilisation des patch cutanés a pu démontrer l'imputabilité de cette molécule. Cependant, les deux malades du bras témoin n'avaient jamais reçu cette molécule.

La conclusion de l'essai montre une sensibilité des résultats inférieurs à l'étude Patchwork 1 qui avait pour but de tester la méthode de ces patchs allergisant pour les antirétroviraux mais qui en l'absence de bras témoin avait réduit les possibilités d'interprétation. Les résultats de Patchwork 2 se révèlent variables selon les antirétroviraux. Selon Brigitte Milped-Homsi, les résultats ne sont pas meilleurs car la méthode de patch n'est pas standardisée et reste, par la méthode de dilution de la concentration du médicament, artisanale.

Il est à noter qu'aucun malade n'a déclenché de réaction généralisée suite à la pause de patch (d'une taille moyenne d'un centimètre). La tolérance à la méthode est donc excellente et l'expérience pourrait se développer en cas de doute sur l'allergie à une molécule.

Par ailleurs, les données génétiques étant incluses dans une DNAtèque, il n'est pas impossible de voir émerger dans quelques mois d'autres liens génétiques avec d'autres molécules pour les rashes cutanés ou autres problématiques étudiées.

Dernier élément, le laboratoire GlaxoSmithKline va lancer prochainement un essai international, « Predict 1 », sur la prévention de l'intolérance à l'abacavir. Cet essai va utiliser le même profil que Patchwork 2, à savoir des tests cutanés. Une autre étude internationale est prévue sur les marqueurs génétiques. Nous vous tiendrons informés.

Essai Miconazole Lauriad

Protocoles 27, en 2003, a présenté un essai de phase III mené par la firme française BioAlliance qui s'adressait à une soixantaine de personnes séropositives, avec ou sans traitement antirétroviral, atteintes d'une candidose* oro-pharyngée. L'objectif principal de l'essai était d'évaluer l'activité antifongique du miconazole après 14 jours de traitement sur les lésions orales produites par la candidose. Le miconazole était destiné aux personnes atteintes d'une première candidose qui cherchaient un traitement topique et local. A la différence de la forme précédente du miconazole (un gel à garder en bouche pendant 3 minutes et à appliquer au moins quatre fois par jour), le miconazole Lauriad se présente sous la forme d'un comprimé bioadhésif de 50 mg à appliquer entre la gencive supérieure et la lèvre une seule fois par jour. On attendait de ce mode d'application à plus d'observance de la part des personnes, une prolongation de la libération du médicament, et ainsi une efficacité supérieure aux autres traitements locaux.

Les résultats publiés par BioAlliance montrent que le miconazole Lauriad a une forte efficacité contre la candidose oro-pharyngée : 95 % de réponse clinique (18 patients sur 19) après 14 jours de traitement, avec éradication fongique (culture fongique négative) sur 32 % des patients (6 patients sur 19). Ce succès a été jugé suffisant pour arrêter le recrutement avant la fin. Le miconazole Lauriad peut donc représenter une alternative thérapeutique aux autres médicaments topiques, en raison de son efficacité, mais aussi de la facilité de son application. Par ailleurs, suite à un autre essai phase III, plus récent, ayant montré son efficacité pour le traitement des candidoses chez des personnes atteintes de cancer de la zone ORL, le miconazole Lauriad peut concerner tout malade immunodéprimé souffrant d'une candidose oro-pharyngée.

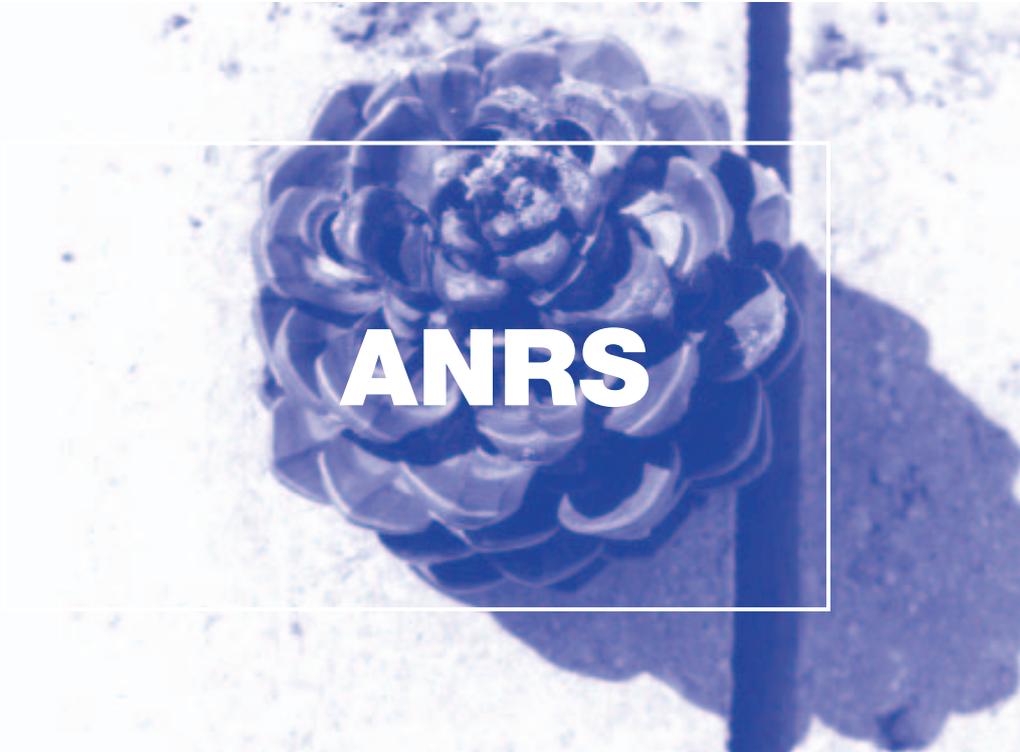
2002/01/03
[bioalliance]

ba 2002/01/03

qui contacter?
01 44 16 01 30

Des réactions d'hypersensibilité à un médicament anti-VIH, l'abacavir, se produisent chez 5% des patients, après deux semaines de médication. Depuis un certain temps on pensait qu'un facteur génétique pourrait être à l'oeuvre. Ceci paraît maintenant certain avec la découverte d'un gène particulier, le gène HLA-B5701, présent chez les personnes sensibles. On ignore encore si ce gène agit seul ou en association avec d'autres restant à découvrir. Quoiqu'il en soit, il est donc, d'ores et déjà, possible, avant de commencer à administrer l'abacavir, de tester les patients pour la présence ou non de HLA-B5701 et, éventuellement, de prescrire un autre antirétroviral.

Affection due à un champignon du groupe Candida (principalement Candida albicans) siégeant au niveau de la bouche, du pharynx, du tube digestif, du vagin, des plis de la peau et des ongles. La candidose est une mycose.



Troubles métaboliques des graisses dues à certains antirétroviraux agissant par des mécanismes différents.

La perte de masse graisseuse ou lipoatrophie affecte particulièrement le visage, les membres supérieurs et inférieurs, les fesses (elle ne doit pas être confondue avec le syndrome de dénutrition ou wasting syndrome).

Bkvr publié dans Protocoles n° 39-40
Apollo publié dans Protocoles N° 41

Pour permettre de s'y retrouver parmi l'ensemble des essais cliniques diligentés par l'ANRS*, voici une revue en détails des études qui vont démarrer, celles qui recrutent et celles dont on connaît les premiers résultats.

A venir

Deux essais débuteront bientôt :

ANRS 131 : essai de phase I/II, de traitement des lymphomes non hodgkiniens associés à l'infection par le VIH, par intensification thérapeutique, à l'aide d'autogreffes de cellules souches périphériques CD34+ sélectionnées ou non, chez des patients en 1^{ère} ou 2^{ème} rémission complète.

ANRS 132 « Smile » : essai randomisé, multicentrique, en simple aveugle, comparant la tolérance et l'efficacité de l'acide polylactique (Newfill®) à celle du gel de polyacrylique (Eutrophill®), injectés en intradermique, dans le traitement de la lipoatrophie* faciale des personnes infectées par le VIH.

Nous reviendrons sur ces deux essais dans le prochain numéro de Protocoles.

A commencé

Les inclusions ont débuté pour 2 essais importants :

ANRS 129 Bkvr* : 8 sur 110 participants attendus.

ANRS 130 Apollo* : 4 sur 220 participants attendus.

A signaler

L'essai ANRS 128, Penta 11 reprend le cours de ses inclusions. Cet essai cherche à évaluer la place des interruptions thérapeutiques programmées dans la prise en charge des enfants infectés par le VIH ayant bien répondu à un traitement antirétroviral. Il est organisé par le Pediatric European Network for Treatment of Aids (PENTA), l'ANRS en est le promoteur pour la France. L'investigateur est Fabrice Monpoux du service de Pédiatrie, Hôpital de l'Archet à Nice. Vous pouvez le joindre par mail : monpoux.f@chu.nice.fr

Actuellement 4 enfants sont inclus en France et 28 au total pour les autres pays (Suisse, Thaïlande, Italie, Espagne, Pays Bas). Nous déplorons le manque de motivation des équipes françaises concernant le recrutement des enfants dans les essais Penta.

Errata

Contrairement à la présentation faite dans Protocoles N°41, l'essai Smart ne fait pas partie des essais menés par l'ANRS. Il s'agit bien d'un essai mené par le CPCRA et le NIAID.

Try
as part of your
combination
HIV therapy...

Juston

... part of your daily routine.
... well-known medications,
... have been combined into
... convenient pill that you take only
... a day. Plus, ... can be taken
... with or without food. Ask your doctor if
... is right for you as part of your
... combination HIV therapy.

TREATMENT FOR EVERYDAY LIVING

pour ou contre ? une prise ou deux ? stop ou encore ?

INDICATION: Juston is for use in combination with other anti-HIV agents to treat HIV infection in adults. Juston contains two medicines: tenofovir disoproxil fumarate, and emtricitabine, combined in one tablet.

- Juston and ... have each been studied separately. Clinical studies with ... and ... are ongoing.
- Since ... and ... are similar medicines, studies using ... support the use of TRUVADA.
- TRUVADA does not cure HIV infection. No studies show the effect of TRUVADA on the clinical progression of HIV.

Used as part of a triple nucleoside regimen, Juston should not be

IMPORTANT SAFETY INFORMATION:

- Lactic acidosis (a buildup of acid in the blood) can be a medical emergency and may need to be treated in the hospital. Call your healthcare provider right away if you have nausea, vomiting, unusual muscle pain, and/or weakness.
- Serious liver problems (hepatotoxicity), with liver enlargement (hepatomegaly) and fat in the liver (steatosis), have been reported.

- Flare-ups of hepatitis B virus (HBV) infection: If you have HIV and HBV, your liver disease may suddenly get worse if you stop taking TRUVADA unless directed by your healthcare provider. Do not stop taking TRUVADA unless directed by your healthcare provider.
- HBV problems: If you have had HBV problems or take off or medicines that can cause kidney problems, your healthcare provider should do regular blood tests to check your kidneys.
- Blood clots: It is not known whether to get in use of Juston, talk to your healthcare provider before taking it.

Changes in body fat have been seen in some people taking anti-HIV medicines. The most common side effects of when taken with other anti-HIV medicines are dizziness, fatigue, nausea, vomiting, headache, abdominal pain, dizziness, fast, and gas. Skin discoloration (spots and freckles) may occur.

Discuss all medicines you take with your healthcare provider and be aware:

- ... should not be used with ...
- Your healthcare provider may need to know you more closely or adjust your therapy if you are taking ...

For more information, please visit www.com or call ...

There is additional information about ... on the next page.

and select option 2.

Ce texte initialement prévu pour Protocoles a été publié aussi dans Action 103, notre lettre bimestrielle du mois de juin.



Où en est-on des nouvelles molécules ? Que valent les nouvelles formulations et combinaisons ? Pour le moment quelques laboratoires se lancent dans la formulation « once-a-day » (une fois par jour), mais est-ce une voie intéressante pour les malades ? Les avis varient au sein même de la commission Traitements et Recherche d'Act Up. Voici les positions de deux vieux routards réunis pour évoquer ce sujet.

Nous considérerons ici qu'un «traitement once-a-day» est une combinaison de plusieurs molécules devant être prises en une fois par jour, au même moment de la journée, défini comme étant le matin, le midi ou le soir, souvent au moment du repas. Un traitement once-a-day est composé le plus souvent d'une antiprotéase boostée associée à une ou plusieurs autres molécules.

Au tout début de l'arrivée des antirétroviraux, les prises étaient espacées de quelques heures, puis les traitements ont pu être pris en 3 fois par jour. La prise en deux fois par jour a vraiment amélioré la vie des malades. Aujourd'hui, alors qu'une bonne vingtaine d'antirétroviraux sont sur le marché, 8 se présentent en une prise quotidienne. Quatre formules existent, qui associent entre 2 et 3 molécules, dont 2 se présentent en une prise quotidienne. Mais la simplification des traitements, concept à la mode, a naturellement des limites. Certains traitements simplifiés se sont avérés moins efficaces que les thérapies classiques. Et l'oubli de la seule prise de la journée est probablement plus lourd de conséquences que dans d'autres schémas thérapeutiques à deux ou trois prises quotidiennes. Enfin, leur efficacité sur le long terme reste à évaluer... L'objectif donc, c'est l'efficacité pour la survie avant tout, le confort ne vient qu'après.

Entretien

Hugues : rien ne prouve que de réduire le nombre de prises par jour peut améliorer l'observance. Bien sûr quand on doit prendre ses traitements 5, 6, 7 fois par jour, le respect des prescriptions ne peut pas être garanti. Ce qui est vrai et prouvé, notamment par les résultats d'études cliniques, c'est que réduire le nombre de prises jusqu'à deux fois par jour est intéressant pour l'observance, mais au-delà, c'est à dire passer de deux prises quotidiennes à une, on ne peut pas l'affirmer. Par ailleurs, quand on interroge les gens sur ce qu'ils veulent, on s'aperçoit que ce n'est pas leur première préoccupation.

Gérald : ça, c'est le discours typique de quelqu'un qui n'a pas de problème d'observance. Si on interroge des gens qui en ont, on a d'autres réponses et d'autres attentes. Une fois qu'on a mis de côté le sujet préoccupant des problèmes d'effets secondaires, on en trouve un autre super important aussi, la notion de culpabilité. Le fait de se sentir coupable de ne pas être observant peut réduire les efforts qu'on a fait pour être acteur de la maladie. En 2000, j'avais déjà choisi le Trizivir® (zidovudine,

lamivudine, abacavir) par facilité, pour un argument lié à l'observance parce que c'était un seul cachet à prendre. Jusqu'à aujourd'hui, à 2 prises par jour, j'étais observant à 85 à 90 %. Mais j'avais la chance de n'avoir qu'une à trois fois par an, une charge virale détectable. Je dis « la chance » parce qu'avec une observance ultra limite, je n'avais pas trop de pics de charge virale ; ces remontées ne dépassaient pas 500 ou 600 copies. Mais ces derniers temps, depuis 12 à 18 mois, ma charge virale est montée ponctuellement à 5 000 copies, de quoi provoquer des résistances. Il fallait donc résoudre ce problème d'observance. L'idée du once-a-day, ce n'est pas une règle, on n'en est encore qu'à la phase pilote, c'est une sorte de pari ; tenter de répondre à des personnes pour qui ce qui a été essayé jusqu'à ce jour n'est pas idéal. Ce qu'on a mis en place peut être efficace pour les deux tiers, le problème c'est que, sur le moyen ou le long terme, on est peut-être en train de fragiliser la pression sur le virus, même si à court terme c'est efficace. Dernier truc, les concentrations en principe actif des once-a-day sont telles qu'elles peuvent permettre l'éventualité d'un décalage, une souplesse horaire, à 2 ou 3 heures près.

Hugues : pour Gilles Peytavin*, si on prend l'exemple de l'atazanavir (Reyataz®), en cas de surdosage il vaut mieux conserver le Norvir® et diminuer la dose de l'atazanavir plutôt que de supprimer le Norvir®, ça permet d'avoir plus de permissivité. Le problème éventuel du once-a-day se pose aussi de ce point de vue-là. Maintenant, ce n'est pas aussi simple que ça. Tout à l'heure je citais la littérature, mais mon avis c'est que c'est bien qu'on ait des once-a-day parce qu'en terme de mode de vie ça peut aller mieux, mais pour d'autres, ça correspondra moins bien. J'ai le même avis depuis qu'on a des trithérapies ; plus on a de variétés de réponses, plus on satisfait de personnes. Mais il ne faut pas imposer à tout prix des once-a-day à tout le monde. Pour moi, c'est ça l'important : le traitement proposé doit être confortable et correspondre au mode de vie des personnes. Il y a des gens qui ont des horaires de boulot très complexes. Tout le monde n'a pas une vie réglée comme du papier à musique. Le once-a-day pour quelqu'un qui, par exemple, ne dîne pas tous les jours à la même heure, ne conviendra pas. Le once-a-day n'est pas le seul paramètre d'une meilleure observance, même si c'est pourtant intéressant d'en avoir pour adapter le traitement à la personne. Et puis, on peut aussi se retrouver avec des problèmes de toxicité et le rêve qu'on avait peut se transformer en cauchemar. Il faut arriver à faire des traitements qui correspondent à chaque cas individuel et non pas qui soient le même pour tout le monde.

Gérald : tu fais bien d'en parler parce que ce choix du once-a-day, on l'a depuis un an et demi. Avec la cirrhose, il y a un truc intéressant : les profils hépatotoxiques des formulations qu'on a aujourd'hui en once-a-day sont nettement plus favorables. Pour quelqu'un comme moi, qui étais sous Trizivir®, qui n'avais jamais pris d'antiprotéases mais toujours des nucléosidiques, les études semblaient dire que passer vers les antiprotéases pouvait aider le foie. En regardant parmi les combinaisons les moins contraignantes, il y avait les once-a-day. Mais c'était sans compter les effets secondaires. Entre octobre et mi-décembre, j'ai été gravement secoué par plusieurs effets secondaires dont un rash cutané dû à l'atazanavir. Je l'ai donc payé cher ce choix, mais malgré la claque, j'ai tenu et on a fini par trouver la formule qui a permis de me stabiliser : Telzir® boostée par Norvir® avec Truvada®. Ce qui est incroyable, c'est cette histoire d'hépatotoxicité : sous Trizivir®, j'avais les transaminases à 2 fois et demi la normale*. J'ai fait une pause pendant 5 mois et, sans traitement, c'est passé à 2 fois la normale, ça a baissé un peu. Avec le once-a-day, c'est carrément revenu à la normale, c'était donc mieux que de ne rien prendre, on a vu ça sous l'angle hépato. Depuis décembre, je suis sous cette combinaison qui va bien. J'ai une prise le soir et ça va bien le matin. Maintenant, je ne me réveille plus en me disant « qu'est-ce que j'ai oublié », je n'ai plus à me prendre la tête, mon traitement c'est quand la nuit tombe, au moment du repas. C'est à la portée de ce que je peux penser par rapport au traitement, c'est raisonnable. Selon mes épisodes de vie, c'est bien, parce que c'est simple. C'est le rash qui m'a mis dedans, mais il était sans doute dû à la cirrhose. Maintenant, il s'agit de stabiliser tout ça pendant 3 mois avant d'ajouter l'interféron pour calmer aussi la cirrhose.

Pharmacologue à l'hôpital Bichat

C'est-à-dire deux fois et demi la valeur normale haute indiquée obligatoirement par le laboratoire d'analyse médicales.

Une chose encore, il ne faut pas confondre ceux qui ont des problèmes d'observance et ceux qui ont des problèmes d'irrégularité pour aller faire un bilan régulier. Durant la période de mise à l'essai, il est important d'être capable d'aller au labo faire ses analyses.

Hugues : mais c'est pareil pour tout changement de traitement. Le suivi doit être sérieux pour n'importe quel changement de traitement.

Gérald : mais souvent ces personnes qui ont des problèmes d'observance, sont les mêmes que celles qui oublient les examens à faire. Je dis ça comme ça, l'air de rien...

Hugues : pourquoi ? On s'adresse à des gens qui ont des problèmes d'observance ?

Gérald : ben oui ! Un peu, je veux.

Hugues : pour moi, les laboratoires ne s'adressent pas à des gens qui ont des problèmes d'observance. Les labos s'adressent à des médecins qui pourraient penser qu'un traitement en once-a-day va les tranquilliser sur la question de l'observance. Ça change tout.

Gérald : c'est vrai.

Hugues : et en réalité, c'est un excellent argumentaire marketing : les médecins prescrivent ces traitements parce qu'ils pensent qu'ils vont être tranquilles sur la question de l'observance. Et, du coup, ils le prescrivent à tout le monde sans se poser la question de ce que cela va régler. C'est pour ça que j'insistais sur le fait que le traitement doit être adapté aux personnes qui le prennent plutôt que d'être adapté aux inquiétudes des médecins. On voit bien comment les labos font leur communication auprès des médecins. Il suffit de se rendre à un congrès ou aux conférences internationales pour voir le déploiement de moyens des firmes pharmaceutiques. Leur communication est faite pour tranquilliser les médecins, pas leurs patients. Je ne sais plus à quelle conférence on a assisté où on a « bouffé » du once-a-day sur tous les murs et je me rappelle plus particulièrement du stand de BMS où c'était insupportable. Ils ont essayé de fabriquer le grand thème de la conférence avec des gadgets en tout genre.

Gérald : il y a une petite question pratique sur les dosages plasmatiques des once-a-day. Comment fait-on un dosage plasmatique à 24 heures quand la prise a lieu à minuit.

Hugues : pour faire un dosage, ce qui est important, c'est d'être strict sur l'heure de prise, être rigoureux là-dessus. Il faut connaître exactement l'heure de prise pour qu'au moment du dosage le calcul du temps soit exact.

Gérald : ah bon ? Alors j'ai pas à réveiller le labo à minuit, cool pour eux et pour moi !

Voilà le genre de débat qu'on peut croiser dans les couloirs et les réunions d'Act Up et sûrement chez vous aussi. Alors, afin de ne pas paniquer dans ces périodes où l'on teste de nouvelles recettes, ne restez pas seulEs et venez nous raconter vos prises de tête. Nos couloirs sont grands et nos réunions accueillantes.

A retenir

S'il est intéressant de se pencher sur la question des « once-a-day » et l'amélioration de la galénique, il semble plus important d'élargir à des constructions de stratégie négociées ensemble, entre le malade et les différents spécialistes, surtout quand il y a plusieurs pathologies concomitantes...

A blue-tinted photograph of a sandy beach. In the foreground, there are several footprints in the sand, some showing distinct tread patterns. A long, dark shadow of a person is cast across the upper left portion of the image. The overall scene is bright and clear, with the blue tint giving it a serene and somewhat abstract feel.

**Les inhibiteurs
d'intégrase
une piste à suivre**

Jamais deux sans trois

L'intégration du génome viral dans la cellule hôte

Dosages insuffisants, notamment suite à une mauvaise observance du traitement.

Particule virale complète au moment de son émission par la rupture de la membrane de la cellule infectée.

Dans la recherche de nouveaux traitements pour combattre le VIH, l'attention s'est portée en priorité sur les protéines du virus, cibles a priori plus faciles à inhiber. Jusqu'à présent seules deux d'entre elles sont visées par les antirétroviraux. Mais une troisième enzyme est actuellement l'objet de recherches cliniques. De quoi s'agit-il ?

Les protéines du VIH sont des enzymes, qui sont produites par le virus pour assurer un cycle de réplication : la transcriptase inverse, la protéase et l'intégrase*. Le rôle de cette dernière en fait une cible importante et intéressante pour enrayer la réplication du VIH. Identifiée en 1990, les inhibiteurs de cette enzyme n'atteignent un niveau de développement suffisant que maintenant.

Une nouvelle cible : pour quoi faire ?

Avec plus d'une vingtaine d'antirétroviraux disponibles – mais pas toujours accessibles selon les pays – on peut s'interroger sur l'intérêt d'un nouvel anti-VIH. En fait, c'est non seulement intéressant, mais indispensable ! Les traitements qui combinent des antirétroviraux s'attaquant à deux cibles du virus, la transcriptase inverse et la protéase, permettent de contenir la réplication virale. Néanmoins, des résistances aux traitements apparaissent – voire même sont déjà là si le virus transmis est résistant. Si le virus n'est pas parfaitement contrôlé par les antirétroviraux*, des variants seront produits et s'adapteront peu à peu aux traitements et y résisteront. Comme il s'agit souvent de résistances dites croisées, remplacer un des inhibiteurs devenu inactif par un autre dirigé contre la même cible n'est pas toujours efficace (le virus devient souvent résistant à plusieurs molécules d'une même classe d'antirétroviraux). A terme, du fait de ces résistances, certaines personnes vivant avec le VIH se retrouvent dans une situation où il n'y a plus de combinaisons possibles pour un traitement efficace. Or il faut des associations, car, sur le long terme, une monothérapie entraînera fatalement l'émergence de résistance. C'est là que de nouvelles molécules ciblant autre chose que la transcriptase inverse ou la protéase s'avèrent indispensables.

Les effets secondaires des traitements actuels peuvent aussi être à la source d'un rejet, temporaire ou durable, ou d'une lassitude quant à la prise systématique des traitements – toujours au risque de favoriser l'émergence de résistances. Là encore, la mise à disposition de nouvelles classes thérapeutiques s'avère indispensable.

Quoi de neuf docteur ?

Alors que l'on connaît de mieux en mieux les mécanismes d'entrée du VIH, de sa réplication dans la cellule hôte et de production de nouveaux virions*, il faut bien constater que les molécules disponibles ou candidates pour bloquer autre chose

que la transcriptase inverse et la protéase ne sont pas légion pour combattre le VIH. A l'heure actuelle, un seul inhibiteur de l'entrée du virus dans la cellule est disponible, l'enfuvirtide (le T20 ou Fuzéon®). De par sa nature protéique, le T20 doit être injecté par voie sous-cutanée. Par voie orale, il risque d'être dégradé avant de passer dans le sang, contrairement aux autres antirétroviraux qui sont des petites molécules qui, bien absorbées par le tube digestif, peuvent se distribuer dans l'organisme et dans le sang. Ce mode contraignant d'administration – deux fois par jour qui plus est – n'en fait pas le remède idéal, malgré sa bonne activité démontrée.

Parmi les nouvelles pistes en recherche clinique, il y a d'un côté les anti-CCR5, qui visent un co-récepteur du VIH présent et indispensable à la surface de la cellule pour y pénétrer* mais qui connaissent des hauts et des bas et, de l'autre, les inhibiteurs d'intégrase.

L'intégrase et le génome du VIH

L'intégrase permet la pénétration de l'ADN proviral dans le génome de la cellule infectée. Les cellules humaines contiennent l'information génétique dans leurs chromosomes sous forme d'ADN (acide désoxyribonucléique). Pendant l'étape dite de transcription, cet ADN est converti par des enzymes spécialisées en ARN (acide ribonucléique) ; l'ARN servira, entre autres, de messenger pour produire les protéines (étape de traduction). La séquence de transformation du génome humain en protéines est donc ADN ARN protéine.

Dans les particules virales qui circulent dans le sang (virions), l'information génétique du VIH est présente sous forme d'ARN. Pour se reproduire, le VIH doit utiliser une cellule hôte qui assurera la réplication de son information génétique. Certains virus à génome de type ARN se répliquent en multipliant cet ARN et en le traduisant directement en protéines pour former de nouveaux virions (virus de l'hépatite C et de la grippe, par exemple). Par contre, en tant que rétrovirus, le VIH possède aussi dans ses virions une enzyme qui va convertir son long morceau d'ARN génomique en ADN : la transcriptase inverse. Cet événement se produit lorsque le virus est entré dans la cellule hôte. La transcriptase inverse convertit l'ARN en ADN proviral. A l'état libre dans la cellule, l'ADN proviral n'est pas susceptible d'être répliqué. Mais, dans chaque virion, il y a aussi entre 40 et 100 copies d'intégrase. Comme pour toute enzyme, une copie d'intégrase peut servir plusieurs fois et donc la cellule hôte, sous l'attaque de multiples virions, se trouve efficacement équipée par une machinerie capable de fusionner le génome viral dans son propre génome. Le génome viral inséré en un bloc par l'intégrase constitue alors la source de nouveaux gènes dans la cellule infectée : ceux-ci peuvent produire, grâce à la machinerie cellulaire cette fois, des ARNs qui donneront de nouvelles copies du génome viral et des messagers pour produire les protéines virales (les trois enzymes du VIH, celles pour l'enveloppe du virion, etc.). Tout est en place pour assembler et produire de nouveaux virions. Au passage, le virus s'est durablement implanté dans la cellule.

De l'enzyme à l'inhibiteur : un long parcours

Alors que l'intégrase a été identifiée en 1990 et qu'un test fonctionnel pour évaluer des inhibiteurs a été disponible dès 1991, les premiers inhibiteurs dignes de ce nom ne sont apparus qu'en 1999. La littérature foisonne cependant de pistes d'inhibiteurs d'intégrase. De nombreux ont été abandonnés, soit parce qu'ils ne bloquaient finalement pas la réplication virale, soit parce qu'ils s'avéraient sélectifs de l'intégrase, ou bien parce qu'ils détruisaient les cellules (infectées ou non). Le déclic s'est produit avec l'identification en 1999 des inhibiteurs présentant un motif chimique appelé b-dicéto-acide. Il a fallu ensuite les optimiser, ce qui a pris de nombreuses années, mais a finalement abouti à une seconde génération d'inhibiteurs puissants capables de bloquer la réaction dite de transfert de brin. Ce type d'inhibiteurs est appelé INSTI (pour integrase strand transfer inhibitor en anglais). Ils sont plus prometteurs que les inhibiteurs du clivage 3' de l'ADN proviral ou INBI (pour integrase binding inhibitor en anglais) – ce qui n'empêche pas certains INSTI d'inhiber aussi cette étape, quoique plus modestement.

L'analyse fine de l'inhibition moléculaire de l'intégrase avec les molécules phares actuelles suggère que l'on pourra identifier des inhibiteurs affectant l'enzyme selon divers mécanismes. Par exemple, les dérivés b-dicéto-acides bloqueraient le transfert de brins d'ADN en figeant le complexe nécessaire à cette réaction. Il ne s'agit pas d'une 'simple' compétition sur un site pour empêcher l'ADN d'accéder à l'enzyme. Si différents mécanismes d'inhibition sont trouvés, ceci permettra vraisemblablement l'émergence de différentes classes d'inhibiteurs d'intégrase et pourrait éviter d'avoir des résistances croisées entre ces inhibiteurs. Si tel est le cas, cela augmentera l'arsenal antirétroviral pour les personnes en échappement thérapeutique.

Inhibiteurs d'intégrase en clinique

Il n'y en a que deux à ce jour, ce sont des INSTI, des inhibiteurs de transfert de brin : le produit MK-0518 du groupe américain Merck et le produit JTK-303 du groupe japonais JT Inc (Japan Tobacco), appelé aussi GS-9137 (GS parce que les essais sont conduits par la compagnie Gilead Sciences).

Si les essais de phase II suggèrent une bonne tolérance à ces produits, il faut se rappeler du peu de recul pour leur utilisation et la vigilance est de mise pour d'éventuels effets secondaires péjoratifs à long terme.

Le produit GS-9137 permet une diminution appréciable de la charge virale en monothérapie courte (10 jours) chez des personnes naïves de traitement ou non. Il est en phase II actuellement. L'inhibiteur MK-0518 est actif sur des souches de VIH multi-résistantes aux autres classes d'antirétroviraux. Il permet aussi une diminution de la charge virale en monothérapie courte (10 jours) chez des personnes en échec thérapeutique. Le produit est entré en phase III (voir Protocoles 41 / étude multicentrique de phase III, randomisée, en double insu, versus placebo, évaluant la tolérance et l'activité antirétrovirale du MK-0518 en association à un traitement optimisé contre traitement antirétroviral optimisé seul, chez des personnes infectées par le VIH en situation d'échec thérapeutique). Le recrutement est clos en France pour cet essai. D'autres essais sont prévus fin 2006, chez des malades moins avancés et en pédiatrie.

Pour en savoir plus

Un article un peu ardu a également été rédigé pour ce dossier. Il précise de façon technique, l'action de l'intégrase. Il est consultable en ligne sur notre site : www.actupparis.org

A retenir

En cas d'échec thérapeutique, disposer de nouvelles classes d'antirétroviraux au mécanisme innovant est indispensable. Après de longues années de recherche et d'optimisation des formules chimiques, les premiers inhibiteurs d'intégrase sont arrivés en clinique. A l'heure actuelle, deux inhibiteurs puissants (JTK-303/GS-9137 et MK-0518) sont évalués en phase II et III.

Norvir®

l'été sera chaud





Il fait chaud le Norvir® doit sortir du frigo

De l'anglais melt-extrusion. Technologie de formulation de médicament où le principe actif est dissous dans un polymère sans solvant. La «pâte» obtenue est extrudée sous diverses formes.

Le laboratoire Abbott est sur le point d'obtenir une autorisation de mise sur le marché pour une nouvelle formulation du Kaletra® qui pourront être conservé à température ambiante, le Kalétra® Meltrex* mais rien n'est réellement prévu pour le Norvir®. Pire, nous avons le sentiments que les dirigeants d'Abbott retardent la distribution de la forme non réfrigérée du Norvir®.

La galénique du Kaletra® (lopinavir et ritonavir) couramment utilisée aujourd'hui doit être réfrigérée, il en va de même pour les gélules de Norvir® (ritonavir) également fabriquées par Abbott. Le Norvir® est pris majoritairement pour booster une antiprotéase associée dans le traitement antirétroviral. Dans le Kaletra®, le ritonavir est déjà intégré au produit en combinaison avec le lopinavir (à raison de 50 mg par composé).

La fonte des gélules

Les gélules du Norvir® (et aussi celles du Kaletra®) peuvent se conserver en dehors d'un réfrigérateur en dessous de 25°C pendant un mois. Au-delà de 25°C, avec la chaleur, l'enveloppe des gélules fondent, collent entre elles et deviennent inutilisables. En cas de forte chaleur, les gélules peuvent être conservées temporairement dans un sac isotherme (au cours d'un voyage en voiture par exemple). Mais le stockage de Norvir® devient impossible dès lors qu'il fait plus de 25°C et qu'on n'a pas de frigo à disposition pour l'y entreposer. Ces températures sont fréquemment dépassées dans les immeubles des régions tempérées (à Paris par exemple) au cours de l'été. Dans des régions plus chaudes, le seuil de chaleur est souvent largement dépassé. Pour de nombreux séropositifs à faible revenu qui n'ont pas les moyens d'avoir un frigo (sans logement, sans accès à l'électricité, sans revenu pour payer les factures, etc), tous les traitements avec une antiprotéase boostée sortent de l'arsenal thérapeutique disponible. Et dans le cas où une résistance virale aux inhibiteurs non nucléosidiques (Viramune® ou Sustiva®) est présente, les possibilités de traitement puissant et efficace sont réduites comme une peau de chagrin. De plus, pour ceux qui vivent en cohabitation soit avec leurs parents soit avec des colocataires envers qui, en raison des risques de rejet, ils veulent garder le secret de leur séropositivité, il n'est pas possible de placer le produit antirétroviral dans le frigo du logement.

Chez les personnes vivant avec le VIH qui suivent un traitement avec du Norvir®, le stock de produit prend une place très importante dans le réfrigérateur (4 grosses boîtes au début d'une prescription). Lorsque le frigo tombe en panne et la température ambiante est élevée, il faut trouver une personne de confiance pour déménager temporairement ce stock important de gélules. Par ailleurs, c'est un souci au cours des déplacements dans des pays chauds, ce qui peut nécessiter,

quand c'est possible, de modifier ou bien d'arrêter le traitement antirétroviral. La solution du Norvir® en sirop, qui n'a pas besoin de réfrigération, peut être utilisée temporairement (lors d'un déplacement d'un week end). Mais le goût infect du sirop n'est propice ni à l'observance sur le long cours ni à la qualité de vie. Certains africains ont adopté des solutions de fortune en saupoudrant avec du manioc les gélules de Norvir® pour éviter qu'elles ne collent, mais nous ne savons pas dans quelle mesure c'est une réussite, et Abbott ne fait rien pour en préciser et valider les pratiques.

Le Kaletra® et après ?

La nouvelle formule sèche de Kaletra® est une réponse partielle au problème d'accès lié à la réfrigération du produit. Elle se présente sous forme de cachets insécables et difficilement écrasables et, réduite en poudre, elle a très mauvais goût. Abbott espère, avec le Kaletra® forme sèche, capter les séropositifs sous traitement confrontés à ces problèmes. Mais malgré ses nouvelles qualités de conservation, le Kaletra® forme sèche, comme toute autre molécule jusqu'à nouvel ordre, ne peut constituer le traitement qui convient à chacun. Comme pour toutes les molécules actuelles, certains séropositifs peuvent être intolérants au Kaletra® et plus particulièrement au lopinavir. D'autres ont dès à présent un virus qui résiste au lopinavir (soit par contamination par un virus résistant, soit parce qu'ils ont été en échec au Kaletra®, etc.). Cependant, Kaletra® n'est pas l'antiprotéase la mieux adaptée pour ceux qui ont des problèmes d'observance et qui ne peuvent pas respecter deux prises quotidiennes d'antirétroviraux*. Enfin, pour les séropositifs qui prennent un traitement de sauvetage, le risque d'échec virologique au Kaletra® n'est pas négligeable, du fait des mutations dues aux autres lignes de traitement. Les responsables du laboratoire devraient saisir cette « chance » d'offrir la plus large alternative thérapeutique possible à ceux qui échouent face à l'un de leurs produits, grâce à un autre produit. Hélas, au lieu d'exemplarité, les dirigeants d'Abbott persistent à dénier les carences* du Kaletra®, et continuent de bloquer le développement de la galénique non réfrigérée du Norvir®.

La mauvaise conscience des managers

Le statu quo des dirigeants d'Abbott sur le Norvir® est motivé par de bas calculs de rentabilité peu convaincants. D'une part, le monopole du Norvir® leur permet une rente sur sa prescription comme booster. D'autre part, ils comptent, naïvement, imposer Kaletra® face aux autres antiprotéases, étant donné que les revenus financiers d'un traitement par Kaletra® sont supérieurs au Norvir® à faible dose. Ce choix commercial, au détriment de la santé des séropos, engage les représentants du laboratoire à tenir une communication d'évitement fondée sur le mensonge visant à justifier le retard de la forme sèche du Norvir®. Depuis 2003, ils mènent les malades en bateau. Aujourd'hui, ils prétendent que la forme Meltrex est difficile à stabiliser au-delà de 50 mg de ritonavir (qui, comme par hasard, est la quantité de ritonavir contenue dans un composé de Kaletra®, tandis qu'une gélule de Norvir® contient 100 mg de ritonavir). Mais pourquoi, une fois ce problème identifié n'ont-ils pas choisi de fabriquer les nouveaux composés de Norvir® avec un dosage réduit à 50 mg ?

Les représentants d'Abbott prétendent aussi, sans apporter aucun chiffre pour étayer ce propos, que le Norvir® est peu utilisé comme booster, afin de mettre en doute la valeur des demandes qui leur sont directement adressées. Cette logique comptable fait abstraction de tous les séropositifs qui ont besoin du Norvir® mais qui ne peuvent l'utiliser tant qu'il nécessite d'être réfrigéré. Ainsi, bien que ce ne soit pas recommandé, Reyataz® (atazanavir) est souvent pris sans Norvir®, ce qui augmente les risques de résistances et d'échecs virologiques. Par ailleurs, contrairement à l'argument d'une faible utilisation de Norvir®, il se trouve que les chiffres des prescriptions en France montrent que le Norvir® est de plus en plus utilisé, et que l'importance de cette utilisation est liée à l'augmentation des traitements par antiprotéases autre que Kaletra®. Et plus précisément, on peut constater que le nombre de traitements par Kaletra® diminue sensiblement et que l'utilisation de son premier concurrent, le Reyataz®, augmente tout aussi sensiblement*. On comprend dès lors que tous ces efforts pour laisser le Norvir®

Lire le débat sur les once-a-day page 8.

Une petite étude menée sur 16 personnes vient de montrer que le lopinavir/r (Kalétra®) aurait une moindre pénétration dans les organes génitaux. La charge virale détectable dans le liquide séminal, pouvant être responsable de la transmission de virus résistants au kaletra®.

La rencontre sur le once-a-day montre que le succès commercial de Reyataz® n'est pas uniquement dû aux échecs virologiques par Kaletra® ou bien au choix des malades qui, soit ne peuvent respecter deux prises par jour, soit supportent mieux le Reyataz® avec le Norvir® que le Kaletra®, mais est aussi parfois le fait d'une décision peu réfléchie du médecin prescripteur.

forme sèche en stand by et réserver au Kaletra® l'avantage de le conserver à température ambiante, fait partie d'une stratégie un peu désespérée d'Abbott pour contrecarrer la vive concurrence du Reyataz®.

Par ailleurs, l'augmentation au cours des 12 derniers mois du nombre de prescriptions de traitements contenant du tipranavir (Aptivus®) est un indicateur qui permet une estimation approximative des traitements de sauvetage. Ici encore, le Norvir® est nécessaire en booster. Étant donné que de plus en plus de personnes vivant avec le VIH ont besoin du Norvir®, on peut en déduire que de plus en plus en ont besoin sans y avoir accès. Ce constat devient évident du moment où on l'élargit à l'ensemble des séropositifs dans le monde. On voit donc, que contrairement aux propos émanant du laboratoire, le recours d'une formule sèche du Norvir® est de plus en plus nécessaire afin de résoudre les carences liées à la nécessité de réfrigérer la seule formule aujourd'hui disponible.

Toujours dans la série des mensonges, au cours d'une réunion entre Abbott et les membres du TRT-5 le 16 juin, les représentants du laboratoire ont poussé la mauvaise foie jusqu'à prétendre que si un laboratoire qui fabrique une antiprotéase concurrente le leur avait demandé, ils auraient sorti, comme pour le Kaletra®, des comprimés non réfrigérés combinant le ritonavir avec l'antiprotéase du laboratoire concurrent. Mais un composé de Norvir® forme sèche est plus simple à fabriquer que du Kaletra® Meltrex ou toute autre combinaison sèche entre du ritonavir et une seconde antiprotéase.

Jusqu'ici les études de tolérance du Kaletra® de forme sèche montrent que cette nouvelle galénique n'aggrave pas les effets indésirables du ritonavir. L'accès au Norvir® formule sèche, d'ici moins d'un an, dépend donc uniquement de la volonté des dirigeants d'Abbott. Le plus tôt sera le mieux pour les séropositifs et pour Abbott.

Appel à témoignages

Vous aussi vous avez peut être rencontré des problèmes liés à la réfrigération du Norvir®. N'hésitez pas à nous contacter afin de compléter le dossier que nous avons entamé. Vous pouvez nous joindre par téléphone les lundis, mardis, jeudis et vendredis de 11h à 18h et le mercredi de 11h à 13h au 01 49 29 44 82. Vous pouvez aussi nous envoyer un mail à traitements@actupparis.org

A retenir

Que ce soit au Nord où posséder un réfrigérateur est un réel problème dans bien des situations de précarité ou au Sud où trouver cet appareil est à la portée de peu de personnes, la formule réfrigérée du Norvir® représente pour les malades concernés un obstacle à l'utilisation d'un booster, pourtant nécessaire. Mais les dirigeants d'Abbott considèrent qu'adapter le Norvir® en formule sèche n'est pas une priorité. Seule la parole des malades permettra de changer cette vision mercantile. Nous comptons sur les rencontres internationales à venir pour mobiliser les militants et malades associatifs, l'été sera chaud.

Actualités des traitements

Pravastatines et graisse sous-cutanée

Une équipe australienne a publié les résultats d'une étude pilote sur les effets de la pravastatine* utilisée en cas de problèmes cardiovasculaires et de lipodystrophies chez des hommes séropositifs souffrant d'hypercholestérolémie et prenant des inhibiteurs de protéase. Réalisée sur 33 hommes, l'étude commençait par une évaluation et des conseils nutritionnels à tous les participants, qui ont reçu 40 mg de pravastatine. Les niveaux de cholestérol et les différents paramètres biologiques étaient similaires dans les deux groupes à l'inclusion. À partir de la 4^{ème} semaine les participants étaient dispatchés en deux groupes : pravastatine chaque nuit (groupe I) versus placebo (groupe II). À partir de la 4^{ème} semaine, le groupe I a vu une diminution plus importante des taux de cholestérol par rapport au groupe II, les taux de triglycérides et les autres paramètres cardiovasculaires, lipidiques et glucidiques n'ont pas été modifiés mais la graisse sous cutanée y a augmenté de façon significative. Au vu de ces résultats, l'intérêt de la pravastatine sur le long terme est à valider pour des personnes vivant avec le VIH sous antiprotéase qui ont sans cela plus de risque d'avoir des lipodystrophies.

EmViSu

BMS et Gilead ont déposé une demande d'AMM* à l'Agence américaine du médicament afin de produire une version associée de Emtriva®+Viread®+ Sustiva®. Emtriva® et Viread® existent déjà en une version «once-a-day»* sous l'appellation Truvada®, y associer le Sustiva® permettrait d'en faire une trithérapie en une prise par jour, tout en pouvant être complétée par d'autres molécules. Ce traitement se veut simplifié mais pour qui ?

Aptivus® réussit mieux aux virus résistants

Boehringer Ingelheim a arrêté son essai testant Aptivus® (tipranavir) sur des séropositifs naïfs de traitement pour cause d'inefficacité. Comme la plupart des antiprotéases, le tipranavir est prescrit booster par du ritonavir* (Norvir®), aux doses recommandées de 500 mg de tipranavir associé à 200 mg de ritonavir*. D'autres essais ont donc été mené sur des personnes naïves de traitement, dont celui qui vient de prendre fin. La compétition avec Abbott se pose en toile de fond, à savoir : faire mieux que Kalétra®. Chaque participant a reçu deux fois par jour 500 mg de tipranavir et 100 ou 200 mg de ritonavir. A 48 semaines les résultats Aptivus®/Norvir® étaient aussi bon que ceux de Kalétra®. Le bras à 500 mg/200 mg a montré ses limites par une élévation asymptomatique des enzymes du foie. A 60 semaines, c'est le bras 500 mg/100 mg qui a été arrêté pour cause de moindre succès virologique par rapport à Kalétra®. Il semble que l'indication du tipranavir sur les virus résistant aux autres antiprotéase ne soit pas remise en cause.

Rash sous atazanavir

Une équipe de l'hôpital la Pitié Salpêtrière vient de signaler que 1 % de leurs patients mis sous atazanavir (Reyataz®) avaient souffert de rash cutané. Les rashes sont apparus chez trois malades, en moyenne 11 jours après le début du traitement durant l'été 2004. Cet effet indésirable handicapant, et qui a nécessité l'arrêt du traitement pour l'un des malades, est plus connu comme étant l'apanage de l'abacavir (Ziagen®) ou de la névirapine (Viramune®). En cas de prise d'atazanavir, la surveillance cutanée mérite donc d'être attentive. Comme pour les deux autres molécules citées, une reprise progressive du traitement permet d'en atténuer les effets.

Baraclude®

L'agence européenne du médicament vient d'approuver la mise sur le marché du Baraclude® (entecavir). Ce traitement utilisé contre l'hépatite B chronique en bloquant la réplication du virus est produit par le laboratoire BMS. Il devrait ensuite bientôt être sur le marché en France.

Elisor® ou Vasten®

Autorisation de Mise sur le Marché

Lire à ce sujet l'article page 8.

Lire à ce sujet l'article page 15.

Ces indications sont issues de deux grands essais internationaux Résist-1 et 2 qui l'ont testé sur plus de 1 400 personnes présentant des résistances à plusieurs antiprotéase.

COREVIH : COOrdination
REgionale de lutte contre le
Virus de l'Immunodéficience
Humaine
CISIH : Centres
d'Information et de Soins
de l'Immunodéficience
Humaine

Créé en 1992, le TRT-5
(Traitements et Recherche
Thérapeutique 5) est un collectif
inter-associatif de 8 associations
de lutte contre le sida.

ANRS : agence nationale de
recherche sur le sida et les
hépatites virales.

Rapport plus connu sous le
nom du président du groupe
d'experts : Delfraissy pour les
éditions 2002 et 2004,
Yéni pour l'édition 2006 à
paraître en août prochain.

DRASS : Direction Régionale
des Affaires Sanitaires et
Sociales

Des CISIH au COREVIH

D'ici fin 2006, les COREVIH* remplaceront les actuels CISIH*. Les COREVIH sont des instances de coordination de lutte contre le sida à l'échelle des régions. Ce qui les différencie des CISIH réside dans l'association de ses membres : des acteurs de la recherche et des soins, de la prévention et du dépistage, qu'ils travaillent au sein des hôpitaux ou à l'extérieur, des membres d'associations de malades et d'usagers du système de santé qui représenteront au moins 20 % des membres.

La reconnaissance de notre contre-expertise fait suite au travail réalisé, depuis le début de l'épidémie, par les militants associatifs dans tous les domaines de la lutte contre le sida. Par exemple, plusieurs membres du TRT-5* participent aux groupes de travail de l'ANRS* qui animent la recherche, d'autres collaborent à l'élaboration des recommandations* de prise en charge des personnes infectées par le VIH. Cette participation plus large des associations de malades s'inscrit également dans la mise en place, depuis 2002, de la loi dite du droit des malades. C'est ce qu'on appelle la démocratie sanitaire, qui permet la représentation des malades dans les instances de santé. Désormais, c'est donc au niveau régional, au plus près du terrain, via les COREVIH, que notre contre-expertise permettra de franchir une nouvelle étape dans notre partenariat avec les soignants en vue d'améliorer la prise en charge médicale et sociale des malades.

Nos représentants dans les COREVIH seront désignés par le préfet de région parmi une liste interassociative élaborée entre nous ou, à défaut, établie par les DRASS*. Pour relever les défis posés par les COREVIH, notre mobilisation associative devra être forte et, si possible, coordonnée, afin d'investir au maximum les places qui nous seront offertes. Toutefois, toutes les associations présentes sur le territoire de référence d'un COREVIH n'auront pas obligatoirement un membre pour les y représenter. Les associatifs présents ne doivent pas perdre de vue qu'ils seront inscrits dans un réseau interassociatif, régional et national, qui a pour rôle de soutenir et d'informer, de conseiller et d'appuyer sur tous les enjeux de la lutte. La dimension collective de l'implication de nos représentants dans ces nouvelles instances nous demande : d'apprendre à travailler ensemble et à construire des consensus, de choisir des modalités de travail permettant de définir des priorités et des stratégies collectives, tout en acceptant nos différences.

Principes de base

Pour que cette dynamique fonctionne, nous devons adhérer aux principes suivants, selon lesquels les représentants associatifs participeront aux COREVIH :

- au nom de toutes les personnes séropositives, usagerEs ou non des associations, quels que soient le mode de transmission, l'âge, le sexe, le genre, l'orientation sexuelle, l'origine géographique ;
- en tant que personnes affectées ;
- au nom de toutes les associations, même celles qui ne sont pas représentées.

Les COREVIH vont confronter nos représentants associatifs à la nécessité de travailler sur un pied d'égalité avec de nouveaux partenaires : soignants (hospitaliers ou en ville), chercheurs, travailleurs sociaux, personnel médical intervenant en prison, mais aussi l'Administration de la santé et des responsables politiques. Les syndicats du personnel hospitalier, par exemple, pourront être de très bons partenaires du fait de leur connaissance de l'hôpital et de son fonctionnement (information sur les conséquences de la réforme hospitalière (T2A), des restrictions budgétaires et du personnel, etc.).

De l'influence du VIH sur le VHC

Terme employé pour désigner l'état d'une personne porteuse de plusieurs agents pathogènes. L'évolution de chacune des infections peut s'en trouver profondément modifiée, ainsi que les symptômes cliniques, les choix thérapeutiques et leurs contraintes.

27 à 40 % selon les résultats des essais Apricot et Ribavir.

Il reste encore beaucoup d'interrogations liées à la co-infection* VIH-VHC. Les traitements antiviraux sont plus nombreux dans le domaine du VIH que dans celui des hépatites. En dehors des traitements, il reste à déterminer quels peuvent être les critères permettant de minimiser l'évolution des lésions du foie.

En France aujourd'hui on estime que un séropositif sur trois est co-infecté par le virus de l'hépatite C (VHC). Maladie chronique du foie qui peut conduire au fil des années à la cirrhose voir au cancer, l'hépatite C est devenue la troisième cause de décès des personnes vivant avec le VIH. Malgré le succès récent des traitements anti-VHC comprenant une bithérapie interféron pégylé et ribavirine, les possibilités de guérir l'hépatite C chez les co-infectés VIH restent encore limitées. De plus, l'infection VIH diminue l'efficacité du traitement anti-VHC*. Que nous reste-t-il comme stratégie, en cas d'échec ou d'arrêt de traitement ?

L'étude du Pr. Brau

Une réponse intéressante est apportée par un article paru dans une revue scientifique le Journal of Hepatology de janvier 2006. Elle relate une étude menée par le Pr. Brau au centre médical des vétérans G I, dans le Bronx à New York et à l'université de médecine de Puerto Rico, à San Juan. Dans une cohorte de 656 personnes infectées par le VHC dont la moitié étaient co-infectées par le VIH et sous multithérapie, il s'agissait d'évaluer l'incidence de la charge virale VIH et du taux de CD4, à partir du taux de progression de fibrose par an.

On sait que chez les personnes co-infectées VIH-VHC la fibrose* progresse beaucoup plus vite que chez les personnes mono-infectées. Après un délai de 25 ans, plus de 60 % en moyenne des co-infectés VIH-VHC développent une cirrhose*, comparé à environ 10 % des personnes infectées par le VHC seul. Cette aggravation est en grande partie due à l'immunodépression liée à l'infection VIH. On savait déjà qu'un taux de CD4 inférieur à 200 CD4/mm³ accélère vraiment la progression de l'hépatite C chez les co-infectés. Mais grâce à l'étude du Pr. Brau, on a pu déterminer des seuils plus précis qui permettront de guider une prise en charge et surtout si nécessaire de choisir un traitement antirétroviral mieux adapté. Au départ, contrairement à la plupart des études comparatives entre mono-infectés VHC et co-infectés VIH-VHC, l'équipe du Pr. Brau n'a pas remarqué une différence si grande en termes de taux de progression de fibrose (TPF) entre les deux groupes. Nous indiquerons ces valeurs d'écart en unité de fibrose par an (UFA), selon le score d'Ishak*. Entre mono et co-infectés VIH, l'écart était de 0,008 UFA (0,128-0,136), c'est-à-dire pratiquement pas de différence. C'est donc en affinant les résultats selon les critères suivants que les écarts sont devenus significatifs et riches d'enseignement.

Fibrose : lésion cicatricielle d'un tissu à la suite d'une inflammation chronique. Une fibrose hépatique peut apparaître au cours de l'évolution d'une hépatite (VHB, VHC). Elle peut aboutir, par son extension, à une cirrhose. Son importance s'exprime en 5 stades à l'aide du F du score métavir.

Cirrhose : conséquence d'une maladie du foie, caractérisée par l'altération puis la destruction des cellules hépatiques (hépatocytes) associant un tissu cicatriciel fibreux (fibrose) à des nodules de prolifération. Elle se manifeste par des troubles gastro-intestinaux, parfois un ictère et un état de fatigue. Elle peut être d'origine alcoolique, virale ou liée à une dénutrition.

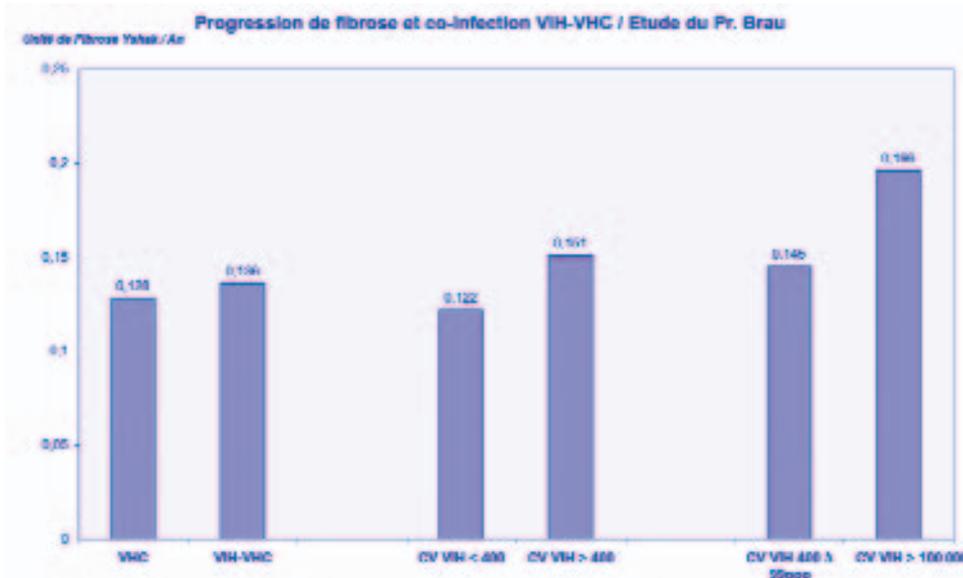
Le score d'Ishak est américain, gradué de 1 à 6 de la fibrose à la cirrhose.

D'après la charge virale VIH

- En cas de charge virale VIH détectable, c'est-à-dire entre le groupe ayant une charge virale VIH inférieure à 400 copies/mL, et ceux ayant une charge virale détectable, l'écart était de 0,029 UFA (0,122-0,151), donc beaucoup plus fort. Une charge virale VIH détectable devient donc un critère isolé suffisant d'aggravation et d'accélération de fibrose.

- En comparant deux groupes ayant une charge virale inférieure et supérieure à 100 000 copies/mL, l'écart est alors de 0,051 UFA (0,145-0,196). Il apparaît clairement qu'un échappement virologique* VIH peut donc avoir des conséquences certaines sur l'aggravation de la fibrose, s'il n'est pas rapidement pris en charge et contrôlé par une nouvelle combinaison antirétrovirale plus puissante.

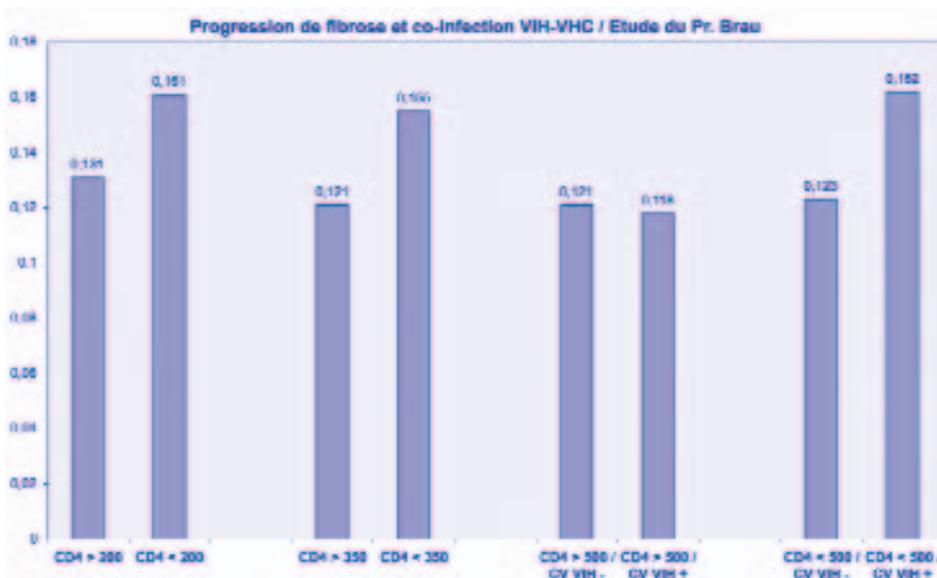
État d'une personne dont la charge virale plasmatique augmente après avoir été indétectable ou même stable pendant un certain temps.



D'après le taux de CD4

- Avec un taux de CD4, inférieur versus supérieur à 200 CD4/mm³, l'écart était de 0,030 UFA (0,131-0,161).

- Avec un taux de CD4, inférieur versus supérieur à 350 CD4/mm³, l'écart était de 0,034 UFA (0,121-0,155).



- Avec un taux de CD4 compris entre 350 et 500 CD4/mm³ et une charge virale VIH inférieure à 400 copies/mL, la fibrose progresserait à la même vitesse que chez les mono-infectés VHC. C'est le fait d'avoir une charge virale VIH supérieure à 400 copies/mL, qui faisait la différence entre 350 et 500 CD4. L'écart était alors de 0,039 UFA (0,123-0,162). Dans cet écart, le taux des CD4 n'a pas d'influence. On peut donc considérer qu'un co-infecté VIH-VHC ayant un traitement antirétroviral efficace, lui garantissant une charge virale indétectable, aura une progression de fibrose équivalente à un mono-infecté VHC.

- Chez les co-infectés avec un taux de CD4 supérieur à 500 CD4/mm³ on a constaté que, quelle que soit la charge virale VIH, l'écart est identique à ce que l'on voyait chez les mono-infectés. Dans l'idéal, une personne co-infectée VIH-VHC ne devrait jamais descendre en dessous du seuil de 500 CD4/mm³ si elle ne veut pas voir sa fibrose s'accélérer plus rapidement que pour des mono-infectés VHC.

De la théorie vers la pratique ?

Cette étude du P. Brau a été déterminante pour les premières recommandations* sur la co-infection VIH-VHC. Elles recommandent de proposer un traitement antirétroviral à toute personne co-infectée ayant un taux de CD4 inférieur à 350 CD4/mm³, avant d'envisager l'initiation d'un traitement anti-VHC.

Cette étude, nous l'espérons, permettra de pouvoir mieux discuter et dialoguer avec son médecin (infectiologue, hépatologue et médecin généraliste) afin de stabiliser son état de santé.

A retenir

Même si les critères immunologiques ne nécessitent pas de commencer un traitement et que le taux de CD4 est stable entre 200 CD4/mm³ et 500 CD4/mm³, il y a un intérêt certain à initier une thérapie antirétrovirale pour minimiser la progression de la fibrose. C'est au minimum trois mois après l'initiation d'une multithérapie, qu'un médecin pourra envisager dans le meilleur cas, l'initiation conjointe d'un traitement de l'hépatite. Il faudra aussi une bonne éducation thérapeutique à la personne et à son entourage pour la gestion des deux traitements anti-VIH et anti-VHC et de leurs effets secondaires.



Acide valproïque

Si l'idée d'éradiquer le virus de l'organisme a longtemps motivé les équipes de recherche, cet espoir est quelque peu tombé après les premiers résultats d'essais. Cependant, aujourd'hui une nouvelle piste semble prometteuse.

Peu de temps après l'avènement des multithérapies, plusieurs groupes de recherche ont montré que le virus persiste sous forme latente à l'intérieur des lymphocytes CD4 mémoire spécifiques d'un antigène (d'un microbe, d'un virus, etc.) précédemment rencontré et ceci même après une période prolongée de virémie indétectable. Certains lymphocytes CD4 peuvent être infectés par le VIH et survivre suffisamment longtemps après activation pour «se mettre en sommeil», se transformant ainsi en cellule mémoire caractérisée par une durée de vie considérablement allongée. A l'intérieur de ces CD4, la production de virions cesse, mais le VIH persiste de façon latente car il est intégré sous forme de double brin d'ADN au génome, c'est à dire à l'ADN de la cellule. En plus de ces réservoirs, un petit nombre de particules virales (ADN proviral), contenant l'ARN viral cette fois, persiste aussi dans la circulation sanguine de la personne sous HAART. Chez les personnes dont la charge virale est indétectable, une virémie peut quand même être mesurée à l'aide de tests ultra sensibles, qui attestent alors d'une production continue de virus provenant peut-être des réservoirs, et en particulier des CD4 mémoire. Cette situation a conduit nombre de chercheurs à penser que l'éradication du VIH n'était possible qu'en purgeant les réservoirs du virus. Malgré un certain pessimisme ambiant, certains chercheurs n'ont pas hésité à s'attaquer directement au problème des réservoirs viraux. C'est le cas d'une équipe de l'Université du Texas (Southwestern Medical Center) à Dallas qui a présenté une petite étude portant sur 4 personnes sous HAART, présentant une charge virale indétectable (inférieure à 50 copies/mL). Elle a montré que l'adjonction d'enfuvirtide (Fuzéon®) durant 4 à 6 semaines, suivie d'injections d'acide valproïque pendant 12 semaines, permettait, chez 3 d'entre eux, une réduction moyenne de 75 % de la proportion de lymphocytes CD4 mémoire infectés par le VIH.

Une nouvelle étude

Afin de confirmer ce résultat encourageant, mais observé sur un très petit nombre de personnes, un essai de phase II vient de débuter. Il précisera sans doute si le résultat obtenu est le seul fait de l'acide valproïque, de l'enfuvirtide ou de l'action simultanée des deux molécules. Cet essai se déroule au McGill University Health Center de Montréal et concerne 50 personnes ayant une charge virale inférieure à 50 copies/mL depuis au moins 12 mois et un taux de CD4 circulants supérieur à 300 cellules/mL. Répartis au hasard en deux groupes, les participants recevront l'acide valproïque soit dès le début de l'essai (groupe 1 : de la 1^{ère} à la 16^{ème} semaine), soit à partir de la semaine 17 (groupe 2 : de la 17^{ème} à la 32^{ème} semaine).

Sa carrière thérapeutique avait commencé dans les années 60 à Grenoble en tant que diluant de futurs médicaments.

L'objectif principal est d'étudier l'impact de l'acide valproïque sur les réservoirs du VIH en mesurant le nombre de CD4 mémoire transportant l'ADN pro viral du VIH dans le sang. L'objectif secondaire portera sur la tolérance clinique et biologique de l'acide valproïque et sur les changements éventuels au niveau du rapport CD4/CD8. La fin de l'essai est prévue pour décembre 2007.

Il est bien sûr prématuré de nourrir l'espoir d'une éradication par cette seule approche et du reste, il importe d'être prudent. L'acide valproïque agit en inhibant certaines enzymes, les histones, dont le rôle est de participer à la répression de l'expression des gènes, en particulier ceux de l'ADN pro viral du VIH intégré au génome des lymphocytes CD4 mémoire. Cependant, le mécanisme de latence du VIH, bien qu'imparfaitement connu, dépend probablement de plusieurs facteurs. La seule action de l'acide valproïque pourrait donc être insuffisante pour purger l'organisme des lymphocytes mémoire infectés par le VIH. Et puis les lymphocytes CD4 ne constituent peut-être pas le seul réservoir cellulaire du VIH.

La recherche de stratégie visant à éliminer les réservoirs viraux est essentielle et même si, dans l'immédiat, espérer la guérison est prématuré, comprendre les mécanismes qui sous-tendent la constitution des réservoirs viraux peut contribuer à faire évoluer la prise en charge de l'infection par le VIH. C'est avec un sentiment de soulagement que l'on entend à nouveau parler de l'acide valproïque dans la sphère du VIH, car il était difficile d'imaginer que cette petite molécule cousine de l'acide acétique*, constituant principal du... vinaigre, puisse, tout juste un an après sa publication initiale dans la prestigieuse revue médicale The Lancet, être la vedette d'un essai clinique de phase II.

Pour mieux comprendre

Lymphocytes : type de globules blancs, de petite taille, à un seul noyau, produits par les tissus lymphatiques et spécialisés dans la défense immunitaire de l'organisme. Il existe deux sortes de lymphocytes, les lymphocytes T responsables de l'immunité cellulaire (réponse des cellules aux antigènes) et les lymphocytes B, qui, eux, sont essentiellement producteurs d'anticorps, donc associés à l'immunité humorale (déclenchement des sécrétions des différentes cytokines). L'ensemble des lymphocytes T CD4 est constitué de cellules naïves et de cellules mémoires.

Lymphocytes naïfs : ce sont des cellules qui n'ont pas encore rencontré l'antigène qui les infectera. Elles deviendront alors des cellules actives qui se multiplient rapidement, produisant une réaction immunitaire spécifique contre l'antigène rencontré. Lorsque l'antigène disparaît, par destruction de celui-ci, les CD4 actifs meurent et seul un petit nombre, devenu inactif subsistera pour constituer les CD4 mémoires. Ceux-ci ont la particularité de réagir plus vite et plus efficacement au moment d'une nouvelle rencontre avec le même antigène.

Lymphocytes mémoires : une fois infectés, ils peuvent constituer une réserve de cellules capables de produire du VIH (qu'elles ont intégré dans leur génome) en cas de réactivation. Elles constituent ce qu'on appelle un réservoir. En présence d'un traitement antirétroviral actif, leur nombre ne diminue que très lentement, d'où la persistance de l'infection au cours du temps.

Lymphocytes T : ce sont des cellules de l'immunité qui ont subi une maturation au niveau d'une glande, le thymus, d'où leur appellation. Il en existe deux types : les lymphocytes T CD4 sont les coordinateurs des différentes réactions immunitaires, ils sont la cible principale du VIH qui les détruit. Les lymphocytes T CD8 agissent en éliminant les cellules malades (cellules infectées, tumorales, etc.).

CD4 : protéine de surface, caractéristique de certaines cellules sanguines, tels que les macrophages et surtout les lymphocytes T CD4+, lesquels ont un rôle important dans le fonctionnement du système immunitaire. Cette protéine est le récepteur pour lequel le VIH a le plus d'affinité au moment de la pénétration dans la cellule hôte. On emploie les termes CD4, lymphocytes CD4 ou lymphocytes T4 pour désigner les lymphocytes T CD4+.

CD8 : protéine de surface, caractéristique des lymphocytes T CD8+ souvent appelés aussi lymphocytes t8 ou lymphocytes CD8.

Rendez-vous

TRT-5

Comme chaque année, le groupe inter-associatif TRT-5 est à l'initiative d'une journée de réflexion sur un thème donné, qui lui semble mériter l'attention et la mobilisation du plus grand nombre. Jusqu'à présent, cette journée a lieu chaque année au printemps, dans les locaux du Ministère chargé de la Santé. Vous pouvez télécharger les actes de chacune des journées passées sur le site du TRT-5 : www.trt-5.org/rubrique7.html

En 2007, compte-tenu de l'impact de cet événement, le TRT-5 souhaite organiser sa 8^{ème} journée de réflexion à proximité géographique et temporelle de la 4^{ème} conférence francophone VIH/SIDA 2007. Le thème serait choisi en conséquence et porterait sur l'« implication de la société civile dans la recherche clinique », intégrant les problématiques des pays du Nord comme des pays du Sud, et pourrait rassembler à la fois le public habituel des journées du TRT-5 et le public de la conférence francophone.

Réunion Qualité de vie

La prochaine réunion d'information organisée par Actions Traitement se tiendra le jeudi 21 septembre de 19h à 21h au Kiosque Info Sida, 36 rue Geoffroy l'Asnier à Paris IV^{ème}, métro St Paul. Le thème abordé sera « la prise en charge et traitements : les nouvelles » avec Marianne L'Henaff de Arcat Sida qui fera le point des connaissances et pourra répondre à vos questions.

Toronto

Du 13 au 18 août se tiendra la XVI^{ème} conférence internationale sur le sida. Cette année ce qu'on appelle la grand messe du sida se déroulera à Toronto, au Canada. Nous y serons, en nombre, pour assister aux présentations, pour apprendre, comprendre et transmettre, pour faire entendre la voix des malades, pour échanger avec des associatifs, des médecins et des chercheurs du monde entier. Nous vous tiendrons informé, via notre site www.actupparis.org/rubrique83.html

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 13 et 27 juillet, 7 et 21 septembre, 5 et 19 octobre 2006. Une permanence téléphonique est assurée tous les jours de 11h à 18h sauf le mercredi de 9h à 13h au 01 49 29 44 82. Vous pouvez aussi nous joindre par mail : traitements@actupparis.org

Les prochaines RéPI prévues pour le 2^{ème} semestre 2006 sont au nombre de trois. Elles porteront sur les problèmes liés au diabète, sur les cirrhose en cas de co-infections VIH-hépatites et sur les greffes. Elles se dérouleront au Centre Wallonie-Bruxelles, 46 rue Quincampoix, Paris IV^{ème}. Toutes celles passées font l'objet d'un compte-rendu que vous pouvez demander à notre coordinateur Traitements & Recherche ou télécharger en format PDF sur notre site www.actupparis.org/rubrique53.html

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^{ème}. Au mois de juillet nos réunions se tiendront dans nos locaux au 45 rue sedaine dans le XI^{ème} quant au mois d'août il n'y a pas de réunions prévues, nous reprenons le rythme en septembre.

Le TRT-5 est composé de Act Up-Paris, Actions Traitements, Aides, Sida Info Service, Nova Dona, Dessine-moi un mouton, Sol en Si. Tour Essor
14, rue Scandicci
93508 Pantin Cedex
Web : www.trt-5.org
Email : coordination@trt-5.org

Actions Traitements
190, boulevard de Charonne
75020 Paris
Tél : 01 43 67 66 00
Fax : 01 43 67 37 00
Web : www.actions-traitements.org
Email : at@actions-traitements.org

Act Up-Paris
BP 287
75525 Paris Cedex 11
Tél : 01 48 06 13 89
Fax : 01 48 06 16 74
Web : www.actupparis.org
Email : actup@actupparis.org

Brièvement

La protestation gagne aussi les médecins

Au fil de ces pages, nous n'avons cessé depuis deux ans de dénoncer la dernière réforme de l'Assurance maladie. Le mécontentement exprimé par les malades s'est amplifié début juin par le vote sanction des médecins. Les élections professionnelles ont abouti à un changement important dans le paysage syndical des 125 000 médecins généralistes et spécialistes. Les 3 principaux syndicats avec qui le gouvernement a négocié la réforme ont été sanctionnés lourdement. Le CSMF a obtenu 26 % chez les généralistes contre 41 % en 2000 et 39 % chez les spécialistes contre 60 % en 2000 ; le SML a obtenu 10 % chez les généralistes contre 16 % en 2000 et 15 % chez les spécialistes contre 22 % en 2000 et Alliance oscille entre 1 et 1,5% tous généralistes et spécialistes confondus. Au contraire les syndicats plus extrêmes tant à gauche (MGF ou EG) qu'ultra-libéral (FMF), hostiles à la convention médicale avec l'Assurance maladie ont vu leur score s'améliorer. MG France a obtenu 31 % chez les généralistes comme en 2000, Espace Généraliste, dissident de MG France créé fin 2005, a obtenu 12 % et FMF a obtenu 16 % chez les généralistes contre 5 % en 2000 et 36 % chez les spécialistes contre 7 % en 2000. Si ce genre de « retournement » semble habituel chaque six ans, cette fois l'éclatement en groupes plus réduits rendra difficile les futures négociations, d'autant plus que MG France souhaite renégocier la convention avec l'Assurance maladie. Ce qui est sûr c'est que le mécontentement est général.

EVIT

Le 30 mai a eu lieu la première enquête nationale « un jour donné » sur le tabagisme des personnes vivant avec le VIH. Cette première du genre en France devrait permettre d'évaluer de façon plus précise la consommation de tabac de cette population. Il existe des données indiquant un tabagisme élevé, issues de la cohorte Aquitaine (50,5 % versus 30,4 % dans la population générale) ou produites par l'enquête Vespa (qui indique une moyenne de 17 cigarettes par jour, contre 13 dans la population générale). Mais aucune des études existantes n'est entièrement centrée sur le tabagisme des séropositifs à l'échelle nationale. L'étude EVIT a été réalisée dans une cinquantaine de centres VIH en France afin d'obtenir la participation de 500 fumeurs. Mais si le tabac est le principal objet de cette étude, celle-ci a abordé également la séropositivité, le vécu de la maladie, les projets, le niveau d'insertion sociale, le degré éventuel de dépression, la consommation d'alcool ou des drogues, la perception des risques de santé encourus. Petite originalité, les fumeurs pourront s'ils le veulent donner un échantillon d'urine afin de doser la cotininurie*. Ces résultats seront corrélés à ceux observés dans la population générale, afin de démontrer si le niveau de dépendance est plus fort chez les fumeurs vivant avec le VIH. Tout comme sera comparé les réponses des séropositifs fumeurs avec des non-fumeurs, séropositifs ou séronégatifs et avec des fumeurs issus de la population générale. L'investigateur principal, Le Dr. Xavier Duval craint qu'à consommation de tabac égale, la fréquence ou la gravité des cancers du poumon ne soient plus fortes que chez les séronégatifs.

Une étude américaine publiée en avril dernier semble d'ailleurs lui donner raison. L'équipe de l'hôpital Johns Hopkins de Baltimore a étudié en analyse multivariée les risques de développer un cancer du poumon dans une cohorte de 5 238 séropositifs suivis entre 1989 et 2003. 33 personnes, dont une était non-fumeuse, ont eu un cancer du poumon. Cette incidence est près de 7 fois plus élevée que celle relevée dans la population générale américaine et 4,7 fois plus que celle de Detroit*. 69 % des participants étaient fumeurs, le tabagisme ne semble pas être le seul facteur associé au cancer du poumon, car ce type de cancer dû à la consommation de tabac se caractérise souvent par des carcinomes à petites cellules. Or la majorité des cancers du poumon relevés dans cette cohorte sont des adénocarcinomes. Seules deux personnes sur 33 (6%) ont eu le 1^{er} type de cancer. D'après les chercheurs, la production de protéines inflammatoires, telles que le TNF alpha et l'interleukine-1 sous l'influence du virus pourrait amplifier l'effet des molécules cancérigènes présentes dans la fumée. Cette étude a conclu que ces éléments associés aux interactions font que les personnes vivant

Reflète de la concentration de nicotine plasmatique et donc du niveau d'intoxication.

Detroit est une ville à tabagisme élevé choisie comme référence.

avec le VIH ont 2,5 fois plus de risques que les séronégatifs de développer un cancer du poumon, et ce indépendamment de la consommation de tabac. D'autres études menées notamment grâce au DMI2, ont mentionné l'incidence accrue de cancers dans la population VIH. Les cancers représentent la deuxième cause de décès chez les séropositifs, le risque général étant multiplié par deux à trois par rapport à la population générale. Si le nombre de cancers des poumons augmentent depuis le début des années 1980, elle peut aussi être liée à la hausse de l'espérance de vie depuis l'apparition des multithérapies. Outre le fait que cette situation ne peut aller qu'en s'aggravant elle pourrait permettre une prise de conscience des malades et la mise en place par les autorités sanitaires de programmes adaptés d'aide au sevrage tabagique. Les résultats de l'étude EVIT sont attendus pour novembre prochain.

Omégas 3

Les acides gras oméga 3 seraient en fait sans grande utilité dans le cadre des problèmes cardiovasculaires. Une équipe britannique a étudié la littérature scientifique jusqu'en 2004 afin de vérifier les risques et bénéfices des acides gras oméga 3 sur la mortalité cardiovasculaire. A partir de 48 études randomisées contrôlées (36 000 participants) et de 41 études de cohorte, les chercheurs ont analysé plus de 15 000 articles et abstracts. Les résultats sont disparates, cependant il n'y aurait aucune réduction du risque de mortalité totale ou de risque de survenue d'événements cardiovasculaires chez les personnes qui prenaient des compléments d'oméga 3. Restait à savoir si l'apport de ces acides gras pouvait au contraire être nocif. Ni les études de cohorte ni les études randomisées n'ont suggéré une augmentation du risque de cancer. C'est rassurant...

Prévention, Herpès et VIH

L'herpès virus de type 8 (HHV8) se retrouve de façon fréquente dans la communauté gay, tout spécialement chez ceux qui sont infectés par le VIH. On peut le retrouver dans la salive, mais évidemment aussi dans le sang. Une équipe de chercheurs américains, de Washington a cherché à déterminer l'importance de la contamination par ce virus chez les homosexuels non touchés par le VIH, mais qui ont eu des relations sexuelles orales avec des partenaires soit séropositifs pour le VIH, soit au statut inconnu. Un questionnaire a été proposé à 819 gays séronégatifs. Et en parallèle, l'analyse de leur salive a été effectuée. La recherche du HHV8 a été positive 198 fois ce qui représente 24,3 % des participants. Sur l'ensemble du groupe, 83 % des volontaires ont déclaré avoir eu un contact salivaire avec des partenaires séropositifs pour le VIH et 90 % avec des hommes au statut inconnu. L'analyse statistique montre que le risque d'infection par le HHV8 est associé, indépendamment du nombre de partenaires, au nombre de ceux ne connaissant pas leur statut VIH inconnu et ayant des pratiques oro-anales avec des partenaires au statut VIH ignoré. L'oropharynx est bien le lieu de tous les dangers dans la contamination par le HHV8, qui rappelons est également l'agent causal de la maladie de Kaposi. Si cette étude conclue sur une évidence, il semble utile de le rappeler au vu de cette expérience : les relations sexuelles avec des hommes séropositifs ou au statut VIH inconnu majorent le risque de transmission du HHV8.

Une bonne nouvelle

Un premier vaccin destiné à la prévention du cancer du col de l'utérus lié au HPV, vient d'obtenir son autorisation de mise sur le marché aux Etats Unis. C'est le laboratoire Merck qui le développe. Ce vaccin sera utile également en cas de lésions cervicales précancéreuses et de condylomes génitaux dus aux Papillomavirus (HPV ou human papillomavirus) de type 6, 11, 16 et 18. Les jeunes femmes et les fillettes sont concernées, car l'immunisation doit être réalisée avant toute exposition aux virus, après elle est inutile. Par ailleurs, les femmes déjà infectées ne sont pas protégées. Cette vaccination préventive comprend 3 injections sur 6 mois, son efficacité est de 70 % dans le cas de cancer du col (HPV de type 16 et 18) et de 90 % dans les cas de condylomes (HPV de type 6 et 11). Ce vaccin n'est pas encore homologué en France, mais en raison de son impact en termes de santé des femmes et de santé publique, il est souhaitable que ce soit au plus vite.

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 €).

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