

Protocoles 56

Le bulletin bimestriel d'information thérapeutique pour les personnes vivant avec le VIH

MAI 2009

Édito

L'industrie pharmaceutique n'a toujours pas compris qu'elle avait une dette envers les séropos. C'est sur nos vies qu'elle engrange des bénéfices faramineux. Ce sont nos cotisations à la Sécurité sociale, sans compter les franchises médicales ou le forfait à un euro qui financent l'achat des médicaments dont elle a fixé le prix exorbitant. C'est notre combat qui a permis la prise en charge à 100% des ARV. C'est grâce à nous qu'a été mise en place une mise à disposition accélérée dont elle tire un large profit. C'est dans nos corps que nous expérimentons les effets indésirables des molécules, c'est par notre travail assidu et intense que nous les faisons remonter aux instances sanitaires concernées, assurant ainsi un travail de pharmaco-vigilance qui permettra aux laboratoires de faire modifier rapidement les recommandations, sans passer par des essais post-AMM qu'elle s'est toujours refusée à financer. Glaxo vient encore d'en bénéficier récemment avec l'abacavir. L'industrie a aussi une dette envers les malades des pays pauvres, qu'elle prive de traitements en fixant des prix inaccessibles, notamment sur les médicaments de seconde ligne. Elle fait des pressions régulières pour empêcher les gouvernements du sud d'émettre des licences obligatoires, et ainsi recourir à des génériques, moins chers, pour traiter toute leur population. On l'a encore vu avec Abbott en Thaïlande, Roche en Corée du Sud ou Glaxo, une fois de plus, en Chine. Cette dette est une dette de sang : elle est morale, éthique et politique, et aucune subvention ne pourra nous le faire oublier. Il n'en reste pas moins que l'argent que l'industrie pharmaceutique donne à une association de séropos comme Act Up est un dû, et non un service rendu.

Or, depuis 5 ans, les dons des laboratoires à notre association ne cessent de diminuer. La contribution de BMS n'atteindra que 15000 euros, alors que nous en attendions le double ; Glaxo, qui nous donnait seulement 20000 euros l'an dernier, diminuera de 5000 euros, soit 25%, son « soutien ».

On nous propose par contre des projets de « partenariat » que les labos trouveraient intéressants de financer : comme si nous n'étions pas les plus à mêmes de fixer les priorités de la lutte contre le sida, comme si nous ne percevions pas dans ces propositions la volonté de contourner la loi sur les dons de l'industrie pharmaceutique et de nous faire assumer un travail de publicité à peine déguisé. Nos interlocuteurs RICEs le savent : leur décision va nous empêcher d'imprimer et de diffuser certaines des publications d'informations thérapeutiques ou sociales que nous avons prévu de donner aux séropos. C'est aussi du travail salarié sur la veille sanitaire et sociale qui devra diminuer.

Soit : GSK, BMS et les autres considèrent que l'expertise et le plaidoyer des malades pour les malades ne valent plus leur soutien. Ils oublient, comme toujours, la dette de sang qu'ils ont envers nous. Nous saurons la leur rappeler. Et puisque nous n'aurons pas assez d'argent pour assurer la diffusion d'une information pointue sur les enjeux qui s'annoncent, comme celle du coût réel des traitements, nous devons, une fois de plus, nous en remettre aux médias, et espérer passer par des actions spectaculaires pour transmettre par leur intermédiaires quelques bribes d'infos dont les labos auront privé les malades. Un zap ne coûte pas cher.

Protocoles est réalisé par les membres de la commission Traitements & Recherche d'Act Up-Paris.

Directrice de publication :
Safia Soltani

Rédactrice en chef :
Claire Vannier
publications@actupparis.org

Ont participé au numéro :
Clémence Garrot, Jérôme Martin, Maryvonne Molina, Sibylla Péron, Manon Rivaud, Gordon Tucker, Stéphane Vambre, Claire Vannier.

Icono :
François Vannier.

Imprimerie :
Expressions 2, 10^{bis} rue bisson, Paris XX^{ème}.

Tirage : 20.000 exemplaires

N° ISSN : 1284-2931
Dépôt légal à parution.

Avec le soutien de l'ANRS, la DGS et Sidaction.

Sommaire

Essais	3
Et toujours	6
Vieillesse	7
Elites	12
20 ans	14
Acide Valpoïque	15
Femmes	20
Risques coronariens	21
Agenda	25
Fusion	26
Brèves	28
Tableau	30
Médias	32

Conseils de lecture

Essais, les lieux

Nous avons indiqué pour chaque essai les coordonnées de l'investigateur principal. La liste des différents centres qui recrutent à Paris comme en province peut vous être communiquée par téléphone au 01 49 29 44 75, les lundi, mardi, jeudi et vendredi de 14h00 à 19h00.

Réfléchir

La loi oblige les investigateurs des essais à fournir aux participants une note d'information ainsi qu'un formulaire de consentement éclairé qu'ils doivent obligatoirement signer avant de participer à un essai. Vous pouvez l'emporter avec vous et prendre le temps qu'il faut pour réfléchir avant de le signer. Il est possible de demander conseil auprès d'un autre médecin, de votre entourage ou d'une association.

Adhésion au traitement

Il est important que vous demandiez à votre médecin quels sont les effets secondaires que vous risquez de ressentir et les contraintes de prise des traitements proposés dans un essai. En effet - et c'est particulièrement important avec les inhibiteurs de protéase - il est indispensable de suivre son traitement en respectant rigoureusement les doses et les horaires de prise pour éviter au maximum les risques de résistances, voire d'échec, qui surviennent lorsque ces conditions ne sont pas remplies. De même, ne réduisez pas les doses et n'arrêtez pas votre traitement, ne serait-ce que pour une seule journée, sans en parler avec votre médecin.

Bilans

Nous vous conseillons de demander systématiquement une photocopie de vos résultats de charge virale et de CD4 et de les conserver pour garder une trace précise de votre histoire au cas où vous seriez amené à consulter d'autres médecins.

Résultats complets

Les résultats de l'essai auquel vous aurez participé devront vous être communiqués par les investigateurs. Il leur sera peut-être difficile de préciser au moment de l'inclusion dans l'essai quand ces informations seront disponibles. En effet, la durée totale de l'essai et son analyse peuvent varier, notamment en fonction du rythme des inclusions.

Développement

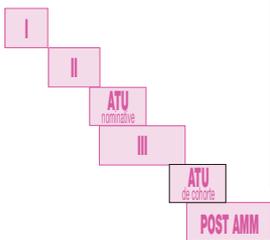
Un essai clinique est une expérience contrôlée au cours de laquelle les volontaires se soumettent à un traitement pour voir s'il produit un effet (efficacité) et s'il est sans danger (tolérance), c'est la phase I. Ensuite viennent les essais permettant d'étudier l'efficacité thérapeutique et les doses optimales, c'est la phase II. Enfin la partie précédant l'AMM (Autorisation de Mise sur le Marché) correspond à des essais comparatifs pour évaluer au mieux les effets secondaires, c'est la phase III. Chacune de ces phases s'enchaînent les unes aux autres avant que le produit ne soit commercialisé. Mais l'ATU (Autorisation Temporaire d'Utilisation) permet aux malades d'avoir un accès précoce au médicament. Une ATU nominative est demandée par un clinicien pour un patient. L'ATU de cohorte est donnée à un groupe de patients qui répondent aux critères d'un protocole.

Au préalable

Avant d'entrer dans un essai, il est important de bien réfléchir. N'hésitez pas à poser toutes vos questions à votre médecin ou à l'investigateur, ne laissez subsister aucun doute, votre décision n'en sera que mieux éclairée. Quelques points notamment doivent être éclaircis, avant d'accepter ou de refuser l'entrée dans un essai. L'essai prévoit-il des actes invasifs (biopsie, endoscopie, prélèvement, prise de cheveux, fibroscopie, ponction lombaire, etc.) ? Ces actes peuvent prendre du temps, provoquer des douleurs ou être éprouvants. Mieux vaut en être averti avant. Les examens nécessitent-ils d'être à jeun ? Dans ce cas, vérifier que cela ne fasse pas sauter une prise de votre traitement. En cas de prélèvements de sang importants (plus de 7 tubes, soit environ 40 ml) serai-je prévenu au préalable ? Il est important de le savoir afin de pouvoir vous restaurer avant. En cas d'effets secondaires dus à l'essai (actes, examens ou traitements), des traitements sont-ils prévus ? Une panoplie de médicaments anti-effets secondaires existe (douleur, nausées, diarrhées, etc.), vous pouvez l'exiger.

Frais, organisation

La participation à un essai vous permet de bénéficier de quelques avantages : remboursements de frais de transport (défraiement) ; bonnes conditions de soins (ambulance avec position allongée après une ponction lombaire, salle d'attente correcte, nourriture en quantité suffisante et de bonne qualité).



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

TIPI

ANRS 141 + (RECHERCHE PUBLIQUE)

Essai pilote multicentrique évaluant la capacité d'une stratégie de traitement antirétroviral intermittent pour maintenir une stabilité immunologique chez des personnes vivant avec le VIH-1, naïfs d'antirétroviraux et ayant plus de 500 CD4/mm³.

Qui peut participer à cette étude ?

Une quarantaine de personnes vivant avec le VIH-1, naïves d'antirétroviraux ou de traitement par interleukine-2, ayant un taux de CD4 supérieurs à 500/mm³ et sans infection opportuniste active. La présence de mutation de résistance à l'un des traitements proposés est un critères de non inclusion.

Quel est l'objectif de l'étude ?

Il s'agit d'évaluer à 24 mois la capacité d'un traitement antirétroviral intermittent à maintenir une stabilité immunologique chez des séropositifs, n'ayant jamais pris d'antirétroviraux avec un taux initial de CD4 supérieur à 500/mm³.

Comment se déroule l'étude ?

Cette étude pilote de phase II a lieu dans 21 centres. La durée de participation par personne est de 25 mois.

Il s'agit de prendre un traitement antirétroviral pendant 6 mois en alternance avec une période de 6 mois sans traitement, soit deux périodes avec et deux périodes sans.

Le traitement proposé est une trithérapie antirétrovirale associant : un inhibiteur de protéase boosté par du ritonavir (préférentiellement atazanavir/ritonavir ou parmi les molécules suivantes : lopinavir/ritonavir, saquinavir/ritonavir, fosamprénavir/ritonavir) associé à une bithérapie d'inhibiteurs nucléosidiques/nucléotidiques de la transcriptase inverse (préférentiellement abacavir+lamivudine ou tenofovir+emtricitabine, ou zidovudine+lamivudine).

12 visites sont prévues, ainsi qu'un auto-questionnaire d'observance qui sera remis aux participants.

Qui contacter pour rentrer dans cette étude ?

Coordinatrice de recherche clinique : Dr Lionel Piroth, Hôpital CHU Dijon,
Tel : 03 80 29 33 05

Permanence d'Act Up :
tous les jours de 9h à 13h
au 01 49 29 44 82

Notre avis

On connaît les conséquences de la prise des antirétroviraux pour notre santé sur le long terme. S'ils ont une efficacité réelle sur le virus, leurs effets secondaires peuvent représenter un vrai handicap, surtout lorsque ces molécules hautement actives sont prises pendant longtemps. Des essais d'interruption ont eu lieu, il y a plusieurs années pour alléger la charge chimique, mais les résultats n'ont pas été à la hauteur des espoirs, bien au contraire, interrompre un traitement contre ce virus a pu s'avérer dangereux. Le schéma de cet essai est différent (taux de CD4 élevé, longues périodes de traitement, participants naïfs de traitement) et permet d'espérer d'autres résultats. Cependant l'entrée dans cet essai nécessite d'avoir une vraie discussion avec son médecin pour avoir toutes les réponses souhaitées et le temps de la réflexion ne doit pas être minimisé.

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

START pour Strategic Timing of
AntiRetroviral Treatment

START

ANRS 142 + UNIVERSITÉ DU MINESOTA (RECHERCHE PUBLIQUE)

Essai international, multicentrique randomisé, de phase IV comparant l'initiation des antirétroviraux immédiate à plus de 500 CD4 ou différée jusqu'à 350 CD4.

Qui peut participer à cette étude ?

Cet essai s'adresse à des personnes vivant avec le VIH, naïves de traitement, ayant par deux fois un taux de CD4 supérieur à 500 cellules/mm³ à au moins deux semaines d'intervalle dans les 60 jours précédents l'entrée dans l'essai. Une progression de l'infection à VIH (muguet, perte de poids ou fièvre inexplicables) ou un événement cardiovasculaire dans les 6 mois précédents sont des critères de non-inclusion.

Quel est l'objectif de l'étude ?

Il s'agit de déterminer la meilleure période pour débuter le traitement. L'étude cherche à évaluer si l'initiation précoce des traitements* peut permettre de rester en bonne santé plus longtemps. L'incidence des maladies graves (attaques cardiaques, maladies du foie ou des reins) sera étudiée. Il sera évalué également l'impact d'une stratégie d'initiation précoce d'un traitement antirétroviral, sur le risque de développer d'autres maladies ou résistances aux médicaments anti-VIH, sur le coût de la prise en charge médicale et en terme de qualité de vie.

Comment se déroule l'étude ?

Le projet est d'inclure 4000 personnes à travers le monde. La première année, 900 personnes seront incluses par 70 centres, en phase pilote. L'étude est ouverte sur Un comité indépendant de surveillance peut décider d'arrêter l'étude s'il juge qu'elle ne permet pas de répondre à la question posée, dans ce cas la participation à l'essai prendrait fin au bout de 6 mois, sinon la durée du suivi est de 3 ans. Après inclusion, la 1^{ère} visite a lieu un mois après, puis tous les 4 mois.

Les participants seront répartis en deux groupes :

- Groupe traitement immédiat : le traitement antirétroviral commence directement après l'inclusion.
- Groupe traitement différé : le traitement ne commence qu'une fois que le taux de CD4 descend en dessous de 350 cellules/mm³ ou à la survenue d'un événement sida. Le choix du traitement sera pris en concertation avec le médecin et il est possible d'en changer en cours d'étude si nécessaire.

Qui contacter pour rentrer dans cette étude ?

Investigateur principal : Dr Brun Hoen, CHU Besançon, 03 81 21 85 33

Notre avis

Les recommandations actuelles s'accordent sur le fait que le seuil de 350 CD4 ou le développement d'une infection opportuniste sont des critères reconnus par les experts pour être mis sous traitement antirétroviral. Il s'agit ici d'évaluer l'impact des stratégies d'initiation précoce de traitement dont celle visant à réduire le risque de manifestations sida et de maladies graves. Le rapport bénéfice / risque pour le malade continue de faire débat et l'inclusion dans cet essai soulève la question du moment idéal pour initier un traitement. Traiter plus tôt peut aussi vouloir dire pour le malade être exposé à une toxicité médicamenteuse plus longtemps. Et si certains antirétroviraux sont mieux tolérés à court et moyen terme, on ne mesure pas les effets et complications à long terme ni le développement potentiel de résistances. Qu'en est-il des conséquences sur la qualité de vie, l'observance ? Parallèlement aux nombreuses considérations éthiques et médicales que cet essai soulève, il faut anticiper l'angoisse, les multiples interrogations des personnes face à un bénéfice direct difficile à déterminer pour les malades.

Au-dessus de 350 CD4, les recommandations ne suggèrent pas d'initier un traitement immédiatement

Permanence d'Act Up :
tous les jours de 9h à 13h
au 01 49 29 44 82

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

INTER-ACTIV

ANRS 144 + (RECHERCHE PUBLIQUE)

Essai randomisé en double insu de l'efficacité et de la tolérance du tartrate de varénicline versus placebo dans l'aide à l'arrêt de la consommation de tabac chez les patients infectés par le VIH.

Qui peut participer à cette étude ?

254 participants vivant avec le VIH-1, fumeurs consommant au moins 10 cigarettes par jour depuis 1 an minimum, motivés pour arrêter de fumer, régulièrement suivis en consultation dans l'un des services hospitaliers participants.

Quel est l'objectif de l'étude ?

Evaluer l'efficacité du tartrate de varénicline (Champix®) dans une aide au sevrage tabagique chez les personnes vivant avec le VIH. Une évaluation de la tolérance, en particulier neuropsychique, du tartrate de varénicline sera faite, ainsi qu'une évaluation de l'efficacité et la tolérance de deux phases de 12 semaines de traitement par rapport à une seule phase de traitement. Les facteurs associés à la motivation pour arrêter de fumer seront mis en parallèle avec ceux associés à la réussite du sevrage tabagique.

Comment se déroule l'étude ?

Cet essai comparatif, en double aveugle se déroule dans 29 centres, en deux groupes parallèles. Chaque participant est inclus pour 48 semaines, et sera réparti dans un des deux groupes :

Groupe n°1 : tartrate de varénicline, pendant 12 semaines.

Groupe n°2 : placebo de tartrate de varénicline pendant 12 semaines.

Le schéma posologique est identique dans les 2 groupes : J1 à J3, 1 comprimé par jour ; J4 à J7, 2 comprimés par jour ; J8 à fin du traitement, 2 comprimés X 2 par jour. Les comprimés de varénicline sont dosés à 0,5 mg.

A la 24^{ème} semaine de suivi, les patients en échec de sevrage tabagique, toujours motivés pour arrêter de fumer et n'ayant pas présenté d'effet indésirable grave bénéficieront, quel que soit le groupe d'une 2^{ème} phase de traitement de 12 semaines par tartrate de varénicline, de la 25^{ème} à la 37^{ème} semaine.

Il sera comparé avant (à l'inclusion) et après le sevrage tabagique (à 48 semaines) la capacité respiratoire, le risque cardiovasculaire global, les symptômes perçus, la qualité de vie. - Déterminer les facteurs associés à la motivation pour arrêter de fumer et ceux associés à la réussite du sevrage tabagique

Qui contacter pour rentrer dans cette étude ?

Coordinaeur de recherche clinique : Dr Patrick Mercié Hôpital Saint-André, CHU Bordeaux, Tel : 05 56 79 58 28

Permanence d'Act Up :
tous les jours de 9h à 13h
au 01 49 29 44 82

Notre avis

Enfin un essai qui porte sur le sevrage tabagique chez les personnes vivant avec le VIH ! Quand on connaît les conséquences du tabac sur la santé et qu'on sait que la proportion de séropositifs fumeurs est plus importante que dans la population générale cette recherche nous semble intéressante. On peut regretter cependant le fait qu'il n'y ait finalement pas de consultation prévue avec un tabacologue, cela aurait pu être une vraie aide pour les participants.

Voir Protocoles n°47 mai 2007

EASIER

L'essai Easier (ANRS 138)* avait pour objectif principal de comparer entre 2 groupes la proportion de personnes en échec virologique entre l'inclusion et la 24^{ème} semaine, c'est-à-dire évaluer si la simplification du traitement (remplacer l'enfuvirtide/ Fuzéon® par le raltégravir/Isentress®) permet de maintenir une charge virale en dessous de 400 copies/mL. Le préalable était de prendre de l'enfuvirtide de façon efficace pour une infection par le VIH devenue résistante à de nombreux antirétroviraux après plusieurs échecs virologiques. Les participants ont été répartis par tirage au sort dans deux groupes. Le groupe substitution arrêtaient l'enfuvirtide à la première visite et le remplaçait immédiatement par le raltégravir (médicament alors en cours d'évaluation clinique), tandis que le groupe maintien le continuait dans un traitement sans changement jusqu'à la 24^{ème} semaine. A cette échéance, les participants de ce groupe pouvaient, s'ils le souhaitaient et si leur charge virale restait contrôlée à moins de 400 copies/mL, remplacer l'enfuvirtide par le raltégravir. L'essai a débuté en mai 2007 et s'est achevé en septembre 2008. Il s'est déroulé dans 40 centres en France métropolitaine. 170 personnes ont été incluses, 85 dans chaque groupe comme prévu. Les résultats à la 24^{ème} semaine indiquent que 88 % des participants du groupe maintien et 89 % du groupe substitution avaient une charge virale inférieure à 50 copies/mL ; une personne dans chaque groupe s'est trouvée en échec virologique (charge virale supérieure à 400 copies/mL) ; le nombre de CD4, à l'entrée dans l'essai, était en moyenne à plus de 400/mm³ et n'a quasiment pas varié ; par contre, les événements biologiques de faible intensité ont été plus nombreux dans le groupe substitution (71 %) que dans le groupe maintien (47 %) ; enfin, les événements cliniques de grade sévère concernent 11 % des participants tous groupes confondus. Easier a permis d'établir, sur une durée de 24 semaines, que le remplacement de l'enfuvirtide par le raltégravir dans un traitement antirétroviral efficace, chez des personnes dont l'infection est résistante à de multiples médicaments, est une stratégie sûre au plan virologique et d'une tolérance comparable à celle du traitement antérieur. Tous les participants du groupe maintien ont bénéficié du raltégravir à partir de la 24^{ème} semaine. Les résultats jusqu'à la semaine 48 de suivi sont proches de ceux obtenus et décrits plus haut.

ESPRIT & SILCAAT

Voir Protocoles n°16 novembre 2000
et Voir Protocoles n°10 juin 1999.

L'essai Esprit (ANRS 101)*, comme l'essai Silcaat (ANRS 122)* cherchaient à déterminer si l'interleukine 2 (IL-2), qui augmente le nombre de cellules CD4, pouvait retarder la survenue de la progression de la maladie lorsqu'elle est associée avec des médicaments antirétroviraux comparé à des antirétroviraux seuls.

L'étude Esprit, était un essai international de phase III où l'interleukine-2 recombinante (IL-2 ou Proleukin®) était administrée par voie sous-cutanée. Les trois principaux objectifs étaient d'évaluer l'augmentation du nombre de CD4 induite par l'IL-2, d'évaluer si cette augmentation était associée à une diminution du risque de progression clinique à long terme, et enfin évaluer la tolérance à long terme de cures d'IL-2 répétées. L'essai Silcaat était également une phase III, et avait pour but d'évaluer l'efficacité de l'IL2 par voie sous-cutanée, chez des personnes vivant avec le VIH sous traitement antirétroviral actif, ayant entre 50 et 300 CD4/mm³. Les deux essais se sont terminés en novembre 2008.

Au total 4 150 personnes vivant avec le VIH et ayant un nombre de cellules CD4 supérieur à 300/mm³ ont participé à l'essai Esprit, elles ont été réparties par tirage au sort, soit dans le groupe IL2, traitées par IL-2 associée à des antirétroviraux (2090 participants), soit dans le groupe contrôle, traitées par antirétroviraux seuls (2060 participants).

Dans l'essai Silcaat, 1 971 personnes vivant avec le VIH et ayant entre 50 et 299 CD4/mm³ ont été réparties dans deux groupes : soit pour recevoir un traitement antirétroviral associé à de l'IL-2 (987 participants) soit pour prendre des antirétroviraux seuls (groupe contrôle) (984 participants).

Les résultats de ces deux essais sont identiques et montrent que le groupe IL-2, comme attendu, avait un nombre de cellules CD4 plus élevé comparé au groupe contrôle. Cependant, l'utilisation de l'IL-2 n'a conduit à aucun bénéfice en terme de protection des participants contre une maladie SIDA ou le décès. C'est un résultat inattendu et décevant, qui mettent au placard l'interleukine-2 dans cette utilisation.



Le concept de fragilité

Vieillir avec le VIH

En février dernier, nous invitons Loïc Desquilbet afin qu'il présente au public de nos RéPI une nouvelle notion : le concept de fragilité. Envisagée dans les années 85-90, dans le domaine de la gériatrie, cette idée pourrait être adaptée à la population vivant avec le VIH. Retour sur notre 73^{ème} RéPI.

Que ce soit en France ou aux Etats-Unis, on se rend compte que le nombre des personnes vivant avec le VIH de plus de 50 ans augmente. En 2003, aux Etats-Unis, 20,4% de la population séropositive avait plus de 50 ans, en 2006 il y en avait 26,3%. En France, dans la base hospitalière on retrouve la même tendance, avec 20,1% de plus de 50 ans parmi les personnes vivant avec le VIH en 2003 contre plus de 23% en 2006. Cette augmentation du nombre de personnes âgées de plus de 50 ans avec les années est principalement due à l'allongement des durées de vie dont bénéficient les personnes qui ont accès aux traitements.

On observe une augmentation des cancers non-classant sida, principalement cancer du poumon, du système gastro-intestinal et hématologique. Et dans le même temps, la part de décès non-liés au VIH parmi des personnes en stade sida est en augmentation, comme l'a montré une étude récente, avec 20% en 1999 contre 26% en 2004. L'enquête mortalité 2005, publiée récemment, montre que les causes de mortalité des personnes séropositives ont changé : la part des pathologies sida diminue en proportion, alors que les cancers hépatiques, les affections du foie et les pathologies cardiovasculaires provoquant le décès sont en augmentation. Ce changement du spectre des morbidités et mortalités avec des pathologies non-associées au VIH qui se retrouve de plus en plus fréquemment chez les personnes vivant avec le VIH, s'explique notamment par l'allongement des durées de vie.

Les concepts clefs de la fragilité

Cette notion est apparue dans le milieu de la gériatrie à la fin des années 80. La définition qui fait consensus explique que c'est un état physiologique de vulnérabilité aux perturbations extérieures qui est accru. Cet état physiologique résulte de dérégulations, de diminution des réserves physiologiques des multiples systèmes physiologiques. Les multi-systèmes qui sont impliqués dans le concept de la fragilité, sont les systèmes neuromusculaire, endocrinien et immunitaire.

Les symptômes de la fragilité

La fragilité est définie par un ensemble de symptômes, qui sont dépendants les uns des autres, Il faut un certain nombre de ces symptômes, une certaine masse critique de ces symptômes pour qu'il y ait une apparition clinique de la fragilité. Mais ces symptômes ne sont pas spécifiques à la fragilité ; par exemple, les plus fréquents sont la perte de masse musculaire, la fragilité osseuse, la susceptibilité à

la chute, une très faible masse corporelle, une instabilité de la pression artérielle, une susceptibilité aux infections, la diminution du réseau social, des capacités physiques diminuées, une modification des fonctions cognitives, et les symptômes dépressifs. Ce n'est pas parce que ces symptômes sont présents qu'une personne peut être définie comme fragile, mais parmi les individus fragiles on rencontre principalement ces symptômes.

Comment identifier les personnes fragiles ?

Depuis 1990 beaucoup de recherches se sont développées sur la fragilité afin d'identifier les personnes fragiles. Deux critères ont émergé récemment. Le critère le plus utilisé aujourd'hui, est le critère de Fried. Ce critère explore cinq composantes physiques et physiologiques : la lenteur, la faiblesse, la perte de poids, une faible activité physique et l'épuisement. Si une personne présente au moins trois de ces cinq composantes, elle sera considérée comme fragile, si elle en présente une ou deux elle sera considérée comme pré-fragile, et elle sera considérée comme non-fragile s'il n'en présente aucune.

Les bio-marqueurs associés à la fragilité sont principalement : des marqueurs pro-inflammatoires, avec une augmentation de l'interleukine 6* (majoritairement décrite) et de la CRP (Protéine C-reactive) ; des marqueurs de coagulation, avec une augmentation des D-dimer et des facteurs VIII, et une diminution des niveaux d'hémoglobine ; des marqueurs hormonaux, avec une diminution des hormones de croissance, de l'IGF-1 et de la DHEA.

Parmi les dimensions importantes qui définissent la fragilité, le style de vie provoque et nourrit certains critères. En effet la sarcopénie qui est donc la perte de masse musculaire, est un composant majeur de la fragilité. Or, une mauvaise ou une faible consommation alimentaire ou une faible activité physique sont des forts contributeurs d'une perte de masse musculaire, ce qui peut provoquer ensuite des signes de fragilité avec une vulnérabilité accrue. Autre principe aussi important qu'intéressant est le « use it or lose it », qui explique que quelque chose non utilisé se perd. Ce concept valable dans de nombreux domaines, s'observe aussi pour le corps humain, tant au niveau des composantes fonctionnelles et physiologiques qu'au niveau de l'activité physique ou cognitive. Ainsi moins on utilise ses muscles ou ses neurones, plus on a des risques d'être fragile. Enfin, les composantes sociales sont tout aussi importantes, en particulier les facteurs socio-économiques et les facteurs de support social, comme les contacts avec différentes personnes, les entraides, etc. Le fait de maintenir un réseau social, un tissu social, permet de ralentir l'apparition des signes de fragilité.

Fragilité et mortalité

La fragilité est un facteur de mauvais pronostic. De nombreuses études menées chez les plus de 50 ans montrent qu'à niveau égal pour toutes autres variables, la fragilité est un facteur de risque d'hypertension, de maladies cardiovasculaires, de chutes, d'hospitalisation, d'institutionnalisation, de handicap et de décès. Les résultats indiquent que la proportion de personnes encore vivantes au cours des années diminue beaucoup plus fortement lorsqu'elles sont définies comme fragile. Le facteur de fragilité est donc un facteur de risque de décès, en plus de tous les autres facteurs. La fragilité peut aussi correspondre à un stade clinique. Lors d'un vieillissement normal, on atteint le seuil de fragilité à des âges plus élevés, alors que, si le vieillissement s'accélère, le seuil de fragilité est atteint plus rapidement.

Lien entre fragilité et vieillissement

Il existe des caractéristiques communes entre fragilité et vieillissement. Les personnes fragiles sont en moyenne plus âgées que les personnes non-fragiles. Dans les deux cas on constate la diminution des réserves physiologiques et fonctionnelles, la diminution de la fonction de chaque organe. Que ce soit au niveau du vieillissement ou de la fragilité, on constate une diminution de la capacité de réaction à des perturbations extérieures. Cependant fragilité et vieillissement ne sont pas complètement synonymes, dans la mesure où certaines personnes âgées ne sont pas considérées comme fragiles, et que des personnes jeunes peuvent présenter des signes de fragilité, c'est notamment le cas des personnes vivant avec le VIH.

L'interleukine 6 (IL-6) est appelée la « cytokine des gérontologues »

Marqueurs d'immuno-sénescence,
donc l'état de vieillissement du
système immunitaire

L'inflammation chronique est un phénomène rencontré dans de nombreuses maladies associées à l'âge comme l'athérosclérose, l'arthrite, le cancer, les diabètes, l'ostéoporose, les démences, les maladies vasculaires, et le syndrome métabolique. Le rôle de l'inflammation dans le processus de vieillissement, correspond au fait qu'avec l'âge, on constate une activation des marqueurs pro-inflammatoires qui provoque ces maladies. Avec les années, des espèces réactives oxygénées sont produites et parallèlement le système de défense anti-oxydatif diminue. Ces deux éléments conduisent à une dérégulation et une activation du système immunitaire. C'est ce déséquilibre qui peut entraîner une poussée des marqueurs pro-inflammatoires, qui a son tour entraînera un état inflammatoire systémique provoquant un vieillissement pathologique (pour les maladies qui sont associées à l'âge) et un vieillissement physiologique (déclin fonctionnel). C'est ce qu'on appelle l'inflamm-aging. Cette hypothèse explique en quoi les manifestations du vieillissement ont un lien important avec le statut inflammatoire du corps.

Lien entre VIH et vieillissement

On peut trouver des caractéristiques communes entre le VIH et le vieillissement. Au niveau biologique, on retrouve dans les deux cas un dysfonctionnement des cellules du système immunitaire, une régression progressive d'un tissu, d'un organe du thymus, une augmentation de cellules CD8+CD28^{-*}, une augmentation des marqueurs pro-inflammatoires, une augmentation des marqueurs de coagulation. Au niveau clinique, on retrouve dans les deux cas une diminution de la densité minérale osseuse, une détérioration des fonctions cognitives, la fonte de la masse musculaire, et les maladies associées à l'âge.

Concernant les marqueurs de coagulation et la densité minérale osseuse, il n'est pas certain que l'infection par le VIH entraîne elle-même ces manifestations. Il est possible que les traitements soient impliqués, le débat n'est pas clos.

On a observé un lien entre le taux de CD4 et les marqueurs de fragilité. Quand le taux de CD4 est supérieur à 400 CD4, il a peu d'influence sur les signes de fragilité, mais en dessous de 400 CD4, on observe un fort lien avec la fragilité.

Cercle vicieux de l'activation immunitaire

Les infections chroniques ne peuvent-elles pas être un modèle d'accélération du vieillissement ? Les infections virales chroniques, telles que le cytomégalovirus ou l'infection par le VIH peuvent conduire à des manifestations associées à l'âge. Ces infections virales qui sont constamment dans le corps humain, entraînent une activation immunitaire chronique, qui provoque le phénomène d'immuno-sénescence (ou vieillissement du système immunitaire). Ce phénomène entraîne à son tour une augmentation des marqueurs pro-inflammatoires, qui provoque une activation du système immunitaire chronique. Ce schéma permet de se rendre compte qu'en plus de l'âge chronologique, les infections chroniques type CMV ou VIH peuvent accélérer le processus de vieillissement, ou se rajouter à un processus déjà existant qui serait l'âge chronologique.

Plusieurs hypothèses d'étude de la fragilité chez les personnes infectées par le VIH ont été décrites récemment dans la littérature. Concernant l'hypothèse selon laquelle l'inflamm-aging conduirait à la fragilité, il a été montré que les personnes ayant le CMV étaient plus fréquemment fragiles que celles qui ne l'avaient pas. Deux études ont décrit des cas montrant que l'augmentation de marqueurs pro-inflammatoires ou de coagulation pourrait entraîner des signes de fragilité chez les personnes vivant avec le VIH. Enfin, certaines molécules antirétrovirales peuvent entraîner dans les adipocytes une augmentation de la production d'espèces réactives oxygénées qui sont impliquées dans le processus de vieillissement normal, et une augmentation des marqueurs pro-inflammatoires.

Autre cascade dans la sphère sociale

La diminution du réseau social et la présence de symptômes dépressifs que l'on peut observer chez les séropositifs pourraient conduire à une diminution des activités physiques et/ou cognitives, ce qui peut entraîner une augmentation des signes de fragilité. Cette dimension sociale ne doit vraiment pas être négligée.

Mais, la fragilité peut être réversible, cela dépend du stade auquel on est. Au début du stade de fragilité, cela peut être réversible, s'il y a augmentation de l'activité physique et/ou cognitive. A des degrés plus importants, quand les cinq composantes sont significatives, c'est beaucoup plus compliqué d'arriver à une réversibilité.

Impact de la fragilité sur la réponse au traitement

L'objectif de l'étude à laquelle a participé Loïc Desquilbet était de savoir si les manifestations de signes de fragilité au moment d'initier une multithérapie contre le VIH étaient prédictives de ce qui allait se passer par la suite en termes de sida ou de décès. Cette étude a été menée à partir de la cohorte américaine MACS* afin de définir un phénotype de fragilité. Les participants étaient répartis en deux groupes : les personnes qui n'étaient pas au stade sida au moment d'initier un traitement, et les personnes ayant déclaré la maladie au moment de leur mise sous traitement. Il a été montré que les personnes qui étaient fragiles au moment d'initier un traitement avaient plus de risques de déclarer un sida ou de décéder au cours du temps. De même les personnes au stade sida à l'initiation du traitement, ont un risque beaucoup plus élevé de décéder. On observe là encore que les personnes fragiles et au stade sida à l'initiation du traitement ont plus de risque de décéder après mise sous traitement que celle ne présentant pas de signes de fragilité.

Quand on tient compte de tous les facteurs, on retrouve un effet significatif, que ce soit chez des personnes séropositives ou sidéennes à l'initiation du traitement, des signes de fragilité sur le risque de décès ou de déclarer le sida.

Perspectives

Aujourd'hui, il reste encore à étudier les mécanismes d'apparition de la fragilité chez les personnes vivant avec le VIH. Quels sont les bio-marqueurs de fragilité chez ces personnes ? Sont-ils différents des personnes séronégatives ? Les troubles neurocognitifs précèdent-ils ou suivent-ils l'apparition de signes de fragilité ? Quel est l'impact des traitements sur la fragilité ? Les HAART* ralentissent-ils le processus conduisant à la fragilité ? Quelle est l'influence de la durée d'exposition aux traitements ? La prévalence de fragilité est-elle identique chez les séronégatifs et les séropositifs depuis longtemps sous antirétroviraux ? Enfin, il est important de trouver des stratégies pour ralentir la manifestation des signes de fragilité ?

En 2008, l'ANRS a réuni un groupe sur « VIH et vieillissement » pour avancer dans ce domaine. L'étude ANRS Cogloc évalue aujourd'hui des performances fonctionnelles et les troubles neurocognitifs.

Enfin, une étude sur la fragilité est menée actuellement à l'hôpital à Saint-Antoine. Elle porte sur des personnes séronégatives et séropositives, avec ou sans sous traitement et des sujets sans traitement. En pratique, l'évaluation de la fragilité prend en moyenne quinze minutes. Les cinq critères décrits plus haut permettent de définir le niveau de fragilité des personnes : la lenteur, une marche au rythme usuel, sur une longueur de 5 ou de 10 mètres ; la faiblesse, mesure de la force du poignet en serrant un dynamomètre ; la perte de poids non-intentionnelle ; le niveau d'activité physique et l'épuisement. Ces trois derniers critères sont recueillis par auto-questionnaires en 10 questions.

Concrètement

Certains parmi nous bénéficient ou bénéficiaient de ce qu'on appelle l'aide à domicile. Avec les trithérapies, les signes de maladie « visibles » s'estompent, et les refus de nos dossiers d'aide à domicile augmentent. Pourtant la fatigue liée à des années de traitements est réelle, mais on ne peut pas la quantifier ni la prouver. La fragilité n'est pas une pathologie en elle-même et elle n'est pas reconnue comme telle. Évaluer la fragilité chez les personnes vivant avec le VIH est quelque chose de très récent, pas encore validé par les autorités sanitaires. Les recherches et leurs publications sont donc nécessaires pour que cela puisse être accepté, mais ce n'est pas pour tout de suite.

Multicenter Aids Cohort Study

Highly Active AntiRetroviral Therapy pour traitement antirétroviral hautement actif.

VIH et contrôleurs d'élite

Nous sommes peu à pouvoir contrôler spontanément notre charge virale à long terme en l'absence de traitement antirétroviral et encore moins à pouvoir la maintenir ainsi en dessous du seuil de détection standard. Un des facteurs responsables de ce contrôle serait un défaut de fonctionnement d'un des produits des gènes du VIH.

En l'absence de traitement antirétroviral, lorsque notre charge virale plasmatique est inférieure à 50 copies par millilitre sur long terme, nous pouvons recevoir l'appellation de *contrôleur d'élite*. Cette notion repose sur une définition tenant compte de la charge virale et non du nombre de CD4. Il existe aussi un nombre beaucoup plus important d'entre nous appelés *non progresseurs à long terme* qui repose sur un taux de CD4 stable dans la durée (plus de 10 ans). Le groupe des *contrôleurs d'élite* n'est pas complètement inclus dans celui des *non progresseurs à long terme*, car, malgré une charge virale indétectable, quelques contrôleurs d'élite peuvent voir leur CD4 baisser en dessous du nombre normal au cours du temps.

L'origine de ce contrôle spontané et durable de la charge virale n'est pas entièrement élucidée, mais repose sans doute à la fois sur des caractéristiques de l'organisme et du virus lui-même. Jusqu'ici les études se sont majoritairement concentrées sur les éléments propres à notre organisme qui pourraient faciliter ce contrôle, avec notamment des éléments de réponse trouvés au niveau du complexe majeur d'histocompatibilité (système HLA), de la réponse immune innée, de la réponse immune assurée par les lymphocytes CD4 et CD8 et du corécepteur de surface cellulaire CCR5.

Dans un article publié dans la revue PLoS Pathogens* en avril 2009, plusieurs groupes de chercheurs américains se sont intéressés à la composante virale qui permettrait d'expliquer ce contrôle.

Jusqu'ici le séquençage* des gènes du virus chez les contrôleurs d'élite n'a pas permis de mettre en évidence de différence génétique virale commune par rapport aux non contrôleurs. Par contre, ces études ont mis en évidence une moins grande variabilité des sous-types de virus chez les contrôleurs. Lorsqu'une infection progresse, les sous-populations virales sont nombreuses et évoluent au cours du temps, ce qui conduit à l'existence de multiples séquences virales détectables et une dérive progressive par rapport à la souche responsable de l'infection initiale. Le constat d'une moindre variabilité chez les contrôleurs d'élite suggère que leur virus s'adapte moins bien à l'organisme et qu'il est plus proche de la souche initiale. La piste génétique n'ayant pas permis d'expliquer cette différence, les scientifiques se sont orientés vers la recherche de différences fonctionnelles.

Article accessible à l'adresse
www.plospathogens.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.ppat.1000377

Détermination de l'ordre d'enchaînement des nucléotides (séquences) dans les polymères biologiques (ARN, ADN, protéines) par des techniques de biologie moléculaire. Utilisé pour l'identification des génotypes et la recherche des mutations de résistance.

L'enveloppe des élites

Plus spécifiquement, les chercheurs de l'article cité se sont intéressés à un gène du VIH-1 appelé env*. La protéine pour laquelle code ce gène correspond à la glycoprotéine d'enveloppe, une molécule du virus qui lui permet d'interagir avec la surface des cellules (qui reconnaissait le récepteur CD4 et le corécepteur CCR5) et de faciliter ainsi l'insertion virale dans celles-ci pour les infecter. Grâce à de nouveaux tests cellulaires plus sophistiqués, les chercheurs ont pu évaluer la capacité d'infection de souches de VIH d'origine différente (contrôleurs d'élite, 'progressseurs' chroniques et personnes infectées en phase aiguë). Ils ont utilisé des cellules voulues comme représentatives de celles infectées dans l'organisme et que l'on peut manipuler pour jouer sur le nombre de récepteurs CD4 et CCR5 qu'elles expriment à leur surface. Ce qui ressort de l'étude citée, c'est que les virus isolés des contrôleurs d'élite* ont des capacités amoindries pour interagir avec le récepteur CD4 et le corécepteur CCR5 par rapport à des virus de personnes infectées de façon chronique qui ne contrôlent pas la virémie*. L'étape suivante après l'interaction avec ces récepteurs est la fusion* des membranes de la particule virale et de la cellule pour permettre au matériel génétique du VIH de pénétrer dans la cellule. Là aussi, la cinétique de fusion est altérée : elle est plus lente chez les contrôleurs d'élite que chez les infectés chronique non contrôleurs. Les chercheurs montrent alors que ces caractéristiques corrént avec une capacité de réplication réduite dans les tests cellulaires réalisés en laboratoire. Au passage, ils ont aussi comparé les caractéristiques d'entrée via le produit du gène env pour des souches virales isolées lors d'une infection aiguë* et constaté que celles-ci sont intermédiaires entre celles des contrôleurs d'élite et des infectés chroniques 'progressseurs' - la palette des variations est telle qu'il n'est pas possible de les rapprocher du groupe des contrôleurs d'élite ou de celui des 'progressseurs'.

Quel est le message ?

Cette étude fournit, d'après ses auteurs, la première preuve directe qu'une diminution de la fonctionnalité de la protéine du gène env est une caractéristique des contrôleurs d'élite et que ceci pourrait contribuer à la suppression virale constatée. Il n'est pas encore possible de savoir si les contrôleurs d'élite ont contracté un variant du VIH-1 moins adapté d'emblée ou si les variants moins adaptés et non diversifiés observés sont sélectionnés précocement après l'infection. Quelle que soit l'explication, ceci suggère que les contrôleurs d'élite doivent toujours rester vigilants en terme de contamination possible par un nouveau virus - même s'il est très probable que le contrôle durable de la virémie résulte de tout un ensemble de facteurs, viraux et de l'organisme.

Gène qui constitue avec les gènes gag et pol, la majeure partie du génome du VIH. Les protéines synthétisées par env sont les protéines gp41 et gp120 insérées dans la membrane du virus.

Echantillon de 38 séquences différentes du gène env provenant de sept personnes.

Echantillon de 32 séquences différentes du gène env provenant cette fois de sept 'progressseurs'.

Voir aussi notre article sur les nouvelles données pour la fusion, page 26.

Echantillon de 23 séquences différentes du gène env provenant de 20 personnes.

Act Up-Paris a 20 ans

Act Up-Paris est une association de lutte contre le sida, créée en 1989 et issue de la communauté homosexuelle. 20 ans après sa création, l'association est toujours présente pour défendre les droits de toutes les minorités face au sida : pédés, lesbiennes, détenuEs, usagères et usagers de drogues, étrangères et étrangers en situation irrégulière; prostituéEs, femmes,...

Personnes séropositives et militantEs concernéEs par la maladie luttent quotidiennement, parce que le sida n'est pas une fatalité. Ce 20e anniversaire est une nouvelle fois l'occasion de remettre le sida au coeur du débat citoyen et politique. Sans vouloir s'enfermer dans un esprit commémoratif, marquer ces 20 ans va permettre de dénoncer le fait que l'association a besoin d'exister encore auprès du grand public, de faire valoir son expertise ; de mettre en avant les victoires mais aussi, et surtout, les combats encore nombreux à mener.

Deux dates symbolisent la lutte menée depuis 20 ans par Act Up-Paris : la Marche des Fiertés, qui rassemble la communauté homosexuelle – dont l'association est issue – et le 1er décembre, journée mondiale de lutte contre le sida. C'est donc en toute logique que ces deux dates seront le cadre des 20 ans d'Act Up-Paris.

Entre juin et décembre, une série d'évènements vont ponctuer l'actualité : notre présence renforcée par les stands sur des évènements festifs, une exposition d'art contemporain, des concerts et soirées, des projets audiovisuels et éditoriaux... autant d'occasions de rappeler nos messages et notre volontarisme dans la lutte contre le sida.

Information=pouvoir

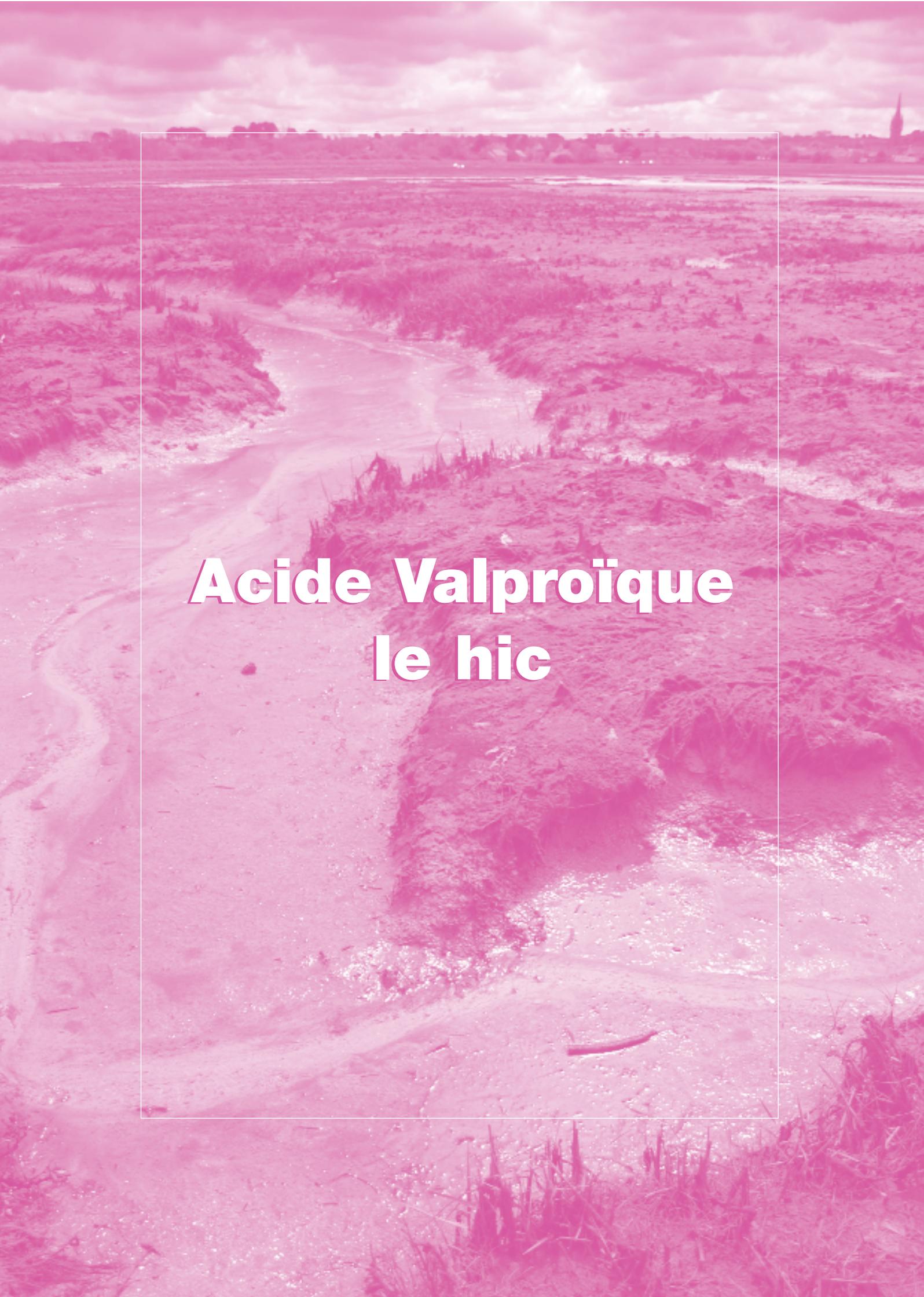
Car notre logique repose sur l'idée d'empowerment : une prise de pouvoir par les malades sur tout ce qui concerne leur santé. L'information scientifique et thérapeutique est une condition nécessaire pour être pleinement acteurs de la prise en charge de notre maladie, et participer de façon éclairée aux décisions qui sont prises au nom de notre santé par les médecins, les industriels du médicaments, les travailleurs sociaux, les responsables politiques ou administratifs.

C'est pourquoi nous nous formons au langage et aux réalités scientifiques, sociales, juridiques, politiques ou encore économiques. Nous confrontons l'expertise institutionnelle à notre propre expérience. De cette confrontation naît un type d'information inédite, qui n'est pas de la vulgarisation ni du seul témoignage : c'est une information exigeante, pointue et aussi militante, dont les bénéfices pour les malades, mais aussi pour la communauté scientifique, sont aujourd'hui reconnus.

C'est l'information produite par les militants d'Act Up-Paris qui se retrouve dans Protocoles et que nous faisons parvenir dans les services de maladies infectieuses des hôpitaux de Métropole mais aussi des départements d'outre-mer. De plus, les RéPI, réunions publiques d'information, qui ont lieu tous les deux mois permettent que se rencontrent expertise médicale et expérience des malades. Cette année 2009, verra la réédition de *sida : un glossaire*, brochure définissant les termes techniques et scientifiques indispensables, du *guide des droits sociaux*, décrivant de façon critique l'ensemble des prestations auxquelles une personne vivant avec le VIH peut prétendre, ainsi qu'un nouveau guide, des bases pour comprendre destiné à accroître les connaissances des personnes qui souhaitent approfondir les notions scientifiques, biologiques, immunologiques, etc.

Pour nous rejoindre, car nous plus nous serons nombreux plus nous serons forts, retrouvez-nous chaque jeudi à 19h15 à l'Ecole des Beaux Arts, 14 rue Bonaparte, M° St Germain des Prés.

Pour connaître nos activités :
01 48 06 13 89 / actup@actupparis.org
/ www.actupparis.org



**Acide Valproïque
le hic**

VIH, HDAC et acide valproïque

Article publié en mars 2009 dans la revue scientifique *Journal of Virology* et cosigné par le groupe de David Margolis de l'université américaine de Chapel Hill en Caroline du Nord et par les équipes de recherche en chimie médicinale des laboratoires Merck.

Parce que le VIH est capable de rester tapi dans certaines cellules sans se reproduire et ainsi d'échapper aux défenses immunitaires et aux attaques des médicaments antirétroviraux, il constitue ce que l'on appelle des réservoirs. Ceux-ci sont considérés comme responsables de la recrudescence rapide de la multiplication du virus après un arrêt de traitement antirétroviral qui était pourtant capable de maintenir la charge virale dans le sang en dessous du seuil de détection. Afin de lutter contre ces réservoirs, il est important de connaître les mécanismes qui permettent au virus de rester ainsi caché dans une cellule.

C'est précisément ce à quoi s'attachent des chercheurs dans un récent article*. Il y est question d'une famille de molécules (des enzymes appelées histone déacétylases ou HDAC en abrégé) qui sont capables d'empêcher l'expression du patrimoine génétique du VIH intégré dans certaines cellules infectées. De là à exploiter ces connaissances pour identifier de nouvelles pistes de traitement visant à purger ces réservoirs, il n'y a qu'un pas que les chercheurs ont déjà franchi, notamment avec une molécule inhibitrice de cette famille d'enzymes dont nous avons déjà parlé, l'acide valproïque.

Les réservoirs lymphocytaires

Le réservoir à VIH le mieux décrit est constitué par un certain type de lymphocytes T CD4, cibles les plus connues du virus. Ces lymphocytes, dont une des missions est de patrouiller dans notre corps pour défendre celui-ci contre la présence d'organismes étrangers, peuvent se présenter sous différentes formes. Lorsqu'ils sont en cours d'attaque, ils se multiplient pour éliminer les corps étrangers – s'ils sont infectés par le VIH et en l'absence de traitement antirétroviral, ils contribuent alors à produire une charge virale importante. Lorsque l'attaque par un corps étranger a été jugulée, certains de ces lymphocytes vont arrêter de se multiplier et se mettre en veille. Ils deviennent alors ce que l'on appelle des lymphocytes au repos ou lymphocyte mémoire. Notre organisme renferme ainsi toute une famille de lymphocytes de ce type dont chacun reconnaîtra un corps étranger et pas un autre. Leur rôle sera de se réactiver, et donc se multiplier de nouveau, en cas de nouvelle attaque par le même organisme étranger qu'ils reconnaissent spécifiquement.

Si le VIH infecte un de ces lymphocytes pendant qu'il se multiplie, la cellule ainsi infectée devrait être éliminée par le système immunitaire ou par la surcharge virale. Par contre, si l'infection a lieu lorsque le lymphocyte est en train de se mettre au repos, le VIH pourra s'intégrer dans le génome de la cellule infectée qui pourra ainsi survivre plusieurs dizaines d'années si elle ne rencontre pas le corps étranger

qu'elle est chargée d'éliminer. En effet, la mise au repos (en mémoire) s'accompagne aussi du repos de la réplication du VIH. La cellule n'est alors pas reconnue comme porteuse du VIH par le système immunitaire. En jargon scientifique, on dira que le lymphocyte mémoire CD4 est porteur d'un provirus VIH latent. On estime que moins d'un lymphocyte T CD4 au repos sur un million est porteur d'une forme virale de ce type chez les personnes traitées. Cela représenterait donc un total d'environ un million de cellules de ce type infectées dans tout l'organisme.

Pas de repos pour le VIH

Si l'on pouvait trouver un moyen de traiter ces cellules infectées pour qu'elles expriment de nouveau le VIH – afin que celui-ci les tue ou que les cellules soient détruites par le système immunitaire – sans pour autant entraîner leur multiplication, c'est-à-dire sans les réactiver, on pourrait imaginer les éliminer et purger l'organisme de ce réservoir. Une telle stratégie nécessite aussi l'emploi conjoint d'un traitement antirétroviral hautement efficace afin d'éviter la contamination d'autres cellules.

La latence du VIH chez les lymphocytes CD4 mémoire est la conséquence de tout un ensemble de changements qui se produisent dans la cellule lors de la mise au repos. Le profil d'expression des gènes de la cellule est modifié et conduit à la perte de la présence de facteurs qui agissent pour faciliter l'expression des gènes – des facteurs de transcription, entre autres – à la fois de la cellule elle-même et du VIH intégré dans le génome cellulaire. Et c'est là qu'interviennent les inhibiteurs de HDAC.

HDAC et VIH

Sous cette abréviation se cache une famille d'enzymes – c'est-à-dire des protéines capables de modifier d'autres molécules – appelées histone déacétylases. Pour simplifier*, il suffit de savoir que ces enzymes modifient des protéines (les histones) d'une certaine façon (la déacétylation en l'occurrence) qui conduit à un changement de la configuration de l'ADN entraînant une perte de la possibilité d'exprimer des gènes. En bloquant ces enzymes HDAC, on facilite donc l'expression des gènes.

L'article dont il est question en introduction précise que seul un nombre limité de HDAC sont capables de réprimer l'expression des gènes du VIH-1. Les HDAC se présentent en effet comme une superfamille de protéines contenant un domaine capable d'effectuer leur activité d'enzyme (la déacétylation). Ces protéines se regroupent en différentes familles, appelées classes I, IIa, IIb, III et IV. Les HDAC de classe III sont aussi affublées du doux nom de sirtuines. Les autres sont au nombre de onze. Ces différentes HDAC diffèrent au niveau de leur structure, fonction enzymatique, localisation intracellulaire et profil d'expression. L'expression (ARN et protéine) des onze HDAC non-sirtuines ainsi que leur distribution intracellulaire ont été évaluées dans les cellules T CD4 au repos de personnes séropositives avec une charge virale contrôlée. Grâce à des tests cellulaires réalisés en laboratoire, les chercheurs ont pu mettre en évidence que seules quelques unes des HDAC évaluées (1 à 3) étaient présentes au niveau de séquences d'ADN particulières impliquées dans l'expression du VIH-1. Le ciblage spécifique de ces HDAC – grâce à une technique, l'interférence ARN, qui permet de les éliminer physiquement dans des cellules en culture – a aussi montré que les HDAC 2 et 3 contribuent effectivement à réprimer l'expression de gènes du VIH-1. Les auteurs de l'étude concluent qu'afin d'éviter des effets secondaires toxiques lors de l'utilisation d'inhibiteurs anti-HDAC peu spécifiques, il serait préférable de viser un sous-groupe de HDAC grâce à des inhibiteurs plus spécifiques et leurs travaux précisent les HDAC à inhiber.

Effets des anti-HDAC sur les réservoirs VIH

Parmi les inhibiteurs de HDAC investigués depuis quelques années au niveau clinique, une molécule utilisée comme anticonvulsif se distingue des autres : l'acide valproïque. Nous avons déjà consacré quelques articles à ce sujet dans Protocoles dans les numéros 39-40 (décembre 2005), 43 (juillet 2006) et 46 (mars 2007, fiche essai DEPAVIR).

Pour en savoir plus voir la partie correspondante page 17.

Références :

- 1- Les résultats de DEPAVIR ANRS EP 39 ont été publiés en juin 2008 dans la revue scientifique AIDS.
- 2- Les résultats de l'étude américaine ont été publiés dans le 'Journal of Infectious Diseases' le 15 mars 2007 par l'équipe américaine de Robert Siliciano (Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore).
- 3- Les résultats préliminaires de l'étude pilote ont été publiés dans la revue The Lancet le 13 août 2005.
- 4- Les résultats d'un essai mené par une autre équipe américaine (celle de David Margolis en Caroline du Nord) ont été publiés dans le même numéro de la revue AIDS.

Acide valproïque

Les résultats de l'essai DEPAVIR ANRS EP 39¹ qui évaluait l'impact de l'acide valproïque sur le réservoir lymphocytaire du VIH chez des personnes sous traitement antirétroviral efficace, montrent qu'une thérapie prolongée avec l'acide valproïque n'est pas suffisante pour réduire la taille du réservoir à VIH-1 que constituent les lymphocytes T CD4+. Ce résultat va dans le même sens que ceux de l'étude américaine de l'équipe de Baltimore². Ces deux études ne confirment donc pas les résultats préliminaires issus d'une étude pilote³ portant sur quatre personnes qui avait suggéré un effet bénéfique de l'acide valproïque pour accélérer l'élimination du VIH de certains réservoirs.

Pour compléter, les résultats d'un essai mené par une autre équipe américaine de Caroline du Nord⁴ et portant sur 11 personnes indiquent un effet limité de l'acide vaproïque chez seulement 4 personnes.

En résumé, pour l'heure, l'acide valproïque n'a pas tenu ses promesses.

Au-delà de l'acide valproïque

Mais, comme le montre l'étude américaine commentée plus haut, il existe toute une famille d'enzymes HDAC et un nombre limité d'entre elles sont impliquées dans le contrôle du VIH. D'autres inhibiteurs présentant une activité différente de celle de l'acide valproïque – actif contre les classes I (HDAC 1, 2, 3 et 8) et IIa (HDAC 4, 5, 7 et 9) – vis à vis de celles-ci pourraient donc s'avérer plus efficaces.

De manière générale, les inhibiteurs de HDAC sont actuellement évalués dans de nombreuses pathologies. On notera aussi qu'un certain nombre d'inhibiteurs de HDAC sont en essais cliniques et que l'un d'entre eux, le vorinostat (Zolinza®) ou SAHA, a été mis sur le marché pour le traitement des manifestations cutanées des lymphomes T réfractaires avancés. Ce qui est assez surprenant, c'est qu'en dépit de l'apparente non spécificité d'action au niveau des séquences d'ADN de ces inhibiteurs, ils sont plutôt bien tolérés et que, de plus, ils semblent présenter des effets plus ou moins importants dans des domaines thérapeutiques très variés. Certes, nous attendons encore de voir ce que cela peut donner dans l'infection par le VIH. Pour l'heure, ce n'est pas l'acide valproïque qui va nous convaincre ... Enfin, comme souvent dans le domaine de la recherche, de nouveaux développements peuvent se produire et il se pourrait bien que cette classe d'inhibiteurs soit efficace pour une raison différente de l'hypothèse mise en avant (implication de l'acétylation de protéines autres que des histones). Est-ce une raison d'espérer ... ou de s'inquiéter d'être les cobayes de ces recherches ? Au moins dans le cas de l'acide valproïque, il s'agissait d'un médicament déjà connu utilisé dans une autre pathologie.

A retenir

Des enzymes appelées HDAC pour 'histone deacetylase' sont impliquées dans la latence du VIH. Les histones jouent un rôle critique dans la régulation de la transcription des gènes. Les modifications chimiques des histones appelées acétylation ou déacétylation altèrent la structure de la chromatine et affectent ainsi l'accès sur l'ADN de facteurs assurant sa transcription. Inhiber les HDAC entraîne donc l'expression de l'ADN et en particulier, pour une cellule infectée de façon latente par le VIH et contenant le patrimoine génétique du virus sous forme ADN, l'activation du VIH chez cette cellule. L'utilisation de tels inhibiteurs pourrait théoriquement purger les réservoirs à VIH qui se maintiennent sous traitement antirétroviral. L'acide valproïque appartient à la classe des inhibiteurs des HDAC, mais les derniers résultats d'essais cliniques n'ont pas démontré une réelle efficacité pour purger les réservoirs. Ce n'est pas pour autant la fin de l'histoire des inhibiteurs de HDAC dans le cadre de l'infection à VIH, d'autant plus que de nouveaux travaux précisent quelles HDAC sont cruciales pour réguler la latence du VIH et que cette classe d'inhibiteurs aux profils variés semble efficace dans d'autres pathologies.

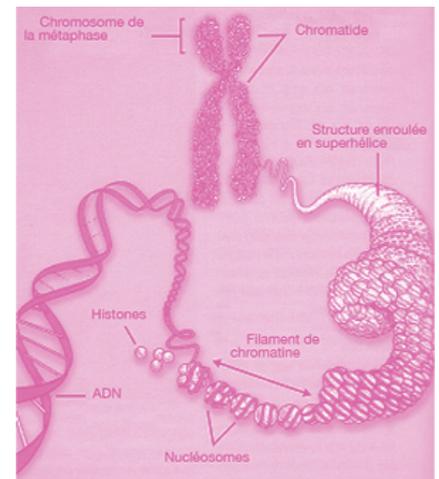
Pour en savoir plus

Les connaissances liées à l'expression des gènes ne sont pas faciles à concevoir tant elles sont en perpétuelle évolution. Prenons le temps de détailler certains concepts afin de permettre d'approfondir un sujet ardu mais accessible en échange de quelques efforts.

Prenons le temps de décortiquer l'appellation HDAC. Il y a tout d'abord les histones. De quoi s'agit-il ? Notre patrimoine génétique est constitué de longues séquences d'ADN, la fameuse double hélice où chaque composant (ou base) du code génétique – les A, T, G et C – s'apparie à sa base complémentaire – A avec T et G avec C. Là, c'est pour la composition primaire. Il n'y a pas vraiment de rupture dans les séquences d'ADN que l'on rencontre dans nos chromosomes. Le long ruban hélicoïdal de bases appariées doit être organisé pour éviter de devenir une structure chaotique, imaginez un fil de laine que vous ne regrouperez pas sous forme de pelote de laine... L'ADN ne forme pas une pelote mais s'enroule tout de même autour de petites structures qui lui permettent de rester cohérent. Ce sont en quelque sorte des mini-pelotes, appelées nucléosomes*. Le centre d'une mini-pelote n'est pas de l'ADN mais un ensemble de protéines, précisément les histones. Ces histones sont au nombre de huit, et forme un octamère. L'ADN s'enroule peu autour de chacune de ces structures octamériques puisque seulement 146 paires de base environ sont en contact avec, l'équivalent de deux tours de pelote. La suite du ruban d'ADN interagit avec une autre mini-pelote et, au final, le tout se présente comme un chapelet de ces petites structures, ce qui constitue la chromatine. Voilà pour le H de HDAC, les histones. Encore un petit effort.

La chromatine existe sous deux formes : lorsque les gènes correspondants sont actifs, elle est plutôt peu compacte et appelée alors euchromatine, sinon, sous sa forme dense, il s'agit de l'hétérochromatine – la forme la plus compacte et la plus connue est celle des chromosomes visibles quand une cellule va se diviser*. C'est maintenant qu'intervient l'acétylation. Concrètement, il s'agit d'une modification chimique – l'ajout d'un groupement acétyl, soit un atome de carbone lié à un oxygène et à un méthyle, lui-même étant un carbone lié à trois atomes d'hydrogène (un groupement COCH_3 en résumé). En quoi cette modification a-t-elle une influence sur l'ADN ? En fait, ce sont les histones qui sont modifiées de cette façon dans les cellules. De forme compacte, elles interagissent sur leur surface avec l'ADN qui s'y enroule, mais elles présentent des parties terminales en forme de protubérance – si l'ADN est une suite d'acides nucléiques, une protéine est une suite d'acides aminés ; il y a donc un début et une fin, et l'une de ces extrémités n'est pas intégrée dans la forme compacte. Si l'histone est acétylée sur un acide aminé particulier de cette protubérance, sans rentrer dans les détails chimiques de charge positive qui devient neutre, la structure de la chromatine se détend. Sous cette forme, d'autres protéines peuvent interagir et faciliter l'expression des gènes, dont les fameux facteurs de transcription évoqués plus haut – la transcription est l'étape qui permet de convertir l'ADN en ARN, prélude à la traduction en protéine. Par contre, si les histones ne sont pas acétylées, la chromatine est compactée et la transcription des gènes est empêchée. Il ne nous reste plus qu'à préciser comment l'acétylation est modulée.

L'acétylation des histones est le fait des enzymes appelées histone acétyltransférases et le phénomène inverse, la déacétylation (élimination du groupement COCH_3), est dû aux HDAC, les enzymes déacétylases donc. Si les enzymes HDAC l'emportent, elles favorisent donc des formes de chromatine compacte avec extinction de l'expression des gènes. C'est ce qui se passe très vraisemblablement lorsque les lymphocytes T CD4 se mettent au repos. Pour réactiver l'expression du VIH dans ces cellules, l'idée a donc germé, il y a quelques temps dans les laboratoires de recherche d'utiliser des inhibiteurs de ces enzymes. Un anti-HDAC, en empêchant la déacétylation et donc en maintenant des histones sous forme acétylée, favorise l'expression des gènes, dont ceux, potentiellement, du VIH intégré dans le génome de la cellule infectée. A suivre...





Dire ? Ne pas le dire ? Comment ?

Après le colloque du 30 novembre-1^{er} décembre 2007 et la rencontre à l'Assemblée nationale en octobre 2008, l'Interassociatif Femmes & VIH organise à la rentrée prochaine une nouvelle rencontre qui portera sur la question de la visibilité et l'invisibilité des femmes séropositives. Retenez la date.

Samedi 3 octobre 2009, de midi à 22h30.

Pour aborder les questions de l'invisibilité et des discriminations à l'encontre des femmes concernées par la maladie, la prochaine rencontre « Comment faire tomber les masques ? » sera organisée en deux temps. Sur le modèle des rencontres organisées depuis 2004, l'après-midi se déroulera autour de 4 ateliers réunissant les femmes concernées. La soirée, plus festive, donnera la parole aux femmes séropositives qui pourront monter sur scène afin de présenter leur travail de création, au travers différents modes d'expressions qu'elles utilisent pour rendre visibles leurs vécus avec la maladie. Cet après-midi se déroulera à Espace Oscar Niemeyer, Place du Colonel Fabien, Paris XIX^e.

Détails

12h - 13h30 : Accueil et collations pour les femmes venant de l'Île-de-France et des régions.

14h - 14h30 : Ouverture de la rencontre en plénière.

14h30 - 17h : Ateliers de travail réservés aux femmes concernées qui déclineront la question suivante : Qu'est-ce qui doit changer pour que l'on puisse en parler...

1 ...à son partenaire ?

2 ...à son entourage professionnel ?

3 ...à son entourage familial ?

4 ...au milieu médical ?

17h30 - 18h30 : Plénière ouverte à touTES (compte-rendus des ateliers et perspectives).

18h30 à 20h : Repas organisé par l'association Heshshima et présentation de leurs activités.

20h à 22h30 : Spectacles réalisés par :

- l'interassociatif Femmes & VIH de la région PACA : vidéo « Paroles de femmes séropositives »

- le Théâtre de l'Opprimé et l'Association Marie-Madeleine : pièce « Mariez-moi, Docteur ! »

- la Main fine : défilé de mode de leur créations ;

- des chansons et du Slam (création en cours).

Pour y assister

Inscriptions avant le 18 septembre 2009, par mail à [inscription@femmesetvih.org] ou par courrier à Interassociatif Femmes & VIH : s/c Sida Info Service 190 Boulevard de Charonne 75020 Paris.

L'interassociatif Femmes et VIH regroupe Act Up-Paris, le Mouvement Français pour le Planning Familial et Sida Info Service et African Positive Association, Aides, Arcat, Association Marie Madeleine, la Cadac, Couples Contre le Sida, le CRIPS, Femmes médiatrices de Pantin, Frisse, Ikambéré, LFMR, Médecins du monde, Uraca, SolEnSi.

**Antirétroviraux
et risque
cardiovasculaire,
recommandations**



Abacavir, mon coeur

L'abacavir est le nom de la molécule commercialisée sous le nom Ziagen® et en combinaison avec d'autres inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse dans Kivexa® (avec la lamivudine/Epivir®) et dans Trizivir® (avec la lamivudine et la zidovudine/Retrovir®).

Dans le dernier numéro, nous rendions compte des derniers résultats présentés à la conférence sur les rétrovirus et les infections opportunistes (CROI) en février 2009 concernant le risque d'infarctus du myocarde associé à la prise de certains antirétroviraux, en particulier l'abacavir*. Nous concluons sur les recommandations émises par un des orateurs de la conférence, en attendant celles du groupe d'experts français pour la prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH. C'est maintenant chose faite, le groupe a rendu ses recommandations ainsi que l'agence européenne du médicament.

Dans notre dossier CROI de mars 2009 (Protocoles 55) sur la prise d'antirétroviraux et le risque cardiovasculaire, nous rapportions les résultats de quatre études montrant une association entre l'exposition à un inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse ou analogue nucléosidique (INTI), l'abacavir, et le risque d'infarctus du myocarde ou d'autres événements cardiovasculaires (études DAD¹, SMART², BHFVIH³, STEAL⁴), alors que dans deux autres études, ceci n'était pas constaté (essais cliniques du laboratoire GSK, GlaxoSmithKline, et étude longitudinale de cohorte ALLRT⁵). L'analyse de ces résultats a conduit l'agence européenne du médicament (EMA) à émettre un avis sur un éventuel changement de traitement. Celui du groupe d'experts français est plus détaillé et présente aussi des recommandations pour l'utilisation des inhibiteurs de protéase en rapport avec le risque d'infarctus.

L'avis de l'agence européenne du médicament

Après avoir passé en revue les données récentes sur le risque d'infarctus du myocarde associé avec la prise d'abacavir, le comité des produits médicaux à usage humain de l'agence européenne du médicament concluait le 29 avril dernier qu'il n'y avait pas suffisamment de preuves pour recommander un changement de traitement pour la prise en charge. Cet avis a été émis par le comité suite aux divergences entre les résultats des différentes études – y compris les données de la base hospitalière française – et au fait qu'un lien causal entre le traitement par l'abacavir et le risque d'infarctus ne pouvait être ni confirmé, ni réfuté. De plus, à ce jour, le comité rappelle qu'aucun mécanisme biologique n'explique l'accroissement potentiel du risque d'infarctus associé à l'abacavir. Cependant, le comité précise que lors d'une prescription d'abacavir, le prescripteur doit faire en sorte de minimiser les facteurs de risques cardiovasculaires modifiables – tabac, hypertension artérielle, hyperlipidémie.

L'avis du groupe d'experts français pour la prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH

De son côté, le groupe d'experts vient de publier un addendum en date du 13 avril 2009 au rapport publié en juillet 2008 qui tient compte des nouvelles données présentées à la CROI [addendum du 13 avril 2009 au chapitre 5 sur le 'Traitement antirétroviral' disponible sur le site du ministère]. Certaines pistes distinguant ces études ont été identifiées pour tenter d'expliquer les divergences des conclusions. Le groupe d'experts a constaté que dans ces deux dernières études reprenant les essais randomisés, les participants étaient en majorité naïfs d'antirétroviraux à l'inclusion et avaient donc une charge virale élevée, de plus ils étaient en moyenne 10 ans plus jeunes que ceux de DAD et du BHFVIH. Pour les personnes incluses dans les quatre études montrant un risque accru, le groupe d'experts note aussi que celles-ci avaient en grande majorité été pré-exposées à d'autres analogues nucléosidiques avant de recevoir l'abacavir. Le groupe d'experts a conclu en précisant que la question restait toutefois posée c'est-à-dire savoir si le sur-risque d'infarctus du myocarde concernait l'ensemble des personnes recevant de l'abacavir ou uniquement celles non-naïves qui commençaient l'abacavir.

Précisions des experts

Le groupe d'experts a ainsi introduit une nouvelle section intitulée « risque coronarien et exposition aux antirétroviraux » dans son rapport et émet les nouvelles recommandations suivantes pour prendre en compte le risque cardiovasculaire, et plus particulièrement coronarien, chez toutes les personnes vivant avec le VIH :

« Les interventions nécessaires pour agir sur les paramètres modifiables (tabac, lipides, glycémie, HTA, exercice, régime) doivent être mises en œuvre. »

« Chez des patients naïfs de traitement, les données disponibles ne permettent pas d'émettre de recommandation concernant le choix de l'abacavir au regard du risque cardiovasculaire. »

« Chez des patients ayant un haut niveau de risque cardiovasculaire et une charge virale indétectable, il convient d'éviter d'introduire l'abacavir s'il existe une alternative efficace. »

« Chez des patients ayant un haut niveau de risque cardiovasculaire et une charge virale indétectable sous un traitement comportant l'abacavir depuis plus d'un an, les données disponibles ne permettent pas d'émettre de recommandation générale sur l'indication de retirer l'abacavir ; une analyse individuelle du rapport bénéfice/risque est recommandée. »

En plus du risque éventuel associé à l'abacavir, les nouveaux résultats des études DAD et de la base française hospitalière (BHFVIH) indiquent que l'exposition cumulée à certains inhibiteurs de protéase (IP ; IP/r quand boostés au ritonavir) peut entraîner un risque accru d'infarctus du myocarde. Toujours dans la même nouvelle section, le groupe d'experts a donc introduit la recommandation suivante :

« L'augmentation progressive du risque coronarien avec l'exposition cumulée à certains IP/r (lopinavir/r, fosamprenavir/r) doit être prise en compte. Ceci peut conduire à considérer un changement d'IP, soit au sein de la classe des IP [au profit de saquinavir/r, possiblement atazanavir/r ou darunavir/r mais on ne dispose pas de donnée concernant le sur-risque coronarien lié spécifiquement à l'exposition prolongée à ces 2 derniers IP], soit en changeant de classe d'antirétroviral. Dans cette perspective, une analyse individuelle du rapport bénéfice/risque est recommandée, et il est indispensable de s'assurer (en considérant toute l'histoire thérapeutique du patient) que le médicament introduit et ceux qui lui seront associés sont pleinement actifs[par l'utilisation de tests de résistance notamment]. »*

Il est à noter que le risque identifié suite à l'exposition aux inhibiteurs de protéase étudiés ne concerne pas le saquinavir, que celui-ci soit boosté ou non par le ritonavir. Dans le paragraphe sur les schémas validés concernant le choix de l'inhibiteur de protéase, citant toujours les nouvelles données de DAD et celles issues de la base hospitalière française, le groupe conclut ainsi que l'exposition au saquinavir boosté au ritonavir (SQV/r) « n'est pas associée à une augmentation significative du risque d'infarctus du myocarde. » En conséquence, le groupe d'experts recommande :

« saquinavir/ritonavir 1000/100 mg deux fois par jour constitue une des options d'IP à utiliser préférentiellement pour le traitement initial, en particulier chez les patients ayant des facteurs de risque cardiovasculaires. »

Pour finir, le groupe d'experts indique la conduite à tenir chez les enfants. Il n'est pas recommandé de changer quoi que ce soit pour les enfants vivant avec le VIH puisque, la problématique du risque cardiovasculaire ne justifie pas de remplacer l'abacavir par un des analogues nucléosidiques actuellement disponibles en pédiatrie.

1- DAD : acronyme pour 'Data collection on Adverse events of anti-HIV Drugs'. Base de données des effets secondaires dus aux antirétroviraux intégrant 11 cohortes, soit 33 347 personnes vivant avec le VIH sur 212 sites en Europe, aux Etats-Unis et en Australie.

2- SMART : essai interrompu en janvier 2006 visant à évaluer l'impact d'une stratégie d'interruptions de traitements antirétroviraux en fonction du nombre de CD4 et ayant conduit à l'observation que cette stratégie était plus susceptible d'entraîner le développement d'infections opportunistes, de complications cardiovasculaires, de toxicités rénale ou hépatique, voire la mort

3- BHFVIH : nouvelle dénomination du DMI-2 depuis 2004 ; système d'information, créé en 1991 à la demande du Ministère de la santé, avec l'accord de la CNIL, lié au fonctionnement des COREVIH (ex-CISIH) pour suivre les personnes vivant avec le VIH hospitalisées ou en consultation

4- STEAL : étude de simplification de traitement antirétroviral chez des personnes ne présentant pas de virémie

5- ALLRT : étude longitudinale de cohorte – abréviation anglaise pour ACTG (AIDS clinical trials group) longitudinal linked randomized trials – regroupant des personnes participant à des essais cliniques

Rendez-vous

Dans chaque numéro de Protocoles nous vous indiquons les rendez-vous de l'association ou du monde associatif ayant trait au domaine thérapeutique et médical.

sida : qui ne risque rien n'a rien.

Notre 75^{ème} Réunion Publique d'Information se tiendra le Mardi 9 juin 2009 de 19h à 22h. Elle portera sur la transmission sexuelle du VIH : c'est quoi le risque ?

Quel que soit son statut sérologique, chacunE s'interroge sur le risque de transmission du virus du sida. Dans les débats qui traversent actuellement la prévention (notamment sur l'influence de la charge virale et l'impact des traitements), cette notion de risque et de son évaluation est centrale. Comment caractérise-t-on ce risque ? Fellation, insertif, réceptif, circoncis, homme, femme, ... plus risqué ? moins risqué ?

La recherche médicale documente le risque de transmission du VIH en termes de risque par acte, par partenaire ou encore en termes d'infectiosité. Que recouvrent ces notions ? Comment évaluer la dangerosité d'une pratique sexuelle ? Quelle influence des infections sexuellement transmissibles et autres ulcérations génitales ? Enfin, quelle signification donner à cette évaluation du risque en termes collectif ou individuel ?

Au travers de présentations d'épidémiologistes et de sociologues, nous proposons de décoder cette notion du risque : qu'implique-t-elle dans nos vies sexuelles ? dans nos discours et nos pratiques de prévention ? Cette RéPI se tiendra au Centre Wallonie Bruxelles, 46 rue Quincampoix, Paris 4^{ème} M^o : Châtelet Les Halles ou Rambuteau.

Action Traitements

Douleurs musculaires et articulaires, douleurs chroniques, insomnies, stress physique, manque d'énergie : la kinésithérapie et les techniques corporelles peuvent apporter une réponse aux personnes touchées par le VIH. Yves Gilles et Isabelle Ginot répondent à vos interrogations pour mieux comprendre les messages du corps malmené par les traitements et le VIH et décrivent les bénéfices d'une pratique corporelle pour plus de bien-être au quotidien. Yves Gilles (Kinésithérapeute) et Isabelle Ginot (Praticienne Feldenkreis) viendront répondre aux personnes présentes.

Rendez-vous dans les locaux de l'association Action Traitements, 190 boulevard de Charonne 75020 Paris, Métro ligne 2 : Alexandre Dumas ou Philippe Auguste.

Journée annuelle du TRT-5

Cette année la journée du TRT-5 portera sur la qualité de vie dans l'évaluation des stratégies thérapeutiques et de prise en charge de l'infection par le VIH.

Cet enjeu reste insuffisamment reconnu comme une donnée essentielle à prendre en compte dans la prise en charge thérapeutique des malades, tant par les chercheurs, les soignants et les autorités de santé. La vague des nouvelles molécules arrivées ces dernières années, l'élargissement de la palette thérapeutique, l'importance de l'observance dans un contexte où les personnes vivant avec le VIH sont amenées à commencer de plus en plus tôt un traitement antirétroviral pour un temps sans doute de plus en plus long posent avec une plus grande acuité la question de la place de la qualité de vie des personnes. La chronicisation de cette maladie nous place dans une perspective de prise en charge à très long terme. La vision globale de l'ensemble des dimensions de la vie doit aujourd'hui trouver sa pleine place dans la recherche clinique, l'évaluation des médicaments, l'élaboration des recommandations en matière de stratégies thérapeutiques et les pratiques des médecins.

Calendrier

La commission Traitements & Recherche se réunit tous les 15 jours le mardi à 19h. Vous pouvez nous rejoindre, le travail ne manque pas. Les prochaines réunions se tiendront le 10 et 23 juin, 7 et 21 juillet. Une permanence téléphonique est assurée tous les matins, de 9h à 13h au 01 49 29 44 82. Vous pouvez aussi nous joindre par mail : traitements@actupparis.org

Vous pouvez rejoindre l'association chaque jeudi à 19h à l'amphithéâtre des Loges à l'Ecole nationale des Beaux-Arts, 14 rue Bonaparte, dans le VI^{ème}.

Pour tous renseignements : traitements@actupparis.org Les comptes-rendus des Répis sont disponibles au format PDF sur notre site : www.actupparis.org/rubrique53.html

Rendez-vous le 26 juin 2009, de 9h à 18h au Ministère de la Santé, Salle Laroque, 14 avenue Duquesne, Paris VII
Les inscriptions se font en ligne : www.trt-5.org/article240.html
Pour tout renseignements coordination@trt-5.org

Protocoles n°56 - page 25
www.actupparis.org/article3734.html



Du nouveau dans la fusion

Alors que l'on pensait qu'après reconnaissance des récepteurs appropriés, le VIH fusionnait directement avec la surface de la cellule qu'il infecte pour introduire son matériel génétique, il semble que la situation soit plus complexe. Quelles conséquences cela a-t-il pour les stratégies d'inhibition de l'entrée du virus ?

Le modèle classique

On a toujours considéré que pour pénétrer dans une cellule cible, le VIH après reconnaissance des récepteurs appropriés (CD4 et corécepteurs CCR5 ou CXCR4 par exemple), fusionnait directement avec la surface extérieure de la cellule afin de libérer son contenu à l'intérieur et de se répliquer en tirant parti de la machinerie cellulaire. La fusion implique, côté VIH, une enveloppe constituée en partie des protéines issues du gène viral env (les glycoprotéines gp120 et gp41) et, côté cellule de l'organisme, une membrane plasmique cellulaire, constituée sur l'extérieur d'un feuillet de deux couches de lipides (ce feuillet inclut aussi de multiples protéines pouvant faire le lien entre l'extérieur et l'intérieur de la cellule). Le processus de fusion prendrait une dizaine de minutes environ. Quelques vidéos disponibles sur le net illustrent ce processus*. Le T20 ou enfuvirtide (Fuzéon®) est un des antirétroviraux qui permet de bloquer ce processus de fusion en ciblant les protéines d'enveloppe du virus.

Le nouveau modèle

Dans un article publié le 1^{er} mai dans la revue 'Cell' [par un groupe de chercheurs de l'institut de virologie humaine et du département de microbiologie et immunologie de l'école de médecine de l'université du Maryland à Baltimore aux Etats-Unis], les auteurs décrivent un processus plus complexe. Sans rentrer dans les détails méthodologiques et en résumé, les auteurs montrent à partir de travaux réalisés en laboratoire (donc hors de l'organisme) que la fusion complète prend plus de temps et n'a pas lieu au niveau de la surface cellulaire.

Le virus interagit toujours avec la surface cellulaire grâce au mécanisme de reconnaissance impliquant les récepteurs indiqués ci-dessus, mais la particule virale s'engouffre alors dans la cellule via une structure que l'on appelle un endosome. Le processus lui-même porte le nom d'endocytose, du grec endon : dedans et cytos : cellule. Imaginons des bulles de savon : la bulle s'échappe du cercle trempé dans du savon liquide. Après échappement, le film de savon est généralement encore présent sur le cercle initial s'il y en avait suffisamment. La surface de la cellule fait la même chose : lorsqu'un élément étranger – une particule virale en l'occurrence – arrive à proximité de la surface de la cellule, localement une bulle se forme vers l'intérieur à partir de la surface – non limitée à un cercle cette

Voir par exemple :
www.dnatube.com/video/1229/HIV-Entry—gp41-mediated-membrane-fusion

fois – encercle la particule virale et l’emmène à l’intérieur de la bulle, elle-même s’autonomisant après un certain temps, laissant la surface cellulaire toujours intègre sans véritable trou. C’est ce qui se produirait avec le virus en contact initial via les récepteurs avec la surface cellulaire : il se retrouve dans cette sorte de bulle à l’intérieur de la cellule sans avoir fusionné avec la surface cellulaire externe elle-même. C’est ce que montrent les chercheurs.

La fusion se produit tout de même, mais cette fois non pas avec la surface extérieure de la cellule, mais avec la surface de cette bulle, cet endosome, et donc à l’intérieur de la cellule – ce que l’on appelle le cytoplasme situé au-delà du noyau de la cellule et à l’intérieur de la membrane plasmique cellulaire externe. Par rapport au modèle classique, la durée est donc plus importante entre les phénomènes de reconnaissance par les récepteurs et l’arrivée de l’ARN viral dans le cytoplasme, du fait du transfert dans des endosomes qui peut prendre jusqu’à 30 minutes, voire une heure.

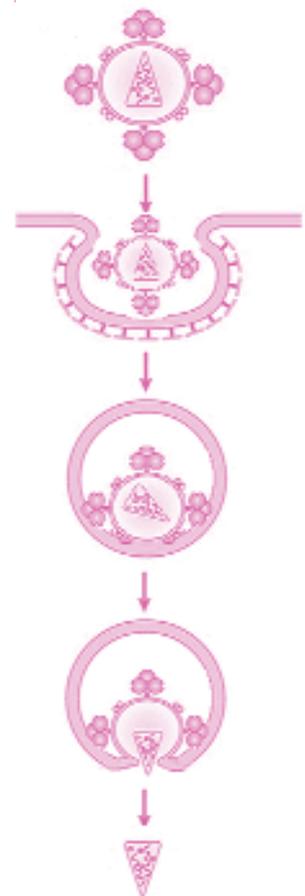
L’entrée d’un virus à l’intérieur de la cellule via un processus incluant les endosomes n’est pas un scoop en soi, car de nombreux virus utilisent ces structures pour entrer dans la cellule en fusionnant leur membrane avec celle d’un endosome. Jusqu’ici, les scientifiques considéraient que le VIH qui entrait via un endosome était dégradé par la cellule. Ces nouveaux travaux montrent que le VIH préfère la voie des endosomes pour rentrer dans les cellules qu’il infecte. Ce que montrent aussi les auteurs de l’article, c’est que la fusion à la surface de la cellule est incomplète : tout se passe comme décrit dans le modèle classique jusqu’au mélange des lipides des membranes cellulaires et virales, le processus est alors bloqué et la fusion incomplète.

Quelles conséquences pour le futur ?

L’élimination des particules virales de la surface cellulaire par le processus d’endocytose avant que le mécanisme de fusion ne soit complètement terminé signifie que le VIH pourrait échapper en partie aux anticorps ou inhibiteurs de fusion. En effet, après reconnaissance des récepteurs de surface cellulaire, la protéine de l’enveloppe du virus appelée gp41 change de conformation et c’est précisément ce changement qui permet la fusion entre les membranes virales et cellulaires. Le T-20 interagit justement avec cette protéine sous sa forme remaniée et pendant cette étape fugace de changement. Si la fusion a effectivement préférentiellement lieu à l’intérieur et non à la surface de la cellule comme le suggèrent les travaux précédents, cela pourrait limiter la durée d’action des inhibiteurs d’entrée du type T-20 qui agissent à l’extérieur de la cellule.

C’est aussi ce changement de conformation conservé parmi les souches virales de VIH que l’on cherche à cibler avec des anticorps produits par l’organisme après un certain type de vaccination, mais cette découverte rend plus délicate une vaccination efficace, car les anticorps aussi auront bien du mal, vue leur taille, à entrer dans la cellule.

Reste à faire en sorte que les futurs inhibiteurs de fusion accompagnent le virus dans les endosomes.



Brièvement

sida un glossaire, 5ème édition

Depuis 1999, Act Up-Paris édite un guide fondamental de vulgarisation, un guide gratuit édité par des malades, pour des malades, leurs proches, les associations et tous ceux et celles qui sont confrontés à la complexité du sida et de ses traitements. La version qui sortira fin juin, est riche de près de 1000 entrées. Cette cinquième édition (tirée à 15 000 exemplaires) du Glossaire, met à la portée de tous l'ensemble des notions clés actualisées sur la maladie et le combat contre elle : traitements, stratégies, recherche, essais, démarches, interlocuteurs...

Cet outil, comme Protocoles, est réalisé par les membres de la Commission Traitements & Recherche d'Act Up-Paris. En apportant une explication brève des termes les plus techniques, il renforce le savoir des malades, leur permet de mieux comprendre les consultations médicales ou les enjeux d'une stratégie thérapeutique et accroît ainsi leur capacité à être les premiers acteurs de cette lutte. Dès début juillet sida un glossaire, sera disponible au local d'Act Up-Paris et sur demande, avec une participation pour les frais de port.

Femmes séropositives et sexualité

La question de la sexualité des femmes vivant avec le VIH a été très peu explorée. On s'y intéresse souvent en termes de prévention de la transmission du VIH, d'information ou de possibilité de négociation du préservatif.

Sida Info Service réalise une étude sur la qualité de la vie sexuelle des femmes séropositives. L'objectif est de rendre visible cet aspect de la vie des femmes et de faire état des difficultés qu'elles peuvent rencontrer dans ce domaine et éventuellement de leur proposer des réponses adaptées à leur situation. Ce questionnaire s'adresse à toutes les femmes vivant avec le VIH et la participation à cette enquête est anonyme. L'enquête est accessible depuis le site : www.sida-info-service.org espace Sida Info Plus. Pour les femmes qui ne pourraient se connecter au site, il est possible d'appeler directement Nadege PIERRE, coordinatrice Thématique Personnes atteintes à Sida Info Service au 01 48 93 17 72 pour répondre au questionnaire par téléphone.

Les résultats de l'enquête seront diffusés sur ce www.sida-info-service.org

Greffe du foie : VIH+ = VIH-

Une étude britannique présentée au congrès de l'European Association for the Study of Liver (EASL) de Copenhague a montré que les chances de survie après une greffe du foie sont les mêmes chez les personnes séronégatives et chez les séropositifs, à l'exception des co-infectées VIH/VHC.

Ces taux de survies des personnes vivant avec le VIH sont très proches : 86,5 % à un an et 87,1 % pour les séronégatifs, et 74 % à cinq ans contre 78 %.

Ces résultats confirment que les personnes vivant avec le VIH sélectionnés pour les greffes répondent aussi bien à la greffe de foie que les autres, et cela va dans le

sens de ce que demandent les associations, sur l'égal accès aux greffes du foie. Cependant, les résultats étaient bien moins favorables lorsque le VHC s'en mêle, le taux de survie à un an chute à 73 % chez les personnes co-infectées VIH/VHC contre 87 % chez les mono-infectés par le VHC. A cinq ans, ces chiffres tombent de 53 % et 69 %.

Sur l'ensemble des personnes séropositives au VIH, le fait d'être co-infectée multiplie le risque de décès post-greffe par 8,8, chiffre qui n'atteint pas la significativité statistique, probablement en raison du faible nombre de cas.

Une autre étude publiée fin 2007, par une équipe américaine avait fait état d'une survie équivalente chez les receveurs VIH+ comparé aux personnes VIH-, mais avec un risque élevé de complications infectieuses.

Les dyslipidémies plus difficiles à traiter

Les agents antirétroviraux, et plus particulièrement les inhibiteurs de la protéase peuvent modifier les concentrations des lipides chez des personnes vivant avec le VIH. Afin de déterminer si le traitement des dyslipidémies associées au VIH était difficile, une étude de cohorte rétrospective a été mise en place. L'idée était de comparer l'évolution du LDL cholestérol ou des triglycérides chez plus de 800 personnes séropositives et sur 6 900 personnes séronégatives qui démarraient un traitement par hypolipémiant. Les résultats indiquent que les réductions du LDL cholestérol et des triglycérides sont moindres chez les séropositifs que chez les séronégatifs. Mais ces diminutions ne sont pas identiques selon la classe d'antirétroviraux utilisés. 44 % de baisse chez les personnes prenant des inhibiteurs des protéases uniquement, contre 26.4 % chez celles prenant des inhibiteurs des protéases associées à des analogues non nucléosidique contre 60.3 % celles recevant uniquement ces mêmes analogues non nucléosidique.

Les dyslipidémies, et en particulier l'hypertriglycéridémie est donc plus difficile à traiter chez les personnes vivant avec le VIH que dans le reste de la population générale, surtout si elles prennent en plus des inhibiteurs de la protéase.

Virus dans le sang n'est pas virus dans le sperme

Alors que début 2008 les recommandations suisses ont provoqué de fortes réactions dans le milieu associatif, de récentes études semblent aller dans le sens des alertes que nous lançons il y a un an.

Selon différents travaux, les prérequis édictés par les recommandations suisses* ne semblent pas toujours constituer des conditions suffisantes. Plusieurs études font en effet ressortir des cas de discordance entre les compartiments sanguin et séminal chez l'homme les hommes séropositifs au VIH, avec des charges virales indétectables dans le sang alors qu'elles peuvent être détectables dans le sperme, des situations soulevant la possibilité d'une transmission du VIH même en cas de traitement efficace. C'est le cas des résultats retrouvés au CECOS de Toulouse, chez 14 hommes séropositifs sur 305 consultant pour une AMP et présentant une discordance à un moment donné de leur suivi, soit 4,5%. Cette discordance a été observée dans 25% des prélèvements de ces 14 patients.

Selon une autre étude, menée au centre d'AMP des hôpitaux Cochin et Necker (AP-HP, Paris), 3,8 % des hommes pris en charge présentaient une discordance à un moment ou à un autre, ce qui en fait un événement rare mais pas exceptionnel.

Ces données ont conduit les professionnels réunis fin avril dernier lors des journées nationales «VIH et procréation à l'ère des traitements hautement actifs» à Toulouse, à recommander que dans tout nouveau protocole de recherche thérapeutique, il soit envisagé d'évaluer l'impact des antirétroviraux dans le compartiment séminal.

De plus, durant ces mêmes rencontres, il a été fait mention des couples sérodifférents qui ne souhaitant pas bénéficier d'une AMP, tente des procréations par voie naturelle. Pour ces couples touchés par le VIH, il est donc fortement recommandé de pratiquer des mesures de la charge virale séminale quand l'homme est séropositif, en raison de discordance possible avec la charge virale plasmatique (contrôlée tous les 3 mois) et la charge virale séminale, qui ne fait pas l'objet d'une surveillance particulière dans un suivi régulier.

Charge virale indétectable depuis au moins six mois, absence d'autre IST, bon suivi médical

Traitements	Classe	Effets indésirables les plus fréquents	Associations contre-indiquées	Recommandations et commentaires
AGENERASE® (APV/amprénavir) 4 capsules, 2 fois/jour GSK - AMM du 20/10/00	INHIBITEUR DE LA PROTÉASE	• Éruptions cutanées en début de traitement • Troubles digestifs • Troubles neurologiques: paralysie autour de la bouche • Lipodystrophie • Hypertriglycéridémie • Hyperglycémie • Hypercholestérolémie.	Terféfadine, astémizole, dérivés de l'ergot de seigle, cisapride, pimoziide, triazolam, diazépam, flurazépam, midazolam, rifampicine, millepertuis.	- Surveiller les fonctions hépatiques et rénales ainsi que glycémie et lipides sanguins. - A prendre au cours du repas. - Association avec ritonavir préférable pour augmenter l'efficacité.
APTIVUS® (TPV/tipranavir) 2 gélules, 2 fois/jour Boehringer - AMM du 25/10/05	INHIBITEUR DE LA PROTÉASE	• Diarrhées • Éruptions cutanées • Troubles digestifs • Hyperglycémie • Hypertriglycéridémie • Hypercholestérolémie.		- À prendre au moment du repas. Prendre ce traitement au moment du coucher peut minimiser les effets indésirables. - Associé à 2 capsules de ritonavir, à chaque prise.
ATRIPLA® (SUSTIVA®+EMTRIVA®+ VIREAD®) 1 comprimé, 1 fois/jour BMS/GILEAD - AMM du 13/12/07	NUCLÉOSIDE, NUCLÉOTIDE ET NON NUCLÉOSIDE	• Acidose lactique • problème au foie • Problèmes psychiatriques •dépression •vertiges • nausées •diarrhées •fatigue • maux de tête •érythème •sinusite •insomnie •rêves inhabituels.	Astemizole, cisapride, midazolam, triazolam, dérivés de l'ergot, voriconazole, methysergide, ergotamine, dihydroergotamin mesylate, millepertuis officinal, efavirenz, emtricitabine, tenofovir, atazanavir, lamivudine.	- Surveiller les fonctions hépatiques et rénales. - A prendre au cours du repas. - En cas de troubles psychiques, en parler à son médecin. - Agit aussi contre le VHB, en tenir compte en cas de co-infection. - Contre indiqué durant la grossesse.
CELSENTRI® (MVC/maraviroc) 1 comprimé, 2 fois/jour (sauf exception) Pfizer - AMM du 24/09/07	INHIBITEUR D'ENTRÉE	• Toux • fièvre • infections pulmonaires • éruptions cutanées • douleurs musculaires et abdominales • étourdissement • constipation • démangeaisons • difficulté à dormir.		- Suivi hépatique attentif, pour cause de réaction allergique. - Suivi attentif pour risque d'infection herpétique.
COMBIVIR® (RETROVIR®+EPIVIR®) 1 comprimé, 2 fois/jour GSK - AMM du 18/03/98	INHIBITEUR NUCLÉOSIDIQUE DE LA TRANSCRIPTASE INVERSE	•Acidose lactique : devant être traitée d'urgence ; symptômes: essoufflement, fatigue importante et inexplicquée, douleurs musculaires, crampes, nausées, vomissements • Lipoatrophie • Nausées importantes qui disparaissent progressivement.	Stavudine, ribavirine, zalcitabine, emtricitabine.	- Suivi hématologique régulier. - La lamivudine agit aussi contre le VHB, en tenir compte en cas de co-infection, aussi bien à l'initiation qu'à l'arrêt du traitement.
CRIVAN® (IDV/indinavir) 2 gélules, 3 fois/jour MSD - AMM du 04/10/96	INHIBITEUR DE LA PROTÉASE	• Calculs rénaux • Troubles digestifs • Sensations anormales autour de la bouche • Sécheresse cutanée • Perte de cheveux • Hypertriglycéridémie • Hypercholestérolémie • Hyperglycémie • Lipodystrophie • Ongles incarnés.	Rifampicine, astémizole, millepertuis, cisapride, dérivés de l'ergot de seigle, terféfadine, ethinyloestradiol.	- À prendre à jeun avec de l'eau, sauf si pris avec du ritonavir, et à 1h de distance du Videx®. - Boire au moins 1,5 litre d'eau par jour pour éviter des calculs rénaux. - Effets secondaires très importants. A éviter à l'initiation d'un traitement.
EMTRIVA® (FTC/emtricitabine) 1 gélule/jour Gilead - AMM du 24/10/03	INHIBITEUR NUCLÉOSIDIQUE DE LA TRANSCRIPTASE INVERSE	• Risque d'acidose lactique • Maux de tête, vertiges • Fatigue • Troubles digestifs • Eruption cutanée • coloration de la paume des mains.	Lamivudine, zalcitabine.	- L'emtricitabine agit aussi contre le VHB, en tenir compte en cas de co-infection, aussi bien à l'initiation qu'à l'arrêt du traitement.
EPIVIR® (3TC/lamivudine) 1 comprimé/jour GSK - AMM du 08/08/96	INHIBITEUR NUCLÉOSIDIQUE DE LA TRANSCRIPTASE INVERSE	• Troubles digestifs • Maux de tête • Fatigue.	Zalcitabine, emtricitabine.	- La lamivudine agissant aussi contre le VHB, en tenir compte en cas de co-infection, aussi bien à l'initiation qu'à l'arrêt du traitement.
FUZEON® (T20/enfuvirtide) Injection sous-cutanée, 2 fois/jour Roche - AMM du 27/05/03	INHIBITEUR DE FUSION	• Au niveau du site d'injection: rougeurs, douleurs, petites boules.		- Après reconstitution du produit avec de l'eau fournie, peut se conserver 24h maxi, au réfrigérateur. - Changer régulièrement de site d'injection et masser immédiatement après l'injection.
INTELENCE® (étravirine/TMC 125) 2 comprimés, 2 fois/jour Tibotec - AMM du 26/06/08	INHIBITEUR NON NUCLÉOSIDIQUE DE LA TRANSCRIPTASE INVERSE	• Maux de tête • Nausées • Diarrhées • rash.		- À prendre au cours du repas. - La molécule étant toujours en phase d'étude, nous ne manquerons pas d'apporter des compléments d'informations.
INVIRASE® (SQV/saquinavir) 2 gélules, 2 fois/jour Roche - AMM du 04/10/96	INHIBITEUR DE LA PROTÉASE	• Diarrhées • Lipodystrophie • Hyperglycémie • Hypertriglycéridémie • Hypercholestérolémie.	Carbamazépine, efavirenz, névirapine, phénobarbital, phénothène, primidone, rifabutine, rifampicine, astémizole, cisapride, terféfadine.	- À prendre avec d'un repas copieux. - Associé au ritonavir en faible dose, indispensable pour garantir une efficacité suffisante. - La posologie d'Invirase® dépend du dosage plasmatique effectué après 2 semaines de traitement.
ISENTRESS® (MK 0518/raltegravir) 1 comprimé, 2 fois/jour MSD - AMM du 20/12/07	INHIBITEUR D'INTÉGRASE	• Maux de tête • Fatigue • Vertiges.		- La molécule étant toujours en phase d'étude, nous ne manquerons pas d'apporter des compléments d'informations.
KALETRA® (LPV.r/lopinavir + ritonavir) 2 comprimés, 2 fois/jour Abbott - AMM du 20/03/01	INHIBITEUR DE LA PROTÉASE	• Diarrhées • Nausées • Vomissements • Eruptions cutanées • Fatigue • Lipodystrophie • Hyperglycémie • Hypertriglycéridémie • Hypercholestérolémie.	Astémizole, terféfadine, flécaïnide, midazolam, triazolam, cisapride, primozide, amiodarone, dérivés de l'ergot de seigle, millepertuis, rifampicine, disulfirame, propafénone, métronidazole.	- Contre-indiqué en cas d'insuffisance hépatique sévère. - Contient du ritonavir, comme booster. - A prendre à 1h de distance du Videx®.
KIVEXA® (ZIAGEN® + EPIVIR®) 1 comprimé/jour GSK - AMM du 17/09/04	INHIBITEUR NUCLÉOSIDIQUE DE LA TRANSCRIPTASE INVERSE	• Fatigue • Troubles digestifs • Risque d'allergie grave surtout les 1 ^{ers} mois; symptômes : rougeurs cutanées, fatigue, démangeaisons, fièvre, nausées, vomissements, diarrhées, courbatures, malaise général, maux de gorge, toux, sensation d'essoufflement • Risque d'acidose lactique devant être traité d'urgence (voir Combivir®) • Troubles digestifs • Maux de tête.	Zalcitabine, stavudine, emtricitabine, alcool (éthanol), ne pas débiter le traitement en même temps que névirapine.	- La lamivudine agissant contre le VHB, en tenir compte en cas de co-infection. - Non recommandé en cas de grossesse et d'insuffisance hépatique. - En cas d'hypersensibilité même sans éruption cutanée : contacter les urgences avec la notice de la boîte. - En cas d'arrêt du traitement, pour hypersensibilité, ne jamais reprendre l'abacavir ; risque mortel.

Traitements	Classe	Effets indésirables les plus fréquents	Associations contre-indiquées	Recommandations et commentaires
NORVIR® (RTV/ritonavir) 6 capsules, 2 fois/jour Abbott - AMM du 26/08/96	INHIBITEUR DE LA PROTÉASE	• Troubles digestifs, diarrhées • Sensations anormales autour de la bouche • Neuropathies périphériques • Hypertriglycéridémie • Hyperglycémie • Hypercholestérolémie.	Astémizole, cisapride, dérivés de l'ergot de seigle, terféndine, pimozone, rifampicine, efavirenz, midazolam, rifabutine, triazolam.	- À prendre au cours du repas. - Le ritonavir est recommandé à faible dose en association à une autre antiprotéase, comme booster. - À conserver au frais.
PREZISTA® (TMC 114/darunavir) 2 comprimés, 2 fois/jour Tibotec - AMM 21/02/07	INHIBITEUR DE LA PROTÉASE	• Maux de tête • Nausées • Diarrhées.	Terféndine, dérivés de l'ergot de seigle, millepertuis, rifampicine et certains anti-arythmiques (bépridil, quinidine).	- Doit être associé à de faibles doses de ritonavir. - À prendre au cours du repas.
RESCRIPTOR® (DLV/delavirdine) 2 comprimés, 3 fois/jour Agouron - ATU nominative	INHIBITEUR NON NUCLEOSIDIQUE DE LA TRANSCRIPTASE INVERSE	• Risque d'allergie : éruption cutanée sévère (rash) • Troubles digestifs en début de traitement.	Rifampicine, rifabutine, astémizol, cisapride, dihydro-érgotamine, ergotamine, terféndine, carbamazépine, phénytoïne, phénobarbital.	- Surveiller l'apparition d'éruption cutanée sévère (rash). - Surveillance régulière des fonctions hépatiques et rénales par bilans sanguins).
RETROVIR® (AZT/zidovudine) 1 comprimé, 2 fois/jour GSK - AMM du 13/03/87	INHIBITEUR NUCLEOSIDIQUE DE LA TRANSCRIPTASE INVERSE	• Anémie (baisse des globules rouges) • Leucopénie et neutropénie (baisse des globules blancs dont neutrophiles) • Maux de tête • Fatigue • Chez les nouveaux-nés risque de cytopathies mitochondriales si la mère a reçu AZT+3TC.	Stavudine, ribavirine.	- Suivi sanguin pour surveiller l'apparition éventuelle d'anémie ou de neutropénie.
REYATAZ® (ATZ/atazanavir) 2 gélules, 1 fois/jour BMS - AMM du 02/03/04	INHIBITEUR DE LA PROTÉASE	• Troubles digestifs • En début de traitement, peut entraîner une jaunisse (par l'augmentation de la bilirubine sanguine) • Troubles de la vision.	Nombreuses interactions avec d'autres médicaments éliminés par le foie.	- À prendre au cours du repas. - Prévenir son médecin en cas de jaunisse. - Associé à une gélule de ritonavir.
SUSTIVA® (EFV/éfavirenz) 1 comprimé/jour BMS - AMM du 28/05/99	INHIBITEUR NON NUCLEOSIDIQUE DE LA TRANSCRIPTASE INVERSE	• Sensations d'ébriété, vertiges, cauchemars, hallucinations • Hypercholestérolémie • Troubles du comportement et de l'humeur • Eruption cutanée parfois sévère (rash).	Saquinavir, astémizol, cisapride, midazolam, terféndine, triazolam, éthynil-oestradiol, ritonavir, névirapine.	- À prendre au coucher. - En cas de troubles psychiques, en parler à son médecin. - Surveillance de la fonction hépatique. - Contre indiqué durant la grossesse.
TELZIR® (APV/fosamprenavir) 1 comprimé, 2 fois/jour GSK - AMM du 12/07/04	INHIBITEUR DE LA PROTÉASE	• Nausées • Hypertriglycéridémie • Hypercholestérolémie • Hyperglycémie.		- Permet de remplacer les 8 gélules quotidiennes d'amprénavir. - À prendre au cours du repas. - Doit être associé à une gélule de ritonavir, à chaque prise.
TRIZIVIR® (RETROVIR®+EPVIR®+ZIAGEN®) 1 comprimé, 2 fois/jour GSK - AMM du 28/12/00	INHIBITEUR NUCLEOSIDIQUE DE LA TRANSCRIPTASE INVERSE	• Allergie grave: hypersensibilité à l'abacavir (voir Ziagen®) pouvant entraîner l'arrêt du traitement • Effets indésirables de zidovudine (voir Rétrovir®), de lamivudine (voir Epivir®) et d'abacavir (voir Ziagen®).	Stavudine, alcool, emtricitabine, ribavirine, zalcitabine, ne pas débiter le traitement en même temps que névirapine (voir Ziagen®).	- Voir Ziagen®. - La lamivudine agit aussi contre le VHB, en tenir compte en cas de co-infection, aussi bien à l'initiation qu'à l'arrêt du traitement.
TRUVADA® (EMTRIVA® + VIREAD®) 1 comprimé/jour Gilead - AMM du 21/02/05	NUCLEOSIDE ET NUCLEOTIDE	• Troubles digestifs (vomissements, nausées, diarrhées, flatulences) • Fatigue • Diminution du phosphate sanguin • Maux de tête, vertiges • Insuffisance rénale • Risque d'acidose lactique • Possibilité d'éruption cutanée • Coloration de la paume des mains.	didanosine, antibiotiques de la famille des aminosides, foscarnet sodique, amphotéricine B, vancomycine, iséthionate de pentamidine, ganciclovir.	- À prendre au moment du repas. - Surveillance de la fonction rénale recommandée. - Le tenofovir et l'emtricitabine agissent aussi contre le VHB, en tenir compte en cas de co-infection, aussi bien à l'initiation qu'à l'arrêt du traitement.
VIDEX® (ddI/didanosine) 1 gélule/jour BMS - AMM du 05/05/92	INHIBITEUR NUCLEOSIDIQUE DE LA TRANSCRIPTASE INVERSE	• Troubles digestifs • Troubles hépatiques et risques de pancréatite aiguë en association avec Zérit® (arrêt immédiat) • Neuropathies périphériques (fourmillements et diminution de la sensibilité au niveau des pieds et des mains).	Ganciclovir, stavudine, ténofovir, zalcitabine.	- Vigilance sur l'apparition de neuropathies périphériques. - Prendre à jeun strict, et à distance des autres médicaments, 2h avant ou après le repas. - Risque de pancréatite, surtout en cas de consommation d'alcool.
VIRACEPT® (NFV/nelfinavir) 3 comprimés, 3 fois/jour Roche - AMM du 22/01/98	INHIBITEUR DE LA PROTÉASE	• Diarrhées, parfois importantes • Lipodystrophie • Hyperglycémie • Hypertriglycéridémie • Hypercholestérolémie.	Rifampicine, astémizole, cisapride, dérivés de l'ergot de seigle, terféndine.	- À prendre absolument durant le repas. - En cas de diarrhées persistantes, demander l'avis de votre médecin.
VIRAMUNE® (NVP/nevirapine) 1 comprimé/jour sur 14 jours ; puis 2/jour Boehringer - AMM du 05/02/98	INHIBITEUR NON NUCLEOSIDIQUE DE LA TRANSCRIPTASE INVERSE	• Risque d'allergie: fièvre, éruption cutanée sévère (rash) • Atteintes hépatiques graves.	Saquinavir, ketoconazole, éthynil-oestradiol, rifampicine, efavirenz, ne pas débiter le traitement en même temps que l'abacavir.	- Contre indiqué si insuffisance hépatique sévère, d'où surveillance attentive. - Risques d'allergie à Viramune® pouvant atteindre la peau et le foie. - L'initiation doit être progressive et nécessite une surveillance accrue, surtout en cas de coinfection.
VIREAD® (TDF/tenofovir) 1 comprimé/jour Gilead - AMM du 05/02/02	INHIBITEUR NUCLEOTIDIQUE DE LA TRANSCRIPTASE INVERSE	• Troubles digestifs (vomissements, nausées, diarrhées, flatulences) • Diminution du phosphate sanguin • Insuffisance rénale.	zalcitabine, didanosine, antibiotiques de la famille des aminosides, foscarnet sodique, amphotéricine B, vancomycine, iséthionate de pentamidine, ganciclovir.	- À prendre au moment du repas. - Surveillance de la fonction rénale recommandée. - Le tenofovir agit aussi contre le VHB, en tenir compte en cas de co-infection.
ZERIT® (d4T/stavudine) 1 gélule, 2 fois/jour BMS - AMM du 08/05/96	INHIBITEUR NUCLEOSIDIQUE DE LA TRANSCRIPTASE INVERSE	• Toxicité hépatique et pancréatique • Neuropathies périphériques • Troubles métaboliques: diabète, lipodystrophie, etc.	Didanosine, zidovudine, zalcitabine, doxorubicine.	- Vigilance sur l'apparition de neuropathies périphériques. - Risque de pancréatite, surtout en cas de consommation d'alcool. - Risque majoré de lipodystrophie.
ZIAGEN® (ABC/abacavir) 1 comprimé, 2 fois/jour GSK - AMM du 08/07/99	INHIBITEUR NUCLEOSIDIQUE DE LA TRANSCRIPTASE INVERSE	• Fatigue • Troubles digestifs • Risque d'allergie grave surtout les 1 ^{ers} mois ; toux, symptômes: rougeurs cutanées, nausées, démangeaisons, fièvre, vomissements, diarrhées, fatigue, courbatures, malaise général, maux de gorge, essoufflement • Risque d'acidose lactique devant être traité d'urgence (lire Combivir®).	Alcool (éthanol), ne pas débiter le traitement en même temps que névirapine.	- Non recommandé chez la femme enceinte, et si insuffisance hépatique. - En cas d'hypersensibilité : contacter le médecin ou les urgences avec l'avertissement fourni dans la boîte. - En cas d'arrêt du traitement, pour hypersensibilité, ne jamais reprendre l'abacavir ; risque mortel.

* Les 5 lignes sur fond coloré sont des combinaisons de traitements

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, 5 numéros par an 8 €, abonnement de soutien 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) 5 numéros par an 8 €.

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

NOM ET COORDONNÉES
DU DÉBITEUR

DÉSIGNATION DU COMPTE À DÉBITER

BANQUE	GUICHET	N° DE COMPTE	CLÉ

NOM ET COORDONNÉES
DE L'ÉTABLISSEMENT TENEUR DU COMPTE À DÉBITER

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

N° National d'émetteur

421 849

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

chèque prélèvement
sur mon compte
tous les 18 du mois.

d'un montant de €

J'ai bien noté que je recevrai par courrier un reçu fiscal (courant janvier de l'année suivante) me permettant de déduire 66% du montant de ce don de mes impôts.

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

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.**