

- 2 MEDIAS
- 3 REPERES
- 4 ESSAIS
- 6 ET TOUJOURS...
- DOSSIER
- 7 CHICAGO
- ZOOM
- 11 FOSAMAX
- DOSSIER
- 12 REPARATIONS
- 17 TABLEAU
- ZOOM
- 18 AMP
- 20 BREVES
- 22 GLOSSAIRE
- 24 LE NERF DE LA GUERRE

[édito]

Nous disposons en France d'un système de pharmacovigilance qui est l'un des plus performants en Europe. Ce système, organisé par l'Afssaps et les Centres Régionaux de Pharmacovigilance (CRPV), permet de faire remonter les cas d'effets secondaires graves et inattendus provoqués par la prise des médicaments. Pourtant, ce système n'est pas parfait. Nous l'avons vu il y a un an et demi, lorsqu'une enquête menée par Act Up-Paris a révélé l'apparition de cas d'ostéonécroses et d'ostéoporoses dans la communauté sida. L'alerte associative a permis de faire remonter l'information au plus haut niveau et désormais les ostéonécroses sont à présent surveillées à l'échelle européenne. Les effets secondaires des antirétroviraux sont désormais un sujet qui inquiète beaucoup les séropositifs. C'est peut-être le sujet le plus grave. Après des années de prise de traitements, nous voyons bien que ceux-ci sont nocifs : diarrhées, troubles lipidiques, lipodystrophies, lipoatrophies du visage, neuropathies, risques cardiovasculaires, manifestations psychiques et neurologiques, perte de la libido, fatigue, etc. la liste est loin d'être terminée et nous découvrons tous les jours de nouveaux effets secondaires, dont certains sont très dangereux. Or l'industrie pharmaceutique a du mal à reconnaître ces effets secondaires et elle accentue ses stratégies de marketing sur la seule efficacité virologique et immunologique de ses produits. Non seulement les laboratoires rechignent à lancer des études qui permettraient de mieux comprendre l'incidence de ces effets handicapants mais, parfois, ils présentent des données tirées d'essais qui semblent indiquer qu'à première vue, tout va bien. Pourtant, quand un laboratoire obtient une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) pour ses produits, il doit théoriquement lancer des essais dits de Phase IV, qui seuls permettent d'évaluer au long terme la tolérance des produits. Ces essais coûtent cher car ils demandent un nombre important de patients. Les laboratoires refusent

donc de les entreprendre, malgré les protestations réitérées des associations et des autorités d'enregistrement. Lors d'une récente journée menée par le groupe inter-associatif TRT-5, les dirigeants de l'Afssaps se sont tournés vers l'industrie pour leur rappeler que seuls ces essais de Phase IV pourraient apporter toutes les informations qui nous manquent si cruellement sur les effets secondaires des produits. Nous, séropositifs, vivons chaque jour dans notre chair le manque d'intérêt des laboratoires face à la qualité de notre vie. Si le sida devient une maladie chronique, comme tout le monde semble nous le dire, si nous devons continuer à prendre des antirétroviraux pendant de longues années encore, nous avons absolument besoin d'un système qui puisse répertorier tous les effets secondaires que nous risquons de développer. L'industrie engrange des bénéfices gigantesques dans le domaine du VIH. Il est temps qu'une partie de ces bénéfices soient investis pour mieux connaître les produits qui sont vendus. C'est le seul moyen de répertorier la toxicité des antirétroviraux dans la " vraie vie ", et non dans le cadre des essais. C'est simplement un discours de sagesse et de pragmatisme, mais l'industrie ne l'entend pas. Elle fait la sourde oreille, encore et encore.

[la grille]

la grille de lecture des essais cliniques en cours ou à venir (ci-dessous) vous aide à repérer le protocole qui vous conviendrait. Pour le détail des conditions d'entrée dans les essais, reportez-vous aux différentes rubriques des pages qui leur sont consacrées (pages 4 à 8), notamment à qui s'adresse cet essai, et quels sont les critères pour y entrer. Enfin, repérez au-dessus de chaque titre d'essai la section qui définit le genre auquel il appartient (antirétroviraux, infections opportunistes, primo-infection, études de médicaments).

CRITÈRES	T20-302	AMP COUPLES SÉRODIFFÉRENTS					
NAÏFS	NON	INDIFFÉRENT					
PRÉ-TRAITÉS	OUI	INDIFFÉRENT					
CHARGE VIRALE	> 5000	<1000					
NOMBRE DE CD4	INDIFFÉRENT	>200					
INFECTIONS OPPORTUNISTES	INDIFFÉRENT	NON					
BÉNÉFICÉ DIRECT	OUI	OUI					

les médias d'act up-paris

Pour vous informer et lutter efficacement contre le sida, Act Up-Paris a progressivement mis en place une série de médias accessibles à tous. Pour permettre à chacun de puiser aux meilleures sources l'information dont il a besoin. Et parce que plus que jamais, information = pouvoir.

► action, la lettre mensuelle d'Act Up-Paris

Action fait le point sur nos réflexions politiques, nos actions, leurs résultats (disponible par abonnement, 11 numéros par an, 80 F).

► action = vie

Cette publication traite des droits sociaux des personnes atteintes par le VIH. Elle est distribuée dans plus de 120 services hospitaliers à Paris et en Ile de France, sa diffusion s'étend peu à peu aux régions. Elle est également insérée dans Action.

► 3615 ACTUP (1,29 F/mn) et ses rubriques

Info Act Up-Paris, Info sida, Act Up news, opinions publiques, BAL internet, Achetez Act Up, Faire un Don. Les données Info sida concernent la définition de ce syndrome, les traitements disponibles, le dépistage, comment vivre avec le VIH, les relais associatifs, la sexualité, la toxicomanie, etc.

► internet

[http : //www. actupp. org/](http://www.actupp.org/)

Retrouvez protocoles en ligne, mais aussi les communiqués de presse, les infos médicales et sociales, les rendez-vous d'Act Up-Paris. **Sur notre site :** <http://www.actupp.org/>

protocoles
est un bulletin édité
par Act Up-Paris.

**Directrice
de la publication**
Emmanuelle
Cosse

**Rédacteur
en chef**
Claire Vannier

Design
Bleu Cobalt

Maquette
Sylvère Beltrando
Didier Billon

**Ont participé
à ce numéro**
Hugues Fischer
Stéphane
Ginouillac
Alice Meier Oehlke
Didier Lestrade
Younes Mezziane
Jérôme Martin

Iconographie
Hughes Fischer

Imprimerie
Autographe/Paris

réunion publique d'information

► la 21^{ème} RéPI d'Act Up-Paris aura pour thème :

la co-infection VIH-VHC
Elle se déroulera le mercredi 6 juin
de 19H00 à 22H00
au Centre Wallonie Bruxelles.

► pif, page des idées folles

La pif est le journal interne d'Act Up-Paris, il a pour but d'améliorer la communication interne. La pif est ouverte à tous et à toutes.

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

A Paris, elles ont lieu tous les deux mois depuis deux ans et abordent autant les maladies opportunistes que les traitements antirétroviraux, la nutrition, les essais cliniques, les comptes rendus des principales conférences scientifiques, les droits sociaux etc. Chaque RéPI donne lieu à la publication d'un dossier complet adressé à toute personne qui en fait la demande (contre frais de port, 15 F). Des RéPI sont organisées en province.

► la revue de presse hebdomadaire d'act up-paris

Elle regroupe les principaux articles parus dans la presse française et internationale commentant des actions d'Act Up ou des sujets sur lesquels nous travaillons. Disponible sur demande contre frais de port, 10 F.

► information = pouvoir

Pour le moment deux brochures ont été éditées dans cette collection d'Act Up-Paris : **La première concerne les essais cliniques** pour les personnes atteintes par le VIH. Pour mieux comprendre le principe des essais, comment ils sont menés, ce que vous pouvez en attendre, les questions que vous devez vous poser avant d'y participer. **La deuxième est un glossaire** ayant pour but de mieux comprendre les termes médicaux, d'interpréter son bilan sanguin, de participer plus activement au dialogue avec son médecin. Une liste des institutions et associations de lutte contre le sida complète ce deuxième exemplaire de la collection information = pouvoir.

Pour en obtenir, écrivez à Act Up-Paris, BP 287 75525 Paris cedex 11. (contre frais de port, 15F)

► protocoles, bulletin d'information sur les essais cliniques en cours

Protocoles présente une information mise à jour régulièrement sur les essais thérapeutiques, les études physiopathologiques et les études de cohorte menées en France sur l'infection à VIH. Vous y trouverez le **résumé des essais en cours, les conditions d'entrée, ainsi que le commentaire critique** des membres de la commission Traitements & Recherches d'Act Up-Paris. Disponible par **abonnement** (équivalent à la couverture des frais d'envoi) : **50 Francs pour 6 numéros.**

repères

► essais, les lieux

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

01 49 29 04 04,

les lundis et vendredis de 15h00 à 19h00.

► réfléchir

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

► adhésion au traitement

Il est important que vous demandiez à votre médecin quels sont les effets secondaires que vous risquez de ressentir et les contraintes de prise des traitements proposés dans un essai. En effet - et c'est particulièrement important avec les antiprotéases - il est indispensable de suivre son traitement en respectant rigoureusement

les doses et les horaires de prise pour éviter au maximum les risques de résistances, voire d'échec, qui surviennent lorsque ces conditions ne sont pas remplies. De même, ne réduisez pas les doses et n'arrêtez pas votre traitement, ne serait-ce que pour une seule journée, sans en parler d'abord avec votre médecin.

► bilans

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

► résultats complets

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

vigilance

► au préalable

Avant d'entrer dans un essai, il est important de bien réfléchir. N'hésitez pas à poser toutes vos questions à votre médecin, ou à l'investigateur, **ne laissez subsister aucun doute**, votre décision n'en sera que mieux éclairée. Quelques points notamment doivent être éclaircis, avant d'accepter ou de refuser l'entrée dans un essai.

- **L'essai prévoit-il des actes invasifs ?** (biopsie, endoscopie, prélèvement, prise de cheveux, fibroscopie, ponction lombaire...). Ces actes peuvent prendre du temps, provoquer des douleurs ou être éprouvants. Mieux vaut en être averti avant.

- **Les examens nécessitent-ils d'être à jeun ?** Dans ce cas vérifier que cela ne fasse pas sauter une prise de votre traitement.

- **En cas de prélèvements de sang importants** (plus de 7 tubes, soit environ 40 ml) **serai-je prévenu au préalable ?** Il est important de le savoir afin de pouvoir vous restaurer avant.

- **En cas d'effets secondaires dus à l'essai** (actes, examens ou traitements), **des traitements sont-ils prévus ?** Une panoplie de médicaments anti-effets secondaires existe (douleur, nausées, diarrhées, etc.), vous pouvez l'exiger.

► frais, organisation

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

- **remboursements de frais de transport** (défraiement).

- **bonnes conditions de soins** (ambulance avec position allongée après une ponction lombaire, salle d'attente correcte, nourriture en bonne quantité et de bonne qualité).

t20-302

[roche]

étude de phase III, contrôlée, en ouvert, évaluant l'efficacité et la tolérance du T-20 associé à un traitement optimisé, par comparaison au traitement optimisé seul chez des patients pré-traités. Essai de l'industrie pharmaceutique.

► à qui s'adresse cet essai ?

A **525 patients (72 en France) lourdement pré-traités** par au moins une molécule de chacune des trois classes d'antirétroviraux (inhibiteur de protéase, inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse et inhibiteur non-nucléosidique de la transcriptase inverse) **et/ou présentant des résistances** à au moins une molécule de chacune de ces trois classes d'antirétroviraux.

► commentaire

Il s'agit d'un essai permettant à Roche de compléter son dossier d'AMM afin d'obtenir l'accord de l'AFSSaPS pour cette nouvelle molécule (inhibiteur de fusion). Cet essai présente **un réel intérêt pour les patients en échappement thérapeutique**, en raison de la **bonne efficacité du T-20 sur des virus résistants** qui a été démontré par des essais précédents. Cependant, l'attitude de Roche doit être dénoncée à plus d'un titre. Premièrement, cet essai **ne permettra pas de mettre le produit à la disposition des personnes qui en ont le plus besoin**, puisque des bilans sanguins trop mauvais ou une infection opportuniste en cours interdisent de participer à l'essai. De même, les patients seront sélectionnés mais pas été inclus dans l'essai pour cause de **résultats " trop mauvais " ne bénéficieront pas du T-20 à titre compassionnel**, alors même qu'ils auront tenté de participer à l'essai pour avoir accès à cette nouvelle molécule. Ces mêmes patients risquent également d'être exclus du compassionnel à cause du **nombre ridiculement bas de personnes qui auront accès à cette molécule** à partir de juin 2001, dont on ne sait d'ailleurs pas sur quelle base ils seront choisis. Faut-il s'attendre à une nouvelle proposition de tirage au sort ? **Quant aux femmes, il semble que l'essai ait des difficultés pour les inclure**. Cela signifiera qu'il n'y aura pas de données spécifiques aux femmes qui sortiront de cet essai. Enfin, **le mode d'administration du produit par voie sous-cutanée risque de compliquer la prise**, même s'il semble que l'on apprenne relativement facilement à l'effectuer soi-même.

qui contacter?

► **investigateur principal**
Pr Delfraissy,
Hôpital Bicêtre 94276 Kremlin Bicêtre

01 45 21 28 91

01 49 29 44 87

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

► quel est l'objectif de l'essai ?

L'objectif principal est de **démontrer l'efficacité virologique du T-20**, en comparant l'association T-20 + traitement optimisé (T.O.) au traitement optimisé (T.O.) seul. Cette démonstration sera établie sur différents critères de charge virale. Les objectifs secondaires sont :
 - évaluer le pourcentage de patients ayant une réduction significative de la charge virale à 24 et 48 semaines,
 - comparer la tolérance de l'association T-20 + T.O. à celle du T.O. seul,
 - évaluer la pharmacocinétique du T-20,
 - comparer l'observance au traitement et la qualité de vie entre les patients des deux groupes.

► quels sont les critères d'inclusion et d'exclusion ?

Inclusion :

Etre majeur ; charge virale supérieure ou égale à 5.000 copies/ml ; avoir déjà été traité par au moins une molécule de chacune des trois classes d'antirétroviraux pendant au moins 3 mois et/ou présenter des résistances à au moins une molécule de chacune de ces classes ; traitement stable depuis au moins 4 semaines ; pour les femmes, présenter un test de grossesse négatif, utiliser une méthode de contraception efficace (orale + préservatif) et ne pas allaiter.

Exclusion :

Non compliance ; alcoolisme ou toxicomanie active ; infections opportunistes ou maladies graves en cours ; patients qui auraient besoin de plus de 5 antirétroviraux ou qui prennent plus d'une molécule en développement ou ATU (sachant que le Kaletra est comptabilisé par Roche parmi ces molécules, alors qu'il vient d'obtenir son AMM) ; être enceinte ou allaiter.

► quels sont les traitements proposés ?

Les patients seront regroupés en deux groupes.

- **Groupe 1** : traitement optimisé seul

- **Groupe 2** : traitement optimisé + T-20 90 mg, 2 fois par jour par voie sous-cutanée.

Au départ, les injections se feront à l'hôpital, mais un apprentissage est prévu pour que le patient puisse les faire lui-même à terme.

Le T.O. seul sera construit d'après un test génotypique et phénotypique. Il comprendra de 3 à 5 molécules et n'inclura pas plus d'une molécule expérimentale.

► comment se déroule l'étude ?

L'étude durera **58 semaines** (6 semaines de sélection, 48 semaines de traitement et 4 semaines de suivi). Elle sera prolongée pour permettre aux patients de recevoir le T-20 pendant au plus 48 semaines supplémentaires (+ 4 de suivi de la tolérance) ou jusqu'à 12 semaines après la commercialisation. Après une phase d'observation (tests sanguins, test phénotypique et test génotypique permettant de construire le T.O.), **les patients seront randomisés dans l'un des deux bras de l'essai** (2/3 T-20 + T.O. et 1/3 T.O. seul), puis ils commenceront leur traitement. Des visites sont prévues aux semaines 1, 2 et 4, puis toutes les 4 semaines pendant 6 mois, puis toutes les 8 semaines pendant 6 autres mois. L'efficacité seule sera évaluée à S 6, 10 et 14.

Les patients dans le bras sans T-20 qui n'obtiennent pas une baisse de leur charge virale d'au moins 0,5 log au bout de 8 semaines ou qui, sur 2 prélèvements consécutifs, voient leur charge virale remonter, **pourront passer dans le bras avec T-20.**

► centres concernés

Pr Yéni à Bichat ; Pr Vittecoq à Paul Brousse ; Pr Rozenbaum à Rothschild ; Pr Katlama à la Pitié ; Pr Raffi à Nantes ; Pr Chavanet à Dijon ; Pr Trépo à Lyon ; Pr Reynes à Montpellier.

amp pour couples sérodifférents [adefiv]

PROTOCOLE D'AMP CHEZ LES COUPLES SERODIFFÉRENTS DONT L'HOMME EST SEROPOSITIF

► à qui s'adresse cet essai ?

A près de **60 couples** dont l'homme est séropositif et qui désirent avoir accès à l'assistance médicale à la procréation pour réduire le risque de contamination par le VIH. Ces couples doivent signer un consentement et s'engager à avoir une **vie sexuelle totalement protégée** pendant toute la durée de l'essai.

► commentaire

Cet essai, organisée par l'Association pour le Développement de la Fécondation In Vitro (ADEFIV) et mis en place grâce à l'obstination de l'équipe médicale, est une chance pour les couples sérodifférents dont l'homme est séropositif. C'est à l'heure **actuelle la seule possibilité pour ces couples d'avoir accès à l'AMP en France**. En effet, les inclusions dans les essais ANRS 096 et AMP NECO (voir Protocoles n° 11) sont closes et tant qu'une réforme des dispositions françaises qu'on espère pour bientôt (voir p. 18) n'aura pas lieu, c'est le statu quo. Cependant, il est à souligner que cette heureuse initiative ne suffira pas à combler tous les besoins, du fait du nombre limité de couples qu'elle permettra d'accueillir. D'autant plus que, comme dans les deux protocoles précédant, **les critères d'inclusion sont stricts** et qu'un certain nombre de couples seront exclus du fait d'une séropositivité au VHC qui constitue un critère d'exclusion.

► quels sont les critères pour y entrer ?

Pour l'homme : être séropositif au VIH-1 ; suivi médical régulier ; CD 4 > 200 ; charge virale inférieure ou égale à 1000 copies/ml à deux reprises dans les 4 derniers mois chez un sujet non traité ou inférieure à 50 copies/ml à deux reprises dans les 4 derniers mois chez un sujet traité ; être en succès thérapeutique depuis au moins 9 mois ; au moins 20 millions de spermatozoïdes dans l'ensemble de l'éjaculat et un volume d'au moins 2 ml pour l'éjaculat.

Pour la femme : sérologie et charge virale VIH 1 négatives dans les deux derniers mois précédant l'inclusion ; âge entre 18 et 42 ans ; FSH < 12 UI/ml et oestradiol plasmatique < 60 pg/ml au 3ème jour du cycle ; absence de pathologie susceptible d'interférer avec la stimulation, la nidation et le déroulement de la grossesse.

► quels sont les critères d'exclusion ?

Pour l'homme : être séropositif au VIH 2 ou au VIH-1 groupe O ; virémie positive pour le VHC ; traitement par ribavirine en cours ou ayant été arrêté depuis moins de 7 mois ; infection génitale évolutive.

Pour la femme : séropositive pour le VIH ; virémie positive pour le VHC ; infection génitale évolutive.

► comment se déroule l'essai ?

Il se déroule en 3 étapes :

- **pré-inclusion** ; appréciation des possibilités cliniques et biologiques pour la réalisation de l'AMP et appréciation de l'état d'évolution de l'infection par le VIH,
 - **inclusion** ; évaluation des caractéristiques virologiques du sperme et son conditionnement pour l'AMP,
 - **réalisation** de la technique d'AMP (insémination, FIV, ICSI)*.
- Un test de grossesse est effectué 15 jours à 3 semaines après l'acte. En cas de grossesse, un test VIH pour la femme sera effectué également tous les mois pendant la grossesse, puis au moment de l'accouchement et 6 mois après. Un test VIH sera effectué chez l'enfant 6 mois après sa naissance.

En l'absence de grossesse, une nouvelle tentative d'AMP pourra être proposée au couple. Après chaque tentative, un test VIH est effectué pour la femme 1 mois et 6 mois après chaque acte.

► quel est l'objectif de cet essai ?

L'objectif principal est de répondre au projet parental de couples sérodifférents en leur proposant une AMP leur permettant de réduire au maximum le risque de transmission du VIH. Un objectif secondaire est de **traiter une éventuelle infertilité en adaptant la technique proposée selon les cas.**

* **Insémination artificielle (IA)**. Cette technique consiste à introduire dans l'utérus quelques millions de spermatozoïdes ; elle est associée à une stimulation ovarienne.

Fécondation in vitro (FIV). Cette technique est plus lourde. Elle nécessite une stimulation ovarienne plus forte, une ponction des ovaires, la manipulation des embryons au laboratoire et un transfert de ceux-ci dans l'utérus.

Fécondation in vitro par micro-injection d'un spermatozoïde dans l'ovocyte (ICSI). Cette technique nécessite une stimulation de l'ovulation, une ponction des ovaires pour prélever des ovocytes, ainsi qu'un recueil du sperme dont les constituants seront séparés. Un échantillon de celui-ci sera testé pour détecter la présence de particules virales par des tests de laboratoires ultrasensibles.

qui contacter ?

► coordinateur clinique de l'essai

D^R Jeanine Ohl,

P^R Israël Nisand,

SIHCUS - CMCO 67300 SCHILTIGHEIM

03 88 62 83 54

01 49 29 44 87

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

et toujours

► AMP NECO (ANRS 092) prise en charge par ICSI de couples sérodifférents dont l'homme est séropositif pour le VIH

Les résultats préliminaires de cette étude confirment la **faisabilité de cette technique dans des conditions optimum de sécurité** pour la partenaire et l'enfant à naître.

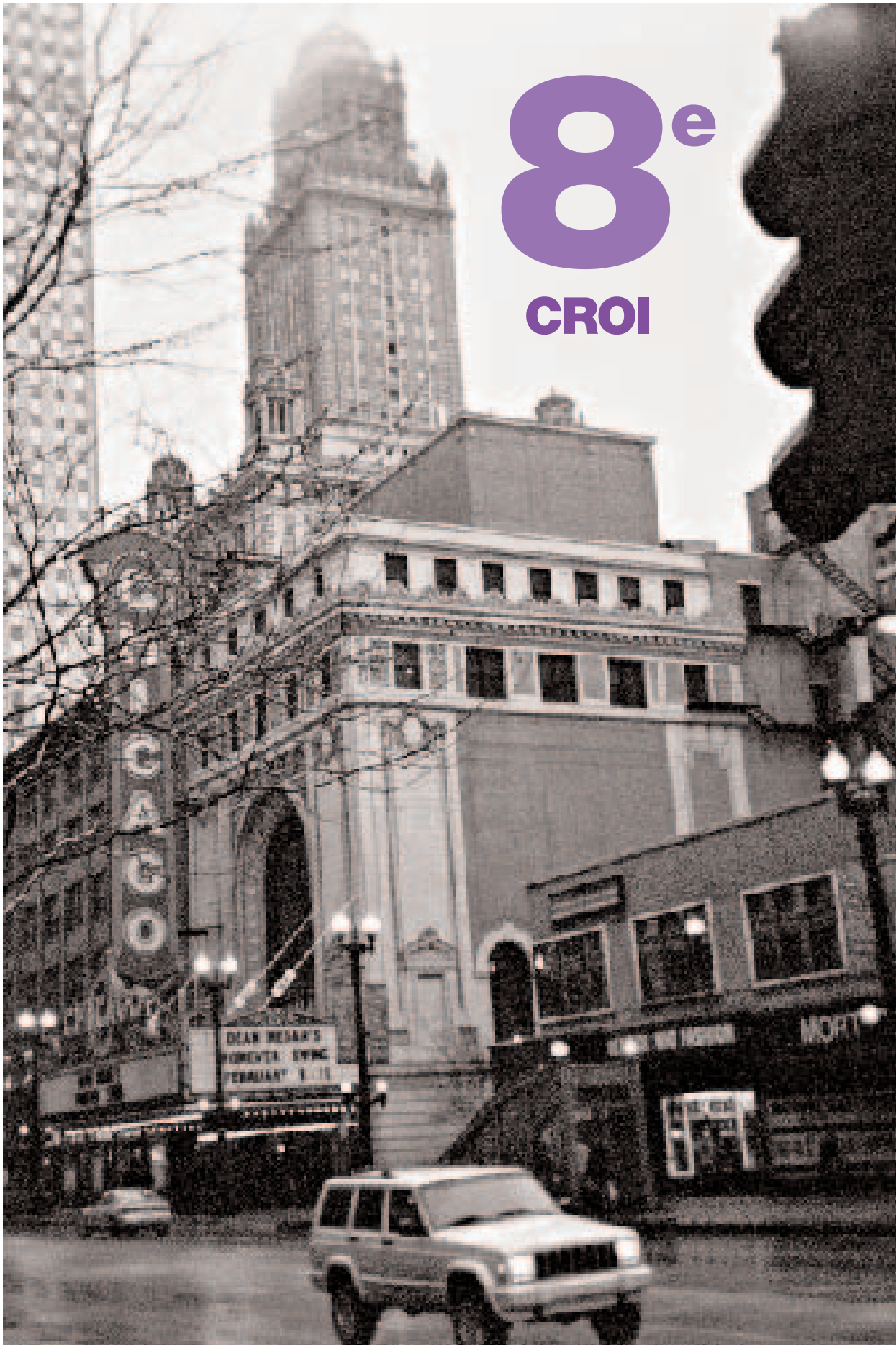
Du 1^{er} avril 1998 au 1^{er} avril 2000, **207 couples** ont sollicité une AMP intraconjugale. **68 couples ont été inclus** et ont eu au moins une tentative d'ICSI, alors que 48 autres, qui répondaient aux critères n'ont pu être inclus faute de place. Pour les 68 couples inclus, 97 cycles d'AMP ont été entrepris, qui ont conduit à **28 grossesses évolutives : 17 de ces femmes ont déjà accouché** et les 11 autres sont enceintes. 14 couples devraient avoir des transferts d'embryons dans les mois qui viennent, et 26 auraient dû avoir de nouvelles tentatives d'ICSI qui n'ont pu être réalisées car elles auraient nécessité la poursuite de l'étude, ce qui n'est pas le cas. **Il n'y a aucun cas de séroconversion pour l'instant.**



► ANRS 096 prise en charge par insémination des couples sérodifférents dont l'homme est séropositif / étude de la relation entre sperme et VIH

Contrairement au protocole ANRS 092, la technique d'AMP retenue par ce protocole est l'**insémination après lavage centrifugation du sperme**.

L'objectif est cependant le même : démontrer la **faisabilité de cette technique** pour des couples sérodifférents. Les résultats préliminaires confirment là-encore la faisabilité de cette technique. Sur **260 demandes**, 106 couples ont été reçus, dont **47 ont été inclus définitivement** et 13 autres achèvent leur phase de pré-inclusion. **23 couples ont débuté les inséminations**, qui ont conduit à 51 cycles d'insémination et à **9 grossesses**. Le premier enfant est né en février 2001. **Aucun cas de séroconversion** n'a été enregistré pour l'instant.



8^e

CROI

du chewing gum dans les molécules

Du 4 au 8 février dernier s'est tenu à Chicago la "8e conférence sur les rétrovirus et les maladies opportunistes (CROI)".

► état des lieux

Cette conférence est, rappelons-le, la réunion de tout ce que le milieu sida concentre de chercheurs et de médecins spécialistes. Mais n'oublions pas que ce rendez-vous annuel a vu le jour pour permettre aux scientifiques de travailler dans la "sérénité", loin de l'effervescence des conférences mondiales et surtout loin des agitateurs activistes. C'est donc une rencontre sage et très technique. La version 2001 de la CROI n'a rien produit de spectaculaire : pas de grands mouvements mais plutôt de nombreuses précisions sur tous les sujets. Les avancées de cette année ne sont donc pas nécessairement à effet immédiat si ce n'est en faisant le tour d'horizon des nouvelles molécules. La foison des antiviraux présentés et discutés à Chicago "ratisse large". Mais attention, ils vont de produits disponibles rapidement parce qu'en essais de phase III jusqu'aux molécules en cours d'évaluation in vitro pour lesquelles il reste encore un long parcours avant d'apparaître dans la panoplie des cliniciens pour lutter contre le virus. Les principaux objectifs poursuivis par les chercheurs qui proposent ces nouveaux traitements sont d'améliorer la facilité de prise, la réduction des effets secondaires et de la toxicité, la recherche d'une plus grande efficacité sur le virus voire sur les souches résistantes à des antiviraux déjà connus mais aussi l'amélioration de leur pouvoir de pénétration dans les zones difficilement accessibles du corps qui constituent ainsi des réservoirs d'infection et enfin l'exploration de nouvelles cibles du cycle de l'infection virale.

► du neuf avec de l'ancien

Parmi les produits présentés, certains appartiennent aux classes de médicaments déjà connues, d'autres explorent de nouvelles pistes. Voici quelques uns des produits intéressants à venir dans les classes connues.

► L'**Emtricitabine ou FTC** est un analogue nucléosidique à prendre une seule fois par jour. Les études préliminaires de ce produit montrent qu'il a une efficacité intéressante. Plusieurs essais montrent qu'il est comparable au 3TC.

► Le **DAPD (diaminopurine dioxolane)**, un autre analogue nucléosidique, est actuellement en phase I/II de son étude. Un des aspects intéressants de cette molécule est de présenter une activité in vitro sur des virus résistants à l'AZT et au 3TC.

► La **Capravirine (Ag1549)** est un INRTI qui se

prend en deux à trois prises par jour avec un repas. Sa structure moléculaire lui permet d'être actif contre des virus résistants à certaines molécules de la même classe. Les essais de phase I et II ont été menés ou sont en cours. Il présente une efficacité intéressante mais sa toxicité pourrait ne pas être ce qu'on peut souhaiter.

► Dans le même style, le **TMC120** et le **DPC 083** sont d'autres INRTI moins avancés dans leur développement mais présentent aussi une intéressante activité in vitro contre des virus résistants à d'autres molécules de leur classe.

► Le **Tenofovir (PMPA)**, molécule tant attendue est un analogue nucléotidique. C'est un produit dont l'accès est en train de se mettre en place. Son activité est très intéressante, particulièrement face à des virus résistants à pas mal de molécules classiques.

► Parmi les inhibiteurs de protéase, le **BMS 232 632** permet une utilisation en une prise par jour. Son efficacité semble à la hauteur des espérances, mais on en attend surtout une efficacité contre des virus résistants à d'autres inhibiteurs de protéase. Il a aussi montré une propension moindre que d'autres à l'élévation du cholestérol ce qui semble indiquer qu'il provoquerait moins de troubles métaboliques. Cela reste à démontrer dans un usage plus large. Cette molécule est en essai de phase III.

► Dans la lente évolution du **Tipranavir**, cet inhibiteur de protéase tant espéré, il semble que les choses avancent un peu. Le principal intérêt de cette molécule est son activité contre les virus résistants aux autres antiprotéases

► Le **Mozenavir (DMP450)** est aussi une antiprotéase intéressante car montrant une efficacité particulièrement importante. Une réduction de charge virale jusqu'à $-3 \log$ a été obtenue dans les essais préliminaires de phase I/II de ce produit par ailleurs montrant une certaine activité contre des souches résistantes.

► de l'inédit dans la nouveauté

Dans les nouvelles classes d'antiviraux, on s'attaque principalement à la porte d'entrée du virus dans la cellule. Ce mécanisme complexe nécessite une complémentarité entre les protéines de l'enveloppe du virus et celles que présentent à leur surface les cellules cibles que sont principalement les lymphocytes T CD4+. C'est un peu comme une clé adaptée à une serrure particulière. Il y a donc deux moyens d'empêcher le virus de pouvoir s'attacher et pénétrer ces cellules : soit de bloquer les protéines de l'enveloppe virale soit celles de la cellule cible. Ainsi, les produits antiviraux à l'étude représentent-ils trois classes :



► **Les inhibiteurs d'attachement** se fixent sur les protéines de l'enveloppe virale. C'est un peu comme si on collait un chewing-gum sur la clé, elle ne pourrait plus entrer dans la serrure. On peut citer principalement deux produits à l'étude : **sCD4** et **PRO542** en phase I/II de développement.

► **Les inhibiteurs de co-récepteurs** : la serrure, côté lymphocyte cible, est en fait constituée de deux protéines, un récepteur, le fameux CD4 et un co-récepteur, le CXCR4 ou CCR5 selon les variants viraux. S'il n'est pas possible de bloquer les récepteurs CD4 à cause de leur rôle essentiel dans le fonctionnement de l'immunité, on peut, en revanche bloquer les co-récepteurs sans dommage car il a été constaté que tout le monde ne les possédait pas et qu'ils avaient, du point de vue de fonctionnement interne, des processus redondants. Il est donc possible de bloquer ces co-récepteurs avec une molécule adéquate. Il s'agit là, en quelque sorte, de coller le chewing-gum dans la serrure. Quelques produits sont déjà en phase d'étude clinique : **ALX40-4C**, **T22** et **AMD 3100**, inhibant le co-récepteur CXCR4. Ce dernier, administré en essai de phase I par perfusion montre une bonne tolérance mais surtout une capacité à rester actif très longtemps avant d'induire une résistance virale. Parmi les inhibiteurs du co-récepteur CCR5, le SCH C en phase I.

► Troisième piste, **les inhibiteurs de fusion** : il s'agit là, une fois que le virus est attaché à ses récepteurs, d'empêcher qu'il puisse approcher la cellule et y pénétrer. Principal produit de cette catégorie, le **T20** dont l'essai de phase III débute en France actuellement (voir p. 4), est un produit intéressant. Il présente quelques problèmes dont le principal est de s'administrer par deux injections sous-cutanées quotidiennes et de provoquer des douleurs au point d'injection. Son successeur, le **T1249** va suivre. Il semble principalement beaucoup plus actif que le premier et serait aussi très actif contre les souches devenues résistantes au T20. Il est en phase d'étude clinique I/II. D'autres molécules de cette classe sont encore au stade de l'étude de laboratoire.

► Pour terminer ce tour d'horizon des antiviraux en développement, il faut aussi citer **les inhibiteurs d'intégrase**. Cette nouvelle classe de médicaments s'attaque à la phase d'intégration du matériel génétique viral dans celui de la cellule hôte. Cette opération, réalisée par une enzyme appelée intégrase est depuis longtemps considéré comme une cible potentielle pour un traitement antiviral. C'est chose faite avec quelques produits à l'étude en laboratoire. Mais il faudra encore attendre pour les voir dans les mains des cliniciens.

► 350 et ça démarre

Cette profusion de molécules à l'étude montre que **la recherche est active**, principalement parce qu'avec les difficultés présentées par les traitements les chercheurs ont essayé de comprendre les mécanismes de fonctionnement du virus avec plus

de précision afin de produire des molécules plus adaptées à leur cible.

D'assez nombreux travaux ont essayé d'affiner la question de l'utilisation de ces molécules, à savoir, la lancinante question du **moment où il faut commencer un traitement**. Les études dans ce domaine se multiplient et avec le recul de plus en plus grand que l'on a sur les cohortes de malades sous surveillance, il apparaît clairement qu'**il y a une limite à ne pas dépasser**. Celle-ci est mesurable en compte de lymphocytes T CD4. En effet, tout montre que passé **le seuil des 200 CD4**, le devenir des personnes atteintes est nettement plus compromis que lorsque le traitement est commencé sensiblement avant ce point. Les études s'accordent toutes sur le chiffre de 350 CD4. **La charge virale n'entre pas comme critère de décision pour le début du traitement**. Il n'en reste pas moins que si ceci paraît raisonnable pour quelqu'un qui est suivi régulièrement, les études épidémiologiques montrent qu'encore trop de personnes entrent directement dans la maladie et dans le traitement trop tard car ils n'apprennent leur séropositivité qu'au moment de déclarer une maladie opportuniste, c'est à dire bien souvent à un moment où leur compte de CD4 est passé sous la limite fatidique.

► indésirables et incontournables

Mais prendre des traitements, si efficaces soient-ils s'accompagne, on le sait d'effets secondaires. Sur ce sujet, **peu de grandes nouveautés** ont été présentées. L'essentiel des présentations a confirmé très largement les données connues. Les chercheurs se heurtent toujours à la **difficulté d'expliquer les phénomènes observés**, principalement pour ce qui concerne les troubles métaboliques. Il faut tout de même insister sur l'**apparition de plus en plus importante des problèmes cardio-vasculaires**. En effet, tant à cause des accumulations de graisse que de l'augmentation du cholestérol dans le sang principalement causé par la prise d'antiprotéase, ce qui devait arriver se produit, un symptôme de vieillissement des vaisseaux sanguins prématuré. Les études actuellement présentées montrent bien un nombre anormalement élevé de problèmes cardiaques et de dégradation des artères. Les redoutables plaques d'athérome se développent. Il reste à savoir quelles méthodes peuvent être employées pour diagnostiquer ces phénomènes à temps, ce qui semble encore poser problèmes aux cliniciens.

Le développement des problèmes osseux, ostéoporose et ostéonécrose, a aussi été abordé. Les théories s'opposent sur leur origine. Bien que les statistiques montrent un nombre plus important de ces atteintes chez les personnes séropositives, les explications ne sont pas encore très claires notamment pour l'ostéoporose. De façon générale, il semble que le traitement de ces



effets secondaires soit difficile. Quand c'est le cas, **l'arrêt des traitements incriminés est la principale solution au mal**. Toutefois, pour les problèmes cardiaques, l'adjonction d'autres facteurs aggravant, tels la consommation de tabac et d'alcool ou la sédentarité, sont à combattre au mieux.

► en dessert

Si la conférence sur les rétrovirus est, comme nous l'avons dit, essentiellement scientifique et médicale, elle s'accompagne généralement d'une introduction et d'une conclusion à connotation plus sociopolitique. Le crû 2001 n'a pas fait exception et a été l'objet d'une **opposition de deux thèses**. Ainsi, la plénière d'ouverture était marquée par le soutien à peine dissimulé à l'industrie pharmaceutique bienveillante de Jeffrey D. Sachs. Dans un discours présentant la pandémie mondiale et la répartition géographique des cas, mettant en évidence une fois de plus l'écrasante majorité des cas en Afrique, il a cherché à rendre à l'évidence son auditoire **qu'un soutien massif des pays du nord à l'industrie pharmaceutique** à la hauteur de deux milliard de dollars, **était la seule solution pour mettre les traitements à la portée des pays en voie de développement** sans porter atteinte à l'équilibre économique des laboratoires, si utile à la recherche. Les génériques, écartés d'une phrase bien construite, ne peuvent, à ses yeux de "harwardien", en aucun cas constituer de solution car, malgré leur faible coût, ils sont encore bien trop onéreux pour l'Afrique. C'est Anne Valérie Kaninda de "Médecins sans Frontière" qui lui a répondu lors de la plénière de clôture. Après une présentation de l'association et plus particulièrement de son travail sur le sida en

Afrique, elle s'est lancée dans un discours réellement progressiste et démonstratif sur **la nécessité de développer d'urgence les traitements génériques, seule solution, à son sens, pour résoudre la crise pandémique actuelle**.

Il reste à espérer que les chaleureuses acclamations au discours d'Anne Valérie Kaninda venaient d'une assistance de scientifiques qui savaient que leur but n'est pas seulement la réussite de leurs recherches mais le bien-être de millions de malades qui espèrent des solutions à leur souffrance et des traitements dont le bénéfice dépasse de très loin les risques qu'ils font prendre. C'est certainement l'état d'esprit qui devait régner dans cette salle de plénière à la clôture de la conférence, **ceux qui n'avaient pas supporté ce discours de vérité étaient déjà sortis**, trop heureux de retrouver les salons feutrés et les discussions aseptisées.

Nota : Pour les anglophones, la plupart des sessions sont accessibles sur le site internet de la conférence : www.retroconference.org en image (diapos) et son. On peut notamment y entendre la présentation d'Anne Valérie Kaninda. Par ailleurs tous les travaux présentés sont résumés dans les abstracts.



MSD, se joue des malades du sida

On observe de nombreux cas d'ostéonécroses et d'ostéoporoses chez les patients VIH sous traitement antirétroviral. Ces patients se voyaient jusque là refuser la prise en charge par la CNAM des traitements afférents à ces pathologies. Pour se justifier, la CNAM invoquait différentes raisons : lien non établi entre VIH et/ou traitement antirétroviral et survenue d'ostéonécrose et d'ostéoporose, AMM limitée pour certaines molécules, tel le fosamax.

► références

Des études ont montré une **réduction de risque de fracture** chez les femmes ayant déjà eu une fracture vertébrale ostéoporotique et traitées 3 ans par alendronate à la dose de 5 mg pendant 2 ans, puis 10 mg la troisième année. On a observé chez les patientes traitées par alendronate à des doses allant jusqu'à 20 mg/j pendant 1, 2 ou 3 ans, une minéralisation et une structure osseuse normale ainsi que la diminution attendue du remodelage osseux.

► un sou

À la suite, d'un courrier d'Act Up envoyé à la DGS, l'AFSSaPS et la CNAM, ces organismes ont décidé d'étendre **provisoirement le remboursement du fosamax aux hommes** sous certaines conditions, alors que ce médicament avait jusque là une AMM limitée au seul traitement de l'ostéoporose post-ménopausique avérée. La prescription doit être réalisée après examen par le service de rhumatologie et après évaluation des risques d'intolérances et d'interactions médicamenteuses. Cependant, cette demande des associations a mis **plus de huit mois pour aboutir**. Entre temps, des malades qui n'avaient d'alternative ont dû acheter ce traitement et le payer de leur poche (263 FF par mois). Le laboratoire **Merck Sharp & Dhome (MSD)** qui produit le fosamax, **a été sollicité** par les associations de lutte contre le sida pour mettre ce produit à la disposition, des malades VIH en compassionnel, en attendant que l'AFSSaPS ait statué. **Ils ont refusé.**

► c'est toujours la même logique

Il y a plusieurs raisons qui expliquent **l'attentisme des autorités sanitaires** et elles reposent, elles aussi, sur **le mépris et le cynisme du laboratoire MSD**. La première et principale est que lors du développement de ce produit, ce laboratoire n'a réalisé des études que sur les femmes et encore dans un cadre bien limité. Ce qui induit des **données de tolérance/efficacité et de sécurité biaisées** car non réalisées pour les hommes, sans parler des possibles interactions médicamenteuses avec les antirétroviraux qui n'ont pas été étudiées chez cette partie de la population. Soulignons que cette situation singulière pour les hommes, est un **état de fait habituel pour les femmes séropositives**. La deuxième raison, qui découle de la première, est qu'**avant l'élargissement d'une AMM, un laboratoire se doit de monter un essai** pour valider la nouvelle

indication et présenter des données sur l'intérêt de ce produit. Bien évidemment, MSD a fait le mort. **Il a calculé que les pressions des malades du sida allaient lui permettre de faire l'économie d'un essai** et des démarches liées à une demande d'élargissement de l'AMM du fosamax auprès des autorités sanitaires.

Nous, malades du sida, nous sommes habitués au cynisme des responsables de MSD, dont la **préoccupation principale est le bénéfice financier de leur firme**. Nous savons que les produits de santé sont gérés par ce laboratoire comme n'importe quel autre produit de consommation courante, c'est à dire uniquement en terme de bénéfices/risques financiers et **jamais en terme d'intérêt thérapeutique pour les malades**. Cette certitude s'est encore trouvée confirmée par les contacts que nous avons pris avec ce laboratoire. Aucun essai n'est prévu aujourd'hui pour valider le bénéfice et la tolérance de ce produit pour les hommes. Pas de surprise : **le marché potentiel** des hommes ayant un risque d'ostéoporose **est trop restreint**, en tous cas sans commune mesure avec celui des femmes.

► effets indésirables

Et pourtant la seule lecture de la **notice d'utilisation**, fournie par le laboratoire MSD lui-même avec son médicament, suffit à convaincre de la nécessité urgente de ces essais :

Fosamax 10 mg, acide alendronique, une prise par jour. Bisphosphonate, inhibiteur de la résorption osseuse. AMM pour le traitement de l'ostéopénie post-ménopausique avérée.

L'alendronate doit être pris strictement au lever, à jeun, avec un grand verre d'eau, en position assise ou debout, au moins une demi-heure avant l'absorption des premiers aliments ou autres boissons. Les patientes ne doivent absolument pas s'allonger pendant au moins 30 minutes après la prise du comprimé et, dans tous les cas, jusqu'à l'absorption des premiers aliments de la journée pour réduire le risque d'irritation oesophagienne. Dès l'apparition de symptômes évocateurs, l'arrêt du traitement doit être envisagé avec le médecin traitant.

Effets indésirables :

des oesophagites, des ulcères et érosion oesophagiens, rarement suivis de sténose oesophagienne. Dans certains cas, ces réactions ont été sévères et ont nécessité l'hospitalisation. Risques de douleurs abdominales, ballonnements, flatulences, nausées, douleurs ostéo-articulaires, hémorragies digestives, céphalées, rash, etc.

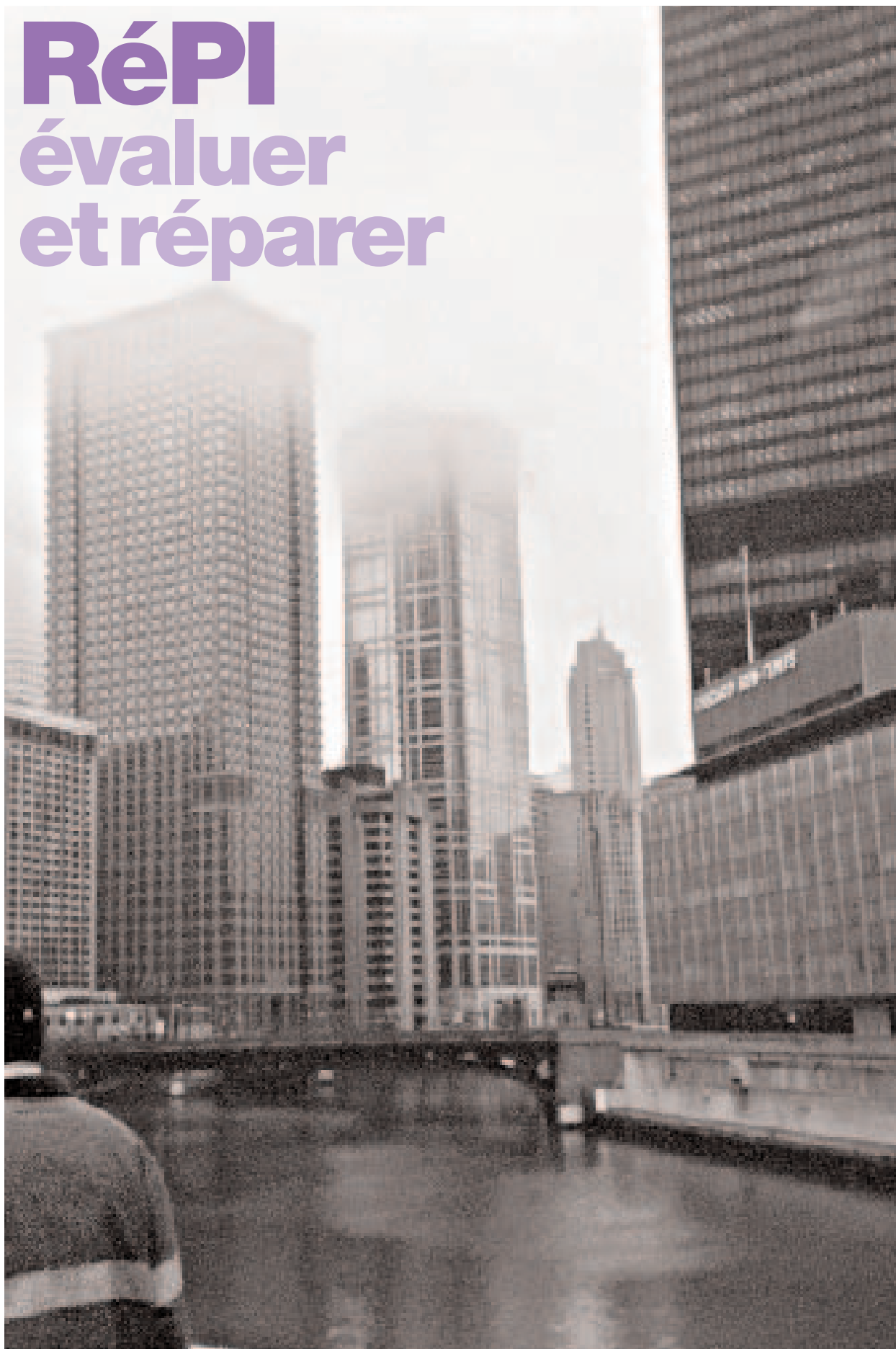
Au vue de ces effets indésirables, il est manifestement urgent d'évaluer la tolérance du fosamax chez les malades VIH sous traitement, et les interactions médicamenteuses avec les antirétroviraux.

C'est pourquoi nous exigeons :

- la mise en place immédiate d'un essai sur le fosamax pour valider son élargissement de l'AMM dans le cadre de l'infection à VIH pour les hommes et les femmes.

- que l'AFSSaPS prenne des sanctions pour tout retard pris dans la mise en place de cet essai.

RéPI évaluer et réparer





Le 31 janvier dernier a eu lieu une Répi sur le thème des "réparations", dont nous vous présentons ici quelques extraits.

Avec la généralisation de la prescription des trithérapies, **l'espérance de vie des malades du sida s'est accrue, mais avec elle se sont accrues également les effets secondaires dus aux antirétroviraux.** Parmi les problèmes liés aux traitements, les neuropathies périphériques constituent un véritable handicap, les modifications corporelles quant à elles sont les plus stigmatisantes. Chaque traitement ayant un profil différent, les malades se trouvent démunis face à ces difficultés. Pourtant, il existe des techniques pour corriger, "réparer" en partie quelques-uns des effets indésirables induits par les trithérapies.

► les neuropathies périphériques

Le docteur Gasnault de l'hôpital du Kremlin Bicêtre, nous a parlé des neuropathies périphériques en s'intéressant aux techniques expérimentées actuellement pour retrouver une motricité, un minimum de sensations.

► définition

Une neuropathie périphérique est une **atteinte des nerfs issus de la moelle épinière, qui se distribuent aux muscles périphériques** et dans les membres. Imaginons qu'**un nerf est un corps cellulaire** situé dans la partie antérieure de la moelle épinière, c'est ce qu'on appelle la corne antérieure. Imaginons ensuite une sorte de tapis roulant où se passent des échanges incessants entre les corps cellulaires et la périphérie : c'est ce qu'on appelle **le nerf périphérique**. Il véhicule la commande motrice du cerveau vers la périphérie, et la sensibilité de la périphérie, donc de la peau et des articulations, jusqu'à la moelle épinière. Ce processus d'échange est indépendant de la production d'énergie. Dans le nerf se trouvent des corps organiques qui produisent cette énergie, c'est ce qu'on appelle **les mitochondries**. Les analogues nucléosidiques, qui provoquent la toxicité mitochondriale agissent au niveau de ces mitochondries. La neuropathie périphérique est alors la conséquence d'une faillite énergétique. **Les polynévrites sont des symptômes qui touchent les deux côtés de façon symétrique.** En général, tout commence par des troubles sensitifs, des sensations anormales, généralement assez désagréables et qui démarrent au niveau des orteils ou sur la plante des pieds. Si la cause continue à produire ses effets, elles vont petit à petit se propager de façon rétrograde vers la racine des membres inférieurs, pour finir par toucher aussi les membres supérieurs. **Le déroulement**

dans le temps est variable, il dépend d'un certain nombre de facteurs (traitements, gènes, etc.) et **les divers niveaux de gravité sont également variables**.

Dans le cadre de la maladie VIH, **les neuropathies périphériques apparaissent 8 fois sur 10 comme une conséquence des traitements.** Et quand on considère les patients suivis dans une file active hospitalière, comme celle de Bicêtre, **8 à 10 % des patients sous traitement vont développer ce handicap.**

► dépistage

Le dépistage précoce est important. **Il faut éviter que les symptômes ne durent trop longtemps**, parce que la phase d'installation est progressive, tout comme la phase de récupération. **Plus on attend dans le temps, plus la récupération sera longue** et plus il sera difficile de faire appel à d'autres traitements, qui ne sont pas toujours faciles à concilier avec le reste de la thérapie. Il est donc vraiment important de signaler l'apparition de ce type de symptômes le plus tôt possible. La réponse n'est pas forcément l'arrêt immédiat des traitements.

► facteurs et co-facteurs

A l'heure actuelle les atteintes toxiques sont souvent mises au premier plan pour expliquer ces phénomènes. Un certain nombre de médicaments comme **la ddl, la d4T et la ddC sont vraiment très impliqués dans ce type de toxicité.** Cependant **des co-facteurs jouent un rôle important**, qui a été démontré par plusieurs équipes. On a constaté par exemple que, lorsque la ddl est donnée **avec de l'hydroxyurée**, la proportion d'atteintes de type neuropathiques est plus importante qu'avec la ddl seule. On a constaté également que les personnes qui ont eu des **antécédents de chimiothérapie** pour des cancers ou des lymphomes ont des toxicités plus sévères et qui surviennent plus rapidement sous antirétroviraux. Il existe d'autres co-facteurs comme **la talidémine**, rarement prescrite, mais qui est une grande pourvoyeuse de neuropathies périphériques, **l'isoliasine**, donnée dans les tuberculoses, etc. **L'intoxication alcoolique** est également pourvoyeuse de neuropathies périphériques, soit directement par la toxicité de l'alcool, soit par le biais de facteurs nutritionnels ajoutés. Un dernier facteur mais qui intervient moins qu'auparavant grâce aux traitements, c'est **la réplication du virus elle-même**, qui peut provoquer ce type d'atteinte du système nerveux périphérique. Tous ces paramètres sont à prendre en compte quand on évalue une neuropathie. Le fait qu'il n'y ait qu'un certain pourcentage de gens exposés aux neurotoxiques qui fassent des neuropathies périphériques montre qu'on est **génétiquement déterminé**. On a constaté que les patients qui éliminaient plus rapidement les médicaments, étaient moins exposés à faire une neuropathie périphérique, et cette élimination plus rapide, est génétiquement déterminée. Dans un certain nombre de cas, comme les polyneuropathies sensitives douloureuses, phase termi-



nale, la part du virus est sûrement grande, mais **la dénutrition** peut aussi jouer un rôle important. Il est difficile de mesurer quelle est la responsabilité du virus, mais il peut provoquer des processus inflammatoires. On peut être amené à proposer des corticoïdes, si la composante inflammatoire est grande, mais il paraît clair qu'il faut traiter avant tout le virus, et là le traitement principal est le traitement antirétroviral.

► médicaments

Que peut-on faire pour diminuer la gêne ? Les phénomènes sensitifs étant extrêmement gênants et très invalidants, de jour comme de nuit, il existe **toute une gamme de traitements symptomatiques**. Ce sont des médicaments que les neurologues manient assez bien. La classe de médicaments la plus active sur ce type de pathologie d'un point de vue neurologique est la **classe des anti-épileptiques**. A l'heure actuelle, le médicament le plus prescrit en première intention est le **nitrovil** : il se prend généralement à des doses relativement faibles et offre une grande latitude pour moduler la posologie en fonction de la tolérance et de l'efficacité. Il existe d'autres traitements, comme le **neurontin** (vigabatril) et le **motrigine** (lanictral), qui sont souvent donné en deuxième intention. Cependant ces traitements peuvent ne pas fonctionner chez certains patients, d'où l'importance de s'y prendre précocement. Avec une bonne attitude sur le plan des décisions thérapeutiques, ce type de problème se résout généralement en 2 à 3 mois, mais plus le traitement a été pris longtemps et plus ça devient difficile à traiter.

En plus des antiépileptiques, il existe une **autre classe de médicaments, les antidépresseurs**, tels le **lafranil** ou **laroxil**. Ils ne sont pas toujours d'un maniement simple, les interactions avec un certain nombre de médicaments antirétroviraux existent et certaines études contrôlées ont montré que leur apport était limité.

Dans un certain nombre de cas, **les antalgiques usuels** en association avec les antiépileptiques marchent bien, comme le **tramada** mais pas le **doliprane**.

Il y a un **grand débat autour de l'acétyl-carnitine**. Les différentes études apportent des **éléments contradictoires**. Il paraît assez clair qu'une déficience en carnitine est plutôt la conséquence que la cause des neuropathies. Il y a cependant toute une argumentation pour dire qu'on peut relancer la machine énergétique en donnant de l'acétyl-carnitine, mais ce n'est pas l'avis de tout le monde.

► rééducation

Après le traitement symptomatique de la douleur, vient la rééducation, en particulier la rééducation neurologique. Elle s'impose clairement dès qu'il y a un handicap, soit moteur soit de certaines fonctions sensitives. Nous ne percevons pas ces fonctions de façon consciente, mais elles concernent tous nos

actes, toutes nos actions motrices. Chaque geste que nous effectuons nécessite une intégration vraiment très précise au niveau du cerveau et du cervelet. Si les informations fournies au niveau du cerveau sont mauvaises, les gestes seront imprécis. Dans certaines atteintes de la sensibilité, on peut avoir une perturbation très importante de cette modalité, de cette sensibilité, qu'on appelle proprio-septie. C'est lorsque ce type d'atteinte se présente que la rééducation devient nécessaire. Sans trop détailler, la rééducation est assez technique : on fait travailler un certain nombre de groupes musculaires, on sollicite un certain nombre de récepteurs, pour essayer de rétablir la communication. La rééducation se conçoit dans une amélioration des structures qui sont lésées.

Par ailleurs, une personne qui souffre de paralysie, sans aucune possibilité de récupération anatomique peut être aidée. Il ne s'agit plus alors de rééducation mais de réhabilitation. On essaye de pallier le handicap, dans une situation où il y a une récupération possible. La rééducation va guider la récupération et faire gagner du temps, dans la reprise d'une activité normale ou proche de la normale. La rééducation peut se faire chez un kinésithérapeute qui est sensibilisé à la rééducation neurologique.

Après une neuropathie sévère, qui peut remonter sur plusieurs années, on n'a pas toujours une restitution ad integrum et on peut garder des séquelles comme des sensations anormales. En matière d'atteinte neurologique, on ne retourne pas toujours à la situation de base.

► l'hormone de croissance

Le professeur De Truchis nous a parlé de l'hormone de croissance et des bénéfices que l'on peut en attendre en termes de réparations. Deux sujets ont été abordés plus particulièrement : d'une part l'utilisation de l'hormone de croissance dans le wasting syndrome, c'est à dire l'amaigrissement lié à l'infection à VIH elle-même et d'autre part son utilisation dans les lipodystrophies.

► définitions

Aux États-Unis le **wasting syndrome** est clairement défini : c'est une perte de poids du corps de plus de 10% en un an, ou de plus de 7,5% en 6 mois, ou une diminution de la masse maigre (on mesure par une impédance le rapport entre la masse grasse et la masse maigre). Le wasting syndrome peut enfin être défini par une diminution de l'indice de masse corporelle, qui est le rapport entre le poids et la taille au carré ; on considère qu'il y a un syndrome lorsque cet indice est inférieur à 20.

Cette perte de poids peut avoir beaucoup de causes différentes, telles que des apports nutritionnels insuffisants (infections digestives, anorexie liées aux médicaments, etc.), les infections elles-mêmes ou l'hyperkétanolisme (augmentation de la dépense énergétique de l'organisme, liée à l'infection virale elle-même). C'est la combinaison de tous ces facteurs qui est responsable de l'amaigrissement ; c'est alors que **se pose la question de l'intérêt de l'hormone de croissance**.

Cette hormone est naturellement sécrétée par l'antéhypophyse, petite glande située à la base du cerveau, et régulée par un certain nombre d'autres systèmes hormonaux plus hauts. **Son déficit est la cause de maladies connues** : nanisme, asthénie, fatigabilité musculaire ou diminution des capacités musculaires à l'effort. On l'utilise médicalement pour deux de ses caractéristiques. D'une part, **elle a un effet anabolisant**, c'est à dire qu'elle augmente la synthèse des protéines, qui vont constituer le muscle. Les acides aminés sont alors transportés de façon plus importante, ils sont incorporés dans les protéines, et ceci a pour effet d'augmenter la fameuse masse maigre, en particulier la masse musculaire. Et puis en même temps, **elle a un effet anticatabolique**, c'est à dire qui diminue la destruction cellulaire. Ceci permet une épargne protéique : moins de protéines sont brûlées, tandis que plus de lipides sont utilisés, **ce qui a une incidence sur la lipodystrophie**.

L'hormone de croissance se prend par voie sous-cutanée en une injection par jour. La dose la plus utilisée dans le cas du wasting syndrome est de 5 à 6 mg par jour. Les doses qui ont été utilisées dans différentes études étaient soit de 0,1 mg / kg / jour,

soit de 6 mg / kg / jour. **Un certain nombre d'effets secondaires qui ont été observés, sont relativement gérables** : il y a d'abord une espèce d'empâtement des extrémités, une espèce d'œdème possible sur les mains, des douleurs musculaires ou articulaires, des manifestations allergiques mais qui sont rares, et puis un certain nombre de manifestations plus rares parmi lesquelles on peut retenir l'hyperglycémie et des insulino-résistances parce qu'elles interviennent dans le cadre des lipodystrophies.

► essais

Deux grandes études contrôlées ont eu lieu aux États Unis sur des patients qui ont reçu soit de l'hormone de croissance soit du placebo pendant 12 semaines. Dans la première étude, les patients avaient perdu en moyenne 11 kg avant de démarrer l'hormone de croissance et ils étaient fortement immunodéprimés, avec une médiane de CD4 à 34. Chez ces patients, **l'hormone de croissance a permis de faire remonter le poids et la masse maigre, tandis que la masse grasse diminuait**. L'efficacité a été prouvée ici. La seconde étude donne des résultats similaires avec une augmentation du poids et de la masse maigre, une amélioration des performances musculaires et une amélioration de la qualité de vie. Dans cette seconde étude, on constate une augmentation progressive et assez rapide du poids au cours du traitement, en même temps qu'une augmentation de la masse maigre et une diminution de la masse grasse. Chez les patients qui ont reçu le placebo, il n'y a aucune modification. Cependant, **des effets secondaires ont été rapportés** : douleurs musculaires et articulaires, empâtement des extrémités et troubles digestifs.

Au vu de ces résultats, **un certain nombre de recommandations ont été établies pour l'utilisation de l'hormone de croissance dans ce genre de syndrome**.

La prescription de l'hormone de croissance dans le wasting syndrome est **peu fréquente en Europe**, d'où le refus des agences européennes de mettre à disposition ce produit, même pour cette indication. **Un protocole a donc été monté afin d'en montrer l'intérêt pour des patients amaigris**. Il permettra de faire bouger les choses sur le plan de la réglementation et des autorisations. Dans des centres européens, dont 3 en France (Lyon, Marseille et Garche), on va vraisemblablement arriver à un **plein recrutement au milieu de l'année 2001**. Pour l'instant, on note des effets positifs, y compris chez des personnes qui sont sous traitement antiviral efficace. Il faut maintenant se pencher sur les limites de l'utilisation liées aux problèmes métaboliques du VIH.

► lipodystrophies

Avec les problèmes de lipodystrophie, **on trouve associés** dans des proportions variables une **augmentation de la masse grasse abdominale** et





/ou **une atrophie graisseuse périphérique des membres et du visage**, accompagnées d'un certain nombre de **troubles métaboliques** (augmentation des triglycérides, troubles du métabolisme des sucres, hyperglycémie, insulino-résistance). L'utilisation de **l'hormone de croissance permet de faire fondre la graisse**, et elle peut **diminuer sur le plan métabolique le cholestérol** chez les adultes qui ont un déficit de cette hormone. Mais si elle apporte ces avantages, l'hormone de croissance peut aussi **provoquer un risque d'apparition de diabète** (hyperinsulinémie et hyperglycémies) qu'il est important de surveiller dans le cadre des lipodystrophies. De plus à cause de la fonte des graisses qu'elle provoque, l'hormone de croissance doit être maniée avec prudence en cas d'atrophie graisseuse. C'est pour ça que, **pour l'instant, son utilisation ne peut être ni large et ni complètement évidente.**

► autres essais

Plusieurs études, obéissant à des schémas thérapeutiques similaires, ont montré **chez des patients lipodystrophiés** (bosses de bisons et obésités abdominales) et traités pendant 12 semaines **un gain en masse maigre, une diminution de la masse grasse**, une diminution du rapport taille sur hanche, une faible augmentation du tour de cuisse et une réduction de la bosse de bison, **mais pas de modification de l'atrophie périphérique**. Trois effets secondaires considérés comme sérieux ont toutefois été observés (**hyperglycémie, atteinte musculaire et œdèmes des extrémités**).

Une autre étude a permis d'approfondir le schéma de prescription. Les 36 participants ont été traités initialement pendant 12 semaines et pour certains en cures alternées successives. Parmi eux, **32 ont vu leur masse abdominale diminuer** au bout des 12 semaines. Ensuite, 2 d'entre eux sont restés stables mais les **30 autres ont vu réapparaître leurs symptômes et ont été traités à nouveau**, pendant une période qui a varié de 20 à 40 semaines. Sur ces 36 patients, 5 ont présenté une hyperglycémie. Les effets secondaires ont provoqué l'abandon de 4 patients. Il y a eu **pas ou peu de modification de l'atrophie du visage** et pas de modification significative des paramètres biologiques (cholestérol ou triglycérides).

Si on connaît les bénéfices de l'hormone de croissance en terme de diminution de la masse grasse abdominale, des incertitudes persistent en ce qui concerne ses effets à long terme sur la lipotrophie périphérique et le métabolisme des sucres.

► positif

Des témoignages montrent qu'**au bout d'un mois de traitement, l'hormone de croissance, améliore la qualité de vie** (meilleures performances musculaires, derme épaissi, ventre plat, rétablissement de l'érection matinale, etc.). Chez certains patients on a constaté sur le long terme **une amélioration de l'immunité**, mais sans être certain de pouvoir l'imputer à cette hormone. Pour toutes ces observations, **des études sont nécessaires** concernant les problèmes d'ostéoporose, de lipodystrophies ou de sexualité. Un protocole sur les lipodystrophies a été mis en place aux États-Unis et il était question de la même chose en Europe, mais comme seuls les Français étaient d'accord pour y participer l'essai n'a pas encore abouti. Pour ce qui concerne l'essai **Sérostim** (voir Protocoles n°17), les inclusions se terminent en milieu d'année et il faut attendre les premiers résultats pour fin 2001, début 2002. Mais il est possible que l'AFFSaPS réétudie le dossier avant cette date.

Traitement/dosage	Effets secondaires	Associations contre-indiquées et déconseillées	Recommandations
Inhibiteur analogue nucléosidique de la transcriptase inverse			
Retrovir® (AZT/zidovudine) Glaxo Wellcome 500-600 mg/jour approuvé pour usage pédiatrique	anémie, neutropénie.	stavudine, ribavirine.	suivi sanguin pour surveiller l'apparition éventuelle d'anémie (baisse des globules rouges) ou de neutropénie (baisse des globules blancs).
Videx® (ddI/didanosine) Bristol-Myers Squibb 400 mg/jour approuvé pour usage pédiatrique	maux d'estomac, diarrhées, pancréatites, neuropathies, maux de tête.	ganciclovir, zalcitabine.	prendre à jeun et à distance des autres médicaments, éviter l'alcool qui augmente le risque de pancréatite.
Hivid® (ddC/zalcitabine) Laboratoires Roche 0,75 mg trois fois/jour approuvé pour usage pédiatrique	rashs, aphtes, nausées, neuropathie, maux d'estomac, pancréatites.	lamivudine, didanosine, stavudine.	surveiller les risques de neuropathie et de pancréatite.
Epivir® (3TC, lamivudine) Glaxo Wellcome 300 mg/jour (150 mg deux fois par jour) en solution pour usage pédiatrique	maux de tête, fatigue.	zalcitabine.	pas de surveillance particulière.
Zerit® (d4T/stavudine) Bristol-Myers Squibb 60 à 80 mg /jour en solution pour usage pédiatrique	neuropathie, pancréatite.	zidovudine, doxorubicine, zalcitabine.	surveiller les risques de neuropathie et de pancréatite. Zerit pourrait être impliqué dans l'apparition des lipoatrophies (perte de graisse sous-cutanée).
*Ziagen® Glaxo Wellcome 600 mg/jour à l'étude pour usage pédiatrique	fatigue, douleurs abdominales, rash, fièvres, nausées.	éthanol.	problèmes d'hypersensibilité qui peuvent nécessiter l'arrêt du traitement. Ne jamais reprendre le traitement.
Inhibiteur non-nucléosidique de la transcriptase inverse			
Viramune® (nevirapine) Boehringer Ingelheim 200 mg /jour pendant 14 jours puis 200 mg deux fois/jour	Fièvres, éruption cutanée sévère (rash).	saquinavir, kétoconazole, ethnyl)-oestradiol, rifampicine.	vous ne devez pas prendre Viramune en cas d'insuffisance hépatique sévère.
*Rescriptor® (delavirdine) Pharmacia & Upjohn 400 mg trois fois/jour à l'étude pour usage pédiatrique	éruption cutanée sévère (rash).	rifampicine, rifabutine, astémizole, cisapride, dihydroergotamine, ergotamine, terfénadine, carbamazépine, phénytoïne, phénobarbital.	surveiller l'apparition d'éruption cutanée sévère (rash).
Sustiva® (efavirenz, DMP-266) DuPont Pharma 600 mg une fois/jour à l'étude pour usage pédiatrique	troubles système nerveux central : ébriété, vertiges, cauchemars. Eruption cutanée parfois sévère (rash).	saquinavir, astémizole, cisapride, midazolam, terfénadine, triazolam, ethnyl-oestradiol, ritonavir.	à prendre au coucher. Si les effets secondaires sur le système nerveux se prolongent, parlez-en à votre médecin.
Inhibiteur de protéase			
Invirase® (saquinavir) Laboratoires Roche 1,800 mg/jour Fortovase® : nouvelle formule de saquinavir 3,600 mg/jour	Peu. La mauvaise biodisponibilité nuit à l'efficacité.	carbamazépine, efavirenz, névirapine, phénobarbital, phénytoïne, primidone, rifabutine, rifampicine, astémizole, cisapride, terfénadine.	à prendre dans les 2 heures qui suivent le repas. Il est recommandé d'associer Invirase avec Norvir en baby dose pour améliorer ses concentrations plasmatiques.
Norvir® (ritonavir) Laboratoires Abbott 1,000-1,200 mg/jour en solution pour les enfants	troubles digestifs, diarrhées, élévation des triglycérides.	astémizole, cisapride, dihydroergotamine, ergotamine, terfénadine, primozide, rifampicine, efavirenz, midazolam, rifabutine, triazolam.	à prendre pendant le repas.
Crixivan® (indinavir) Merck Sharpe & Dohme-Chibret 800 mg trois fois/jour à l'étude pour usage pédiatrique	calculs rénaux, sécheresse cutanée, alopecie (perte de cheveux).	rifampicine, astémizole, cisapride, dihydroergotamine, ergotamine, terfénadine.	à prendre à jeun, avec de l'eau, toutes les huit heures. Boire au minimum 1,5l d'eau pour éviter les calculs rénaux.
Viracept® (nelfinavir) Laboratoires Roche 750 mg trois fois/jour approuvé pour usage pédiatrique	diarrhées.	rifampicine, astémizole, cisapride, dihydroergotamine, ergotamine, terfénadine, ethnyl oestradiol.	surveiller les diarrhées.
			* médicament sans AMM à ce jour.

D'après les recommandations du groupe d'experts (rapport 99).

Nous avons indiqué les principales molécules dont l'emploi avec les antirétroviraux est contre-indiqué ou à éviter. Il convient de préciser à votre médecin tous les autres médicaments que vous prenez.

amp, quelques nouveautés

En commençant à travailler sur le dossier de l'assistance médicale à la procréation, il nous semblait évident que la situation allait rapidement évoluer tant nos revendications allaient de soi. Et l'accueil favorable de nos différents interlocuteurs a alimenté nos espoirs. Aujourd'hui, un an et demi après, nous sommes loin de l'objectif fixé.

► couples où l'homme est séropositif

A l'heure actuelle, **l'assistance médicale à la procréation (AMP) ne peut se pratiquer que dans un cadre réglementaire restreint**, déterminé par un arrêté ministériel du 12 janvier 1999 et qui exclu de fait le cas des couples sérodifférents. Pour répondre aux pressions exercées par Act Up-Paris et par Aides, avec le soutien de certaines équipes médicales, la précédente secrétaire d'Etat à la santé, Dominique Gillot avait mis en place un **groupe de travail chargé de définir un nouveau cadre réglementaire**. Ce groupe de travail, constitué en novembre 2000, vient d'achever ses réflexions et de remettre un rapport à son successeur, **Bernard Kouchner**. Ce dernier est donc à présent **en mesure d'abroger l'ancien arrêté et de signer le nouveau**, pour autant qu'il souhaite honorer les engagements pris par ses prédé-

cesseurs. Il pourrait alors satisfaire enfin les demandes des associations et des couples concernés qui n'ont déjà que trop attendu la mise en place de ce cadre légal.

Ceci pourrait alors permettre à **4 ou 5 centres, répartis sur l'ensemble du territoire**, d'accueillir les couples sérodifférents dont l'homme est séropositif dès lors que des crédits exceptionnels seront débloqués. En effet, le budget des hôpitaux pour l'année 2001 est déjà fixé depuis l'année dernière. Or les centres désireux de pratiquer l'AMP **auront besoin d'équipement pour pouvoir fonctionner normalement**. La seule possibilité qu'il leur reste consiste alors à demander des budgets exceptionnels aux agences régionales hospitalières, sans lesquelles rien ne sera possible.

La mise en place rapide d'une assistance médicale à la procréation opérationnelle dans ces centres ne dépend donc plus que de la **levée de deux obstacles** :

- la **signature par Bernard Kouchner du nouvel arrêté**,
 - le **déblocage de financements exceptionnels** afin de permettre à ces centres de fonctionner dès l'été 2001, et non pas seulement en 2002.
- La satisfaction de la première de ces deux exigences ne dépend que du bon vouloir de Bernard Kouchner. Quant à la seconde, il ne tient qu'à lui d'utiliser toute son influence auprès des agences régionales hospitalières pour qu'elle soit satisfaite au plus vite, et au mieux.

Dans l'attente de ce déblocage, les nombreux couples désireux de pratiquer l'AMP peuvent bénéficier d'un **nouveau protocole d'essai qui démarre à Strasbourg** mais qui n'offre que peu de places (voir p.5).

► couples où la femme est séropositive

Alors que la situation semble se débloquer pour les couples dont l'homme est séropositif, **le cas des femmes séropositives n'a guère avancé** par rapport à la situation exposée dans Protocoles n°16. Le seul signe possible d'espoir, est **la saisine du Conseil National du Sida déposée par l'association Aides**. Bien qu'essentielle, cette action ne fait que relancer une machine qui devrait être en marche depuis longtemps. En effet, **le CNS s'était engagé à réfléchir sur cette situation en 1998**, mais depuis rien n'a été fait. Cette saisine l'oblige à rendre un avis rapidement. Il auditionne à cette occasion un certain nombre de personnes et d'associations. Nous ne pouvons que répéter ici les exigences que nous avons déjà formulées auprès de lui : il est indispensable de permettre l'accès à l'AMP aux femmes séropositives. Continuer à leur dénier ce droit constitue **une discrimination qui ne peut être acceptée**.

► courrier

Le 30 mars dernier, nous rencontrons la nouvelle équipe de Bernard Kouchner. Une fois de plus nous avons été confronté **au jeu habituel des équipes remplaçantes**. La règle est simple, elle consiste à **retarder les échéances** en prétextant une méconnaissance du problème, un manque cruel dans la transmission des données, mais une volonté marquée pour faire avancer au plus vite le dossier. Pour éviter que les nouveaux délais ne s'étièrent de trop, nous avons envoyé un courrier au Ministre afin de lui **rappeler les engagements pris**.

Copie à : la DGS, M. Lucien Abenhaïm; la Direction des hôpitaux, M. Couty et M. Lenain; le Ministère de la santé, M. Brucker et M. Chouaïd; l'ANRS, M. Kazatchkine; le CNS; Les investisseurs des essais en cours, M. Jouanet, M. Bujan et M. Hol



brèves

► double dispensation Ville / Hôpital

Les 4 médicaments suivants sont (ou devront être prochainement) délivrés par toutes les pharmacies de ville. Il s'agit de :

- **Fortovase** (saquinavir), commercialisé par Roche, depuis février 2001
- **Norvir** capsules (ritonavir) commercialisé par Abbott, depuis mars 2001
- **Viramune** (névirapine), commercialisé par Boehringer Ingelheim, en avril 2001
- **Sustiva** (efavirenz), commercialisé par DuPont Pharma, en avril 2001.

► le Ténofovir (PMPA) enfin disponible

Le Ténofovir est l'une des quatre nouvelles molécules dont Act Up-Paris réclame la mise à disposition depuis plus d'un an. Il fait partie de la famille des nucléosides et **il est actif sur la plupart des virus qui résistent aux nucléosides actuels**. Il présente donc **un réel intérêt pour les patients en échappement thérapeutique**. Alors que Gilead, le laboratoire qui commercialise le Ténofovir, a mis à disposition cette molécule aux Etats-Unis dès novembre 1999, il aura fallu attendre mars 2001 pour qu'il soit enfin disponible en France grâce à l'ouverture d'une ATU de cohorte ; c'est là un échec de notre campagne contre les échappements thérapeutiques.

Pour pouvoir bénéficier du Ténofovir, le médecin doit adresser une demande à Parexel International, 124-126, rue de Provence, 75008 Paris (0.800.450.460). **L'ATU de cohorte** s'adresse aux patients chez qui les autres nucléosides ne sont plus suffisamment efficaces ou sont mal tolérés et qui peuvent associer à leur traitement un médicament anti-VIH qu'ils n'ont jamais pris auparavant. Pour les patients qui ne remplissent pas ces critères mais qui souhaitent prendre du Ténofovir, **leur médecin peut effectuer une demande d'ATU nominative auprès de l'AFSSaPS**.

► hépatites mortelles sous indinavir + d4T + ddl + hydroxyurée

L'AFSSaPS vient d'adresser un courrier de **mise en garde concernant l'utilisation de l'Hydréa** (hydroxyurée) dans le traitement de l'infection à VIH. Ce produit est utilisé pour amplifier l'effet de Videx (ddl) et de Zérit (d4T). Suite à une **augmentation de cas d'hépatotoxicité parfois mortels**, chez des patients VIH, la FDA (équivalent de l'AFSSaPS aux USA) a mené une enquête rétrospective. Elle a recensé 34 cas d'hépatites, dont 15 mortels, entre 1998 et 1999 chez des patients traités par l'association hydroxyurée et ddl et/ou d4T. En France, on a

signalé 6 cas d'atteintes hépatiques lors de traitements associant hydroxyurée, ddl et d4T, dont 3 graves. **Le rôle de l'hydroxyurée dans la survenue de ces hépatites mortelles reste à déterminer**. L'hydroxyurée n'a toujours pas d'AMM dans le traitement de l'infection à VIH ; elle est prescrite par le biais d'une ATU ainsi que dans le cadre d'essais thérapeutiques visant à en apprécier le rapport bénéfice / risque. Le premier conseil à donner aux personnes qui utilisent l'hydroxyurée seraient de **s'assurer d'un bilan mensuel des fonctions du foie et du pancréas**.

► métro

Plusieurs appels au local d'Act Up nous ont averti que Protocoles se vendait dans le métro. Outre le caractère inattendu de ce mode de distribution qui nous est totalement étranger, nous rappelons ici que **Protocoles ne se vend pas** et que nous faisons **simplement payer les frais de port** à ceux qui en ont les moyens.

► en ligne

Dans le dernier numéro de Protocoles, nous vous avons présenté **la mise à jour du rapport Delfraissy**. Il est maintenant disponible sur le net à l'adresse suivante :

http://www.sante.gouv.fr/htm/actu/rap_del_f/index_delfra00.htm

► Fer, drogues et HAART

Le fer est un élément dont l'organisme a **besoin pour fabriquer les globules rouges**. La viande, le foie, les pois, les haricots, les grains entiers, les épinards et les oeufs sont tous riches en fer. Cependant l'accumulation de trop de fer peut provoquer, une affection appelée surcharge de fer, et causer des problèmes de santé, notamment des maladies du foie. Jusqu'à présent, on observait des surcharges de fer dans des cas de carence en vitamine C, de toxicomanie, de cancer ou d'hépatite. Dans une étude présentée lors de la 8ème conférence sur les rétrovirus et les infections à Chicago (Poster 623), des chercheurs ont constaté un **lien entre une surcharge de fer et un niveau de glucose élevé dans le sang** (hyperglycémie), la fréquence de l'hyperglycémie était **22 fois plus élevée** chez les sujets qui avaient une surcharge de fer que chez ceux dont le taux de fer était normal. Chose curieuse, tous les sujets qui présentaient une surcharge de fer recevaient une thérapie antirétrovirale fortement active. En tout état de cause, les séropositifs qui sont **utilisateurs de drogues et sous HAART feraient donc bien de demander à leur médecin de surveiller leur taux de fer**.

► calendrier

La commission Traitements & Recherche se réunit tous les 15 jours le jeudi à 18H30. Vous pouvez nous rejoindre, le travail ne manque pas. Les prochaines réunions se tiendront les **19 avril, 3, 17 et 31 mai, 14 et 28 juin**. Une permanence téléphonique est assurée tous les lundis et vendredis de **14H à 19H, au 01.49.29.04.04**. La prochaine RéPI aura lieu le 6 juin à Paris et aura pour thème : "la co-infection VIH / Hépatites ", et le 13 juin une 4ème RéPI sera organisée à Toulouse.

► éviter la biopsie

De simples dosages sanguins pourraient éviter la pratique d'une biopsie - prélèvement d'un petit morceau - du foie chez la moitié des malades atteints d'hépatite C. C'est ce que révèle une vaste étude, conduite par le Pr Thierry Poinard de l'hôpital de la Pitié-Salpêtrière à Paris, qui vient d'être publiée dans la revue médicale britannique The Lancet. Ce test non agressif pourrait contribuer à améliorer l'accès aux soins de certains patients. En principe, la biopsie du foie est systématique après tout diagnostic d'hépatite C, en cas d'échec des médicaments et dans le bilan de surveillance tous les quatre ans. Cet examen permet d'apprécier précisément le degré de fibrose du foie, et d'en déduire si un traitement est nécessaire. C'est un acte lourd, nécessitant une hospitalisation d'une journée. Un malade sur trois présente des douleurs dans les suites.

Les marqueurs sanguins jusqu'ici disponibles n'étaient pas assez sensibles pour détecter des lésions précoces de fibrose. L'astuce a été de choisir cinq protéines simples, faciles à doser et en grande quantité dans le sang, et qui sont la mémoire des mécanismes qui conduisent à la fibrogénèse. Leur dosage combiné, ajusté par âge et sexe, permet d'établir un index de fibrose.

Un brevet a été déposé qui concernant également l'hépatite B et l'alcoolisme. En attendant l'autorisation de mise sur le marché, nous avons ouvert un site Internet <http://www.fibrotest.com> qui permet aux patients et aux professionnels de santé de s'informer. Il reste à obtenir la reconnaissance du test par les experts, passer dans la nomenclature de la Sécurité sociale.

► protocoles co-infection

En juin prochain, un **nouveau Hors Série** de Protocoles est programmé. **La co-infection : VIH / Hépatites** sera le thème principal des 32 pages de numéro spécial. Il sera le fruit de la collaboration de deux commissions d'Act Up ; Traitements & Recherches et Co-infection. Il précèdera ou succèdera à la RéPI prévue le 6 juin prochain.



glossaire

► analogue nucléosidique

Composé synthétique similaire à l'un des nucléotides présents dans l'ADN ou l'ARN d'un virus ou d'un rétrovirus. On utilise généralement ce terme pour désigner les médicaments de la première famille historique des antirétroviraux, les inhibiteurs de la transcriptase inverse (AZT, ddC, ddI, d4T, 3TC à ce jour).

► ANRS

Agence Nationale de Recherche sur le Sida. Elle initie et coordonne les essais cliniques réalisés sur le sida, en France ou en collaboration avec d'autres pays. Ses fonds sont publics. Directeur : Pr. Michel Kazatchkine .

► antiprotéase

Antiviral utilisé dans le traitement du VIH, agissant sur le virus au niveau de sa protéase : INVIRASE®, CRIVIVAN®, NORVIR®, VIRACEPT®.

► antivirogramme

On utilise ce terme par analogie à l'antibiogramme, un test qui détermine la sensibilité ou la résistance d'une bactérie à des antibiotiques. L'antivirogramme établira le degré de sensibilité du VIH aux antirétroviraux disponibles.

► aveugle

Traitement en aveugle se dit, dans un essai, lorsque le patient ne sait pas quel produit lui est effectivement administré.

► B.P.C. (Bonnes Pratiques Cliniques)

Ensemble de dispositions qui garantissent la qualité dans la conduite d'un essai, le recueil des résultats, les droits et la sécurité des personnes participantes, ainsi que la confidentialité des informations.

► biodisponibilité

Efficacité biologique d'un produit (hormone, médicament, etc.) au niveau de son organe cible.

► biopsie

Prélèvement sur un patient ou un animal vivant d'un fragment d'organe, de tissu ou d'une tumeur pour un examen histologique (étude à l'échelle microscopique de l'aspect des cellules, de leurs propriétés chimiques et fonctionnelles). Peut se faire sous anesthésie locale.

► CCPPRB

Comité de Consultation pour la Protection des Personnes se prêtant à la Recherche Biomédicale. Comité émettant un avis chaque fois qu'un essai thérapeutique est mis en place, en vue de protéger les personnes participant à l'essai, soit sur le plan moral, soit sur le plan médical. Un tel comité existe pour des groupes d'hôpitaux et son refus entraîne un refus d'autorisation de l'essai.

► CD4

Protéine de surface caractéristique de certaines cellules comme les macrophages et surtout les lymphocytes T4. Le VIH utilise cette protéine pour pénétrer à l'intérieur de ceux-ci et les détruire. On emploie souvent le terme CD4 pour désigner les lymphocytes T4.

► CD8

Protéine de surface caractéristique des lymphocytes T8. On emploie souvent ce terme pour désigner les lymphocytes T8.

► charge virale

La charge virale plasmatique correspond au nombre de particules virales contenues dans un échantillon de sang. La charge virale, dans le cas du VIH, est de plus en plus utilisée comme marqueur afin de suivre la progression de la maladie et d'autre part mesurer l'efficacité des traitements. Elle s'évalue aujourd'hui à l'aide de deux techniques (PCR et bDNA) et s'exprime en nombre de copies ou en log.

► cohorte

Ensemble de sujets inclus en même temps et suivis dans une étude épidémiologique.

► compassionnel (accès)

Programme sous l'autorité de l'Agence du Médicament qui permet aux personnes atteintes de maladies graves d'accéder à des médicaments expérimentaux.

► compliance

Correspond à l'attitude générale d'un patient au cours d'un essai. Elle consiste entre autre à observer strictement les recommandations concernant les visites et la prise des médicaments.

► consentement éclairé

Nom donné à la procédure par laquelle une personne pèse les avantages et inconvénients de participer à un essai et au bout duquel elle accepte ou renonce librement.

► double aveugle

Les volontaires participant à un essai en double aveugle sont répartis au hasard dans différents groupes (l'un des groupes reçoit le médicament expérimental, un autre le placebo ou le même médicament expérimental mais à une autre dose, ou bien encore un traitement de référence). Ni le volontaire, ni le médecin qui le suit au cours de l'essai ne savent dans quel groupe le hasard l'a affecté.

► échappement

Il peut être soit virologique, soit biologique, clinique ou encore défini par la variation du nombre de CD4.

► escalade de dose

Dans ce type d'essai, quelques volontaires reçoivent une faible dose d'un produit expérimental. Si tout se passe bien, un autre groupe sera autorisé à tester une dose supérieure, et ainsi de suite jusqu'à la dose qui occasionne trop d'effets secondaires (dose maximale tolérée).

► essai clinique

Test d'un produit expérimental chez l'être humain. On parle aussi parfois d'étude clinique. Il peut être **comparatif** (un médicament expérimental est comparé à un médicament de référence ou à un autre produit expérimental), **contrôlé** (dans le cas où le médicament est comparé soit à un placebo, soit à un traitement de référence), **en ouvert** (dans ce cas, les participants et les médecins savent quel produit est donné).

► galénique

Se dit de la forme sous laquelle se présente un médicament (gélule, comprimé, sirop, suppositoire).

► génotypie

L'analyse génotypique détermine la structure des gènes du VIH liés à l'action du virus. Les différentes parties du gène sont numérotées. Si des changements, c'est-à-dire des mutations, interviennent à des endroits donnés, il s'agit d'une résistance génotypique. Mais la présence de mutations ne veut pas forcément dire perte de sensibilité ou résistance du VIH au médicament (voir phénotypie).

► in vitro/in vivo

In vitro : expression latine faisant référence à des expériences de laboratoire conduites sur des cellules ou des germes en culture dans un environnement artificiel.

In vivo : expression latine faisant référence à des études conduites sur des humains ou des animaux vivants dans un contexte naturel.

► INNTI

Inhibiteurs Non Nucléosidiques de la Transcriptase Inverse. Classe de médicaments agissant au niveau de la transcriptase inverse du VIH mais de manière différente des analogues nucléosidiques. Trois sont disponibles : la delavirdine, l'efavirenz et la névirapine.

► lymphocytes T

Les lymphocytes T4 sont les coordinateurs des différentes réactions immunitaires, ils sont la cible principale du VIH qui les détruit. Les lymphocytes T8 agissent en éliminant les cellules malades.

► MEC

Moniteur d'études cliniques.

► phénotypie

L'analyse phénotypique consiste à cultiver le virus en laboratoire, en lui donnant des cellules à infecter. On ajoute le médicament à tester dans la culture et on examine s'il inhibe la multiplication virale. Si le VIH n'est plus inhibé par ce médicament, c'est qu'il y est résistant : on parle alors de résistance phénotypique. Le plus souvent, celle-ci existe parce le VIH a développé une résistance ou une mutation génotypique (voir génotypie). Théoriquement, si le virus montre une résistance phénotypique à un médicament, alors celui-ci ne sera pas efficace pour traiter le patient mais ce n'est pas une vérité absolue.

► PCR

Polymérase Chain Reaction. Technique biologique de haute sensibilité qui permet de détecter dans le sang et dans les tissus des fragments d'ADN et d'ARN de virus (ex: VIH ou CMV) ou d'autres organismes vivants. C'est la technique, avec ses variantes, qui sert à mesurer la charge virale.

► placebo

Substance inerte, sans activité pharmacologique, ayant la même apparence que le produit auquel on souhaite le comparer.

► primo-infection

Désigne la période pendant laquelle un sujet est pour la première fois en contact avec un micro-organisme donné. Il correspond à la période d'invasion de l'organisme par le VIH, avant l'apparition des anticorps. Une primo-infection peut être symptomatique ou asymptomatique.

► protocole

Plan détaillé du déroulement d'un essai, de ses justifications scientifiques, de son calendrier, de la population choisie, etc.

► randomisation

Vient du terme anglais "random", qui signifie "hasard", l'équivalent de tirage au sort. Le but de la randomisation dans un essai est de créer deux groupes de sujets comparables pour que les différences observées entre ces groupes de patients soient bien attribuables aux traitements reçus.

► résistance

La résistance correspond à l'aptitude d'un micro-organisme ou d'un parasite à survivre et même à se reproduire en présence de médicaments qui normalement devraient les détruire ou les empêcher de se multiplier. La résistance croisée signifie que deux médicaments produisent le même type de résistances.

► synergie

Interaction de deux ou plusieurs agents dont l'effet conjoint est supérieur à l'effet de chacun. C'est parfois le cas de certains médicaments.

► toxicité

Décrit les effets secondaires liés à un produit et dont la gravité est appréciée selon des échelles décrites dans le protocole.

► transcriptase inverse

Enzyme virale nécessaire à la copie de l'ARN viral en ADN, étape essentielle dans le cycle de vie du virus. Cette enzyme est la cible principale des traitements antiviraux.

► versus

Signifie en latin contre, opposé à. Ce terme indique que, dans un essai, le produit est comparé, soit à un traitement de référence, soit à un placebo.

► *Oui, je souhaite soutenir Act Up-Paris dans son combat quotidien contre le sida.*

Par prélèvement mensuel :
 j'autorise Act Up-Paris à prélever la somme de :

50F

100F

200F

autre montant :

sur mon compte tous les 10 du mois je remplis l'autorisation de prélèvement ci-dessus, et je joins à moi-même un relevé d'identité bancaire ou postal.

Par chèque bancaire ou postal
 (CCP Paris 561 410)
 à l'ordre d' Act Up-Paris :

200F

300F *

500F

autre montant

* après déduction fiscale mon don ne me revient qu'à 150F.

J'ai bien noté que je recevrai par retour du courrier un reçu fiscal me permettant de déduire 50% du montant de ce don de mes impôts.
 Pour les prélèvements, je recevrai un reçu récapitulatif des sommes versées pendant l'année courant janvier.

ACT UP-PARIS
 BP 287
 75525 Paris cedex 11
 Tél: 01 40 28 44 75
 Fax: 01 40 06 16 74
 0010 edup (129 film)
 Email: adup@compuserve.com
 Web: http://www.edup.org
 tel: 034 035 520 0025 - APE: 013E

Par carte bancaire :

500F

300F

200F

autre montant :

numéro de carte :

date d'expiration : mm/aa

merci de noter ici vos nom et adresse pour l'établissement du reçu :

Signature :

PENSEZ AU PRELEVEMENT MENSUEL :
 LA FORMULE EST SOUPLE ET AINSI VOUS CONCRETISEZ VOTRE SOUTIEN TOUT AU LONG DE L'ANNEE

LES INFORMATIONS CONTENUES DANS LA PRESENTEE ENQUETE NE SERONT UTILISEES QUE POUR LES BESOINS SPECIFIQUES DE LA GESTION ET POUR PERMETTRE D'ACQUIESCER A LA DEMANDE D'ACCES ET DE MISE A DISPOSITION, DANS LES CONDITIONS PREVUES PAR LA REGLEMENTATION EN VIGUEUR, DE LA COMMISSION INFORMATIQUE ET LIBERTES, S'ADRESSERA ACT UP.

AUTORISATION DE PRELEVEMENT :

J'AUTORISE L'ASSUREMENT TENEUR DE MON COMPTE A PRELEVER SUR CE DEBITEUR, SA SUIVANT LE PERMET, TOUTS LES PRELEVEMENTS ORDONNES PAR LE CREANCIER CI-DESSOUS EN QUOTE LITRE SUR UN PRELEVEMENT JE POURRAI ENFARE SUSPENDRE L'EXCUTION (M) SIMPLE DEMANDE A L'ASSUREMENT TENEUR DE MON COMPTE. JE REGULARISE DIFFERENDS EVENTUELS LE CREANCIER.

N° NATIONAL DE METTEUR

421 849

NOM, PRENOMS ET ADRESSE DU DEBITEUR :

NOM ET ADRESSE DU CREANCIER :

ACT UP-PARIS
 BP 287
 75525 PARIS CEDEX 11

nom et adresse postale de l'établissement teneur du compte à débiter :

CODE EVENEMENT

CODE CLIENT

N° DE COMPTE

CLEF

DATE

Signature :

AUTORISATION DE LA POSTE :
 PA / B / 07 / 96

PRENE DE RENVOYER CET IMPRIME A ACT UP, ENV JOIGNANT, SVP, UN RELEVÉ D'IDENTITÉ BANCAIRE (RIB), POSTAL (RIP) OU DE CARBONÉ (RIPC) (RIB).