

- 2 REPÈRES
- 4 VISTA 1
- 5 PUZZLE 2
- 6 ET TOUJOURS
- 7 RETOUR D'ATHÈNES
- 11 APPEL DE OUAGA
- 12 PROCÉDURES EUROPÉENNES
- 14 LABORATOIRE ROCHE
- 15 SCHERING PLOUGH
- 18 BREVES
- 21 TABLEAU
- 22 GLOSSAIRE
- 24 LE NERF DE LA GUERRE

[édito]

L'arrêté du 10 mai 2001 modifiant l'arrêté du 12 janvier 1999 relatif aux règles de bonnes pratiques cliniques et biologiques en assistance médicale à la procréation (Journal officiel, 15 mai 2001, p. 7735-7737) a levé définitivement l'interdiction de principe d'accès à l'assistance médicale à la procréation (AMP) pour les couples dont l'un ou les deux membres sont séropositifs pour le VIH et / ou présentant un autre risque viral (hépatites, etc.). On ne peut que s'en féliciter et nous n'avons pas manqué de le faire (voir Protocoles n° 19). De plus, avec un peu de retard, les deux instances éthiques, que sont le Conseil National du Sida (CNS) et le Comité Consultatif national d'Ethique (CCNE) ont rendu des avis approuvant cette modification légale, avis rendus le 8 novembre 2001 pour le CCNE et le 4 décembre 2001 pour le CNS. Ainsi, il est désormais acquis que la séropositivité n'est plus un obstacle pour bénéficier d'une prise en charge médicale d'un désir d'enfant, tout en diminuant par là considérablement le risque de transmission du VIH à l'autre partenaire et / ou à l'enfant à naître. En adoptant cette réglementation claire et explicite, alors que d'autres pays européens en sont loin, le gouvernement français a su prendre en considération la volonté des personnes atteintes. Les pressions exercées par Act Up, Aides et certains membres, trop rares, du corps médical y sont bien sûr pour beaucoup, mais il n'empêche.

Tout n'est pas joué pour autant. Cela fait plusieurs mois que nous dénonçons le fait que les centres, pourtant motivés et prêts scientifiquement, ne peuvent pas commencer, sauf rares exceptions, la prise en charge réelle de ces couples, et ce, faute de moyens. Alors que le ministère promettait un déblocage exceptionnel de fonds pour le deuxième semestre 2001, rien n'a été fait. Certes, les fonds nécessaires pour 2002 ont été budgétés, et ils permettront à 4 centres minimum d'être opérationnels. Mais le choix de ces centres est pour le moins curieux. Pour l'instant, la liste des centres " agréés " et financés par la direction des hôpitaux, sous tutelle du Ministère, est la suivante :

Toulouse, Lyon, Strasbourg et Paris. On ne peut qu'approuver cette répartition géographique et les centres choisis en province. Par contre le choix du centre parisien pose quelques problèmes. Alors que l'hôpital Cochin est le centre précurseur en la matière, il n'a pas été financé. A la place, c'est l'hôpital de la Pitié-Salpêtrière qui encaisse le nouveau budget. Nous ne mettons pas en doute les capacités de ce centre à assurer une prise en charge satisfaisante des couples. Mais nous nous étonnons que Cochin ne bénéficie pas des financements qui pourtant s'imposaient : non seulement l'équipe a l'expertise et l'expérience nécessaires, mais surtout la majorité des couples susceptibles de bénéficier de cette technique a déjà effectué toutes les démarches nécessaires dans cet hôpital, et c'est donc là que se trouvent les dossiers en attente. Nous refusons d'admettre ces décisions qui imposent aux couples de tout recommencer depuis le début ; reprendre un premier rendez-vous, faire un nouveau bilan de fertilité, un bilan virologique, etc. Certains d'entre eux attendent depuis plus de 2 ans. Ce nouvel obstacle, ce ballottage d'un centre à l'autre est indécent. Il n'y a qu'une chose à faire pour permettre une meilleure prise en charge : financer Cochin sans attendre. En cas contraire, le Ministère se rendra coupable d'une ultime discrimination que nous ne pouvons plus accepter.

[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 10), 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	VISTA 1	PUZZLE 2
NAÏFS	NON	NON
PRÉ-TRAITÉS	OUI	OUI
CHARGE VIRALE	>10000ET<100000	>10 000
NOMBRE DE CD4	>200	INDIFFÉRENT
INFECTIONS OPPORTUNISTES	INDIFFÉRENT	NON
BÉNÉFICE DIRECT	NON	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, 7 numéros par an, 15,24 soit 100 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.

► 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/>

► 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, 1,52 soit 10 F.

protocoles
est un bulletin édité
par Act Up-Paris.

**Directrice
de la publication**
Victoire Patouillard

**Rédactrice
en chef**
Claire Vannier

Design
Bleu Cobalt

Maquette
Sylvère Beltrando
Didier Billon

**Ont participé
à ce numéro**
Hugues Fisher
Alice Meier Oelhke
Françoise Cheix
Gérald Sanchez
Fabrice Pilorge
Maryvonne Molina
Stéphane Pasquay

Iconographie
Claire Vannier

Imprimerie
Autographe/Paris

réunion publique d'information

► la 38ème RéPI
d'Act Up-Paris
aura pour thème :

sexualités et VIH

Elle se déroulera le mercredi 3 avril
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)

À 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, ainsi qu'à un compte rendu adressés à toute personne qui en fait la demande (contre frais de port, 2,29 soit 15 F). Des RéPI sont organisées en province.

► information = pouvoir

Pour le moment trois 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 numéro ainsi que de nombreuses pages supplémentaires sur les hépatites dans le cadre des co-infections VIH / Hépatites. L'aide à la lecture des bilans a également été complétée pour mieux comprendre les enjeux des examens liés aux hépatites.

La troisième 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 en obtenir, écrivez à Act Up-Paris, BP 287
75525 Paris cedex 11. (contre frais de port, 3,05
soit 20F)**

► 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) : **7,62 soit 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).

vista 1

[ANRS 109]

Evaluation de l'efficacité et de la tolérance d'une stratégie d'attente à l'aide d'une bithérapie antirétrovirale chez des patients infectés par le VIH en échec thérapeutique

► à qui s'adresse cet essai ?

A 40 patients ayant une **charge virale comprise entre 10.000 copies/ml et 1.000.000 copies/ml**. Malgré des changements répétés de traitement, ces patients se trouvent en situation d'échec virologique sans doute dû à la présence de virus résistants à la plupart des molécules antirétrovirales disponibles. Il faut avoir pris au moins 2 antiprotéases et 1 analogue non nucléosidique. Les résistances croisées entre les différentes classes de médicaments sont une cause majeure d'échec. **Les CD4 doivent être supérieurs à 200/ml et doivent être stables ainsi que la charge virale depuis 3 mois.**

► commentaire

Beaucoup de personnes sont traitées depuis de nombreuses années par un arsenal important de molécules antirétrovirales. Ces traitements ont eu pour résultat de permettre, **pendant un certain temps, une baisse durable de la charge virale, et parfois même d'obtenir un niveau indétectable**. L'apparition progressive de virus résistants a été responsable d'une situation d'échec dans la plupart des cas, mais aussi d'une **tolérance de plus en plus difficile avec des complications** telles que les lipodystrophies et autres troubles métaboliques. La poursuite de ces traitements qui ne sont ni efficaces ni bien supportés pose un grave problème. D'où la **stratégie d'attente proposée par cet essai, qui correspond à une démarche inhabituelle**. En attendant de pouvoir reprendre une thérapie efficace, cette étude pilote prévoit un **traitement allégé** (une bithérapie associant le 3TC et l'indinavir avec une faible dose de ritonavir), en espérant la charge virale et les CD4 resteront, pendant la durée de l'essai, relativement stables. L'un des avantages est d'**améliorer la qualité de vie** des patients en réduisant le nombre de prises quotidiennes de médicaments. Les autres stratégies proposées actuellement sont basées soit sur l'interruption soit sur le renforcement thérapeutique, c'est à dire les mégathérapies. En l'absence de données précises sur ce type de traitement allégé, une

étude pilote est nécessaire ; si les résultats le permettent une étude plus importante et comparative sera faite. **Le choix du traitement proposé est important**, il a été fait de manière à maintenir en place les virus existants que l'on pense associés à une capacité de réplication réduite (fitness), donc moins pathogènes.

► quel est l'objectif de l'essai ?

Objectif principal : évaluer la capacité d'une bithérapie associant le 3TC et l'indinavir (associé lui-même à une faible dose de ritonavir) à maintenir la stabilité de la charge virale et des CD4 chez des patients en échec thérapeutique multiple. Les **objectifs secondaires** concernent l'évolution clinique et la qualité de vie, l'évolution des paramètres de résistance, génotype, phénotype et fitness, l'influence des concentrations plasmatiques des antiprotéases sur l'évolution des CD4, de la charge virale et des paramètres de résistance, et enfin l'évolution des taux de cholestérol total, HDL et LDL, des lactates et des enzymes musculaires.

► quels sont les critères d'évaluation ?

Le **critère principal** sera le **pourcentage de patients en échec au bout des 6 mois** après le début du traitement. L'échec est défini par une augmentation de la charge virale de plus de 0,7 log et/ou une diminution des CD4 de plus de 25% du chiffre de l'inclusion.

Les **critères secondaires** seront les variations de la charge virale, du nombre absolu et du pourcentage des CD4, les événements cliniques, l'évolution des paramètres biologiques, du génotype et du phénotype, et enfin la corrélation de tous ces éléments avec les concentrations des antiprotéases. Un **questionnaire pour évaluer la qualité de vie** est prévu.

► quels sont les traitements proposés ?

Pendant 6 mois : **Epivir** (3TC) 300 mg/j, **Crixivan** (indinavir) 400mg/j et **Norvir** (ritonavir) 200mg/j. Ce traitement comporte donc **6 gélules par jour en 2 prises** quotidiennes **sans contrainte alimentaire**.

► comment se déroule l'essai ?

L'étude pilote se déroule sur une période de 7 mois (4 semaines de pré-inclusion et 24 semaines de participation). Après 2 semaines de traitement, on effectuera un **dosage de la concentration résiduelle des antiprotéases** et il y aura un **ajustement des doses si nécessaire**. Une visite est prévue chaque mois (8 au total). Comme à l'inclusion, **un bilan complet est prévu à la semaine 24** avec évaluation immunologique, virologique, clinique et dosages plasmatiques. A la fin de l'étude, **la décision de poursuivre ou non le traitement dépendra des résultats obtenus** : stabilité de la charge virale et des CD4, ainsi que de nouvelles options thérapeutiques.

qui contacter ?

► investigateur principal

D^r Odile Launay,
D^r Christian Michelet,
Hôpital Avicenne 93009 Bobigny

01 48 95 54 51

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

puzzle 2

[ANRS 107]

Essai thérapeutique de phase IIb destiné à évaluer l'efficacité et de la tolérance d'une association du ténofovir et de l'azatanavir potentialisé par du ritonavir, pendant 6 mois chez des patients infectés par le VIH en échecs virologiques multiples.

► à qui s'adresse cet essai ?

A des patients en situation d'**échec virologique**, ayant une **charge virale plasmatique supérieure ou égale à 10.000 copies/ml** et dont le traitement antirétroviral n'aura pas été modifié au cours du dernier mois. Leur traitement antérieur aura comporté au moins 2 inhibiteurs de protéase (IP) et 1 inhibiteur non nucléosidique de la reverse transcriptase (INNRT). Il inclura **50 patients**, répartis par tirage au sort en deux groupes. Votre charge virale sera vérifiée 4 semaines avant la date prévue pour votre inclusion dans l'essai. Ne pourront pas participer à cette étude les patients ayant des **troubles cardiaques** connus.

► commentaire

Dans le numéro 16 de Protocoles, nous avons présenté un essai (**Puzzle 1** - ANRS 104) qui a été le premier d'une série d'essais tous construits de manière à permettre l'étude et la mise à disposition, pour des patients en échecs multiples, d'au moins deux nouvelles molécules, de classes différentes si possible. En effet, nous savons que **l'addition d'un seul antirétroviral à un traitement peu efficace, conduit à l'apparition rapide de résistances à cette nouvelle molécule.**

L'association proposée dans Puzzle 2 est celle d'un analogue nucléotidique apparenté à l'adéfovir et d'un nouvel inhibiteur de protéase. C'est donc le deuxième essai de ce type, **nous attendons le troisième.** Ces deux molécules en sont encore à un stade assez précoce de leur développement. Les doses à utiliser et leur toxicité ont été étudiées, mais **il reste beaucoup d'inconnues, comme les interactions médicamenteuses** lors de leur association aussi bien que leur activité antivirale réelle. Certains effets indésirables sont annoncés (bilirubine augmentée et modification du tracé de l'électrocardiogramme pour l'atazanavir, pancréatite, neuropathie périphérique et augmentation des triglycérides et des transaminases pour le ténofovir). **Tout l'intérêt de cet essai sera d'améliorer la connaissance de ces traitements** et de permettre à des patients en situation d'échec grave d'avoir accès à de nouveaux médicaments.

► quel est l'objectif de cet essai ?

Objectif principal : Evaluer la réponse virologique, immunologique et clinique sur 6 mois à une multithérapie comportant deux nouvelles molécules, le ténofovir DF et l'azatanavir/r, et une sélection d'analogues nucléosidiques guidée par un test de résistance génotypique et les antécédents thérapeutiques des patients.

Objectifs secondaires : - Evaluer après 2 semaines de traitement, l'efficacité virologique, immunologique et la

tolérance de la substitution de l'azatanavir/r aux IP en cours. - Décrire sur 6 mois la tolérance clinique et biologique de l'association atazanavir/r, ténofovir et analogues nucléosidiques sélectionnés. - Evaluer l'apparition de résistances génotypiques et phénotypiques au cours du traitement. - Evaluer les paramètres pharmacocinétiques (dosages plasmatiques) de l'azatanavir/r avant et après son association avec le ténofovir DF. - Surveiller les lipides sanguins.

► quels sont les traitements proposés ?

1^o période de la première semaine (S0) à la deuxième (S2) : étude pharmacocinétique et de la charge virale.

- Groupe I : poursuite des ARV

- Groupe II : arrêt des IP, introduction de l'azatanavir/r et poursuite des INRT en cours

2^o période (S2 à S26) : étude de l'efficacité et de la tolérance.

- Groupe I : arrêt des IP, INRT "meilleur choix", introduction du ténofovir DF et introduction de l'atazanavir/r.

- Groupe II : INRT "meilleur choix", introduction du ténofovir DF et poursuite de l'atazanavir/r.

L'atazanavir/r (ou BMS-232632, associé au ritonavir pour renforcer son action), est un **nouvel inhibiteur de protéase plus puissant et actif sur les souches virales résistantes** à certains inhibiteurs de protéase. Il est employé à la dose de 300mg/jour avec 100mg/jour de ritonavir en une prise le matin.

Le ténofovir DF (ou ténofovir Disopril Fumarate) est un **analogue nucléotidique**. C'est une molécule **apparentée à l'adéfovir**, active potentiellement sur les souches virales résistantes à l'AZT et au 3TC. Il est employé à la dose de 300mg/jour en une prise le matin.

► quels sont les critères d'évaluation ?

- **Critère principal** : mesure de la charge virale, nombre et pourcentage des CD4, événements cliniques liés au VIH.

- **Critères secondaires** : - études des résistances génotypiques et phénotypiques aux médicaments de l'essai, - suivi des événements indésirables cliniques et biologiques, des anomalies métaboliques (taux de cholestérol et des triglycérides), de l'observance. - étude de la pharmacologie plasmatique de l'atazanavir/r associé au ténofovir, sur 10 patients du groupe II.

► comment se déroule l'essai ?

Réalisé dans une **quinzaine d'hôpitaux** en France, cet essai dure **30 semaines**. Une visite est prévue après 15 jours de traitement. C'est à ce moment là que **votre traitement sera modifié en fonction du génotype effectué au début** de l'étude et de votre passé thérapeutique, pour vous donner la meilleure association d'INRT possible. Ensuite vous verrez votre médecin d'abord tous les mois puis tous les 2 mois jusqu'à la semaine 26.

qui contacter ?

► **coordinateur clinique de l'essai**

Dr Christophe Piketty,

Hôpital Georges Pompidou 75015 Paris

01 56 09 27 01

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

6 et toujours

► silcaat 2002

Des nouvelles concernant l'essai "silcaat", essai international mené par Chiron thérapeutics, dont nous avons parlé dans Protocoles n°10 de mai-juin 1999. Il s'adressait à des patients ayant des CD4 inférieurs à 300/mm³ sous traitement antirétroviral actif. **Les critères de "silcaat" sont des critères cliniques**, c'est à dire que, à l'aide d'un suivi prolongé de plus de 4 ans, une remontée des CD4 devrait diminuer le nombre de maladies opportunistes et ainsi prolonger la vie des patients. Pour cela on leur administre de l'interleukine-2 (IL2) par voie sous-cutanée (4,5MUI x 2/jour pendant 5 jours) ; 6 cures toutes les 8 semaines sont prévues. Ont été inclus aujourd'hui plus de **1.600 patients dans le monde, 97 en France**. Une première analyse intermédiaire a eu lieu en avril 2001. Elle montrerait **une plus grande incidence des cas de sida dans le bras contrôle**, c'est à dire sans IL2. Il a été décidé de continuer les inclusions, de nouveaux pays sont possibles tels que l'Argentine et le Brésil. Une nouvelle analyse est prévue en mai 2002. Cet essai vient en complément de l'essai "esprit" présenté dans Protocoles n°16, qui lui concerne des patients ayant plus de 300 CD4/mm³ et qui évaluera aussi le bénéfice au long terme des cures d'interleukine 2.

► adefiv

L'essai d'assistance médicale à la procréation pour couples sérodifférents, que nous avons présenté dans le Protocoles n°18 **est arrêté**. Pour être plus exact, la modification légale par l'arrêté du 10 mai 2001 (lire l'édito) a rendu inutile la prise en charge de ces couples **dans un cadre protocolaire**. En effet, cet arrêté autorise la prise en charge en assistance médicale à la procréation (AMP) pour les personnes séropositives (hommes et femmes) hors cadre d'un protocole. Par conséquent, le centre de Strasbourg a décidé d'**étendre les possibilités de prise en charge** et de proposer aux couples concernés l'AMP **dans le cadre d'un soin classique**. Pour tout couple intéressé, contactez le Dr. Jeanine Ohl au CMCO de Schiltigheim (Strasbourg) au 03 88 62 83 54.

► rituximab ans 085

Rappel :

Cet essai s'adresse à des patients VIH présentant un lymphome malin de type B non-hodjkinien, à qui l'on propose une **association rituximab + chimiothérapie CHOP** (CHOP désigne l'initiale de chacun des produits dispensés au cours de ce traitement).

Le rituximab est une molécule de haute technologie produite à partir de cellules génétiquement modifiées. Le rituximab a déjà son AMM aux Etats-Unis dans le traitement des lymphomes pour les personnes séronégatives. Il s'agit d'établir, par cet essai, des données sur l'efficacité et surtout sur la tolérance du rituximab chez les personnes VIH. En effet, le rituximab peut susciter des **réactions allergiques (10% des personnes traitées)**, qui doivent diminuer au cours des perfusions ultérieures.

Les effets secondaires sont variés : fièvre, frissons, nausées, vomissements, maux de tête, fatigues, oedèmes, douleurs musculaires, éruptions cutanées...

Une administration de facteur de croissance permet de limiter la baisse des globules blancs.

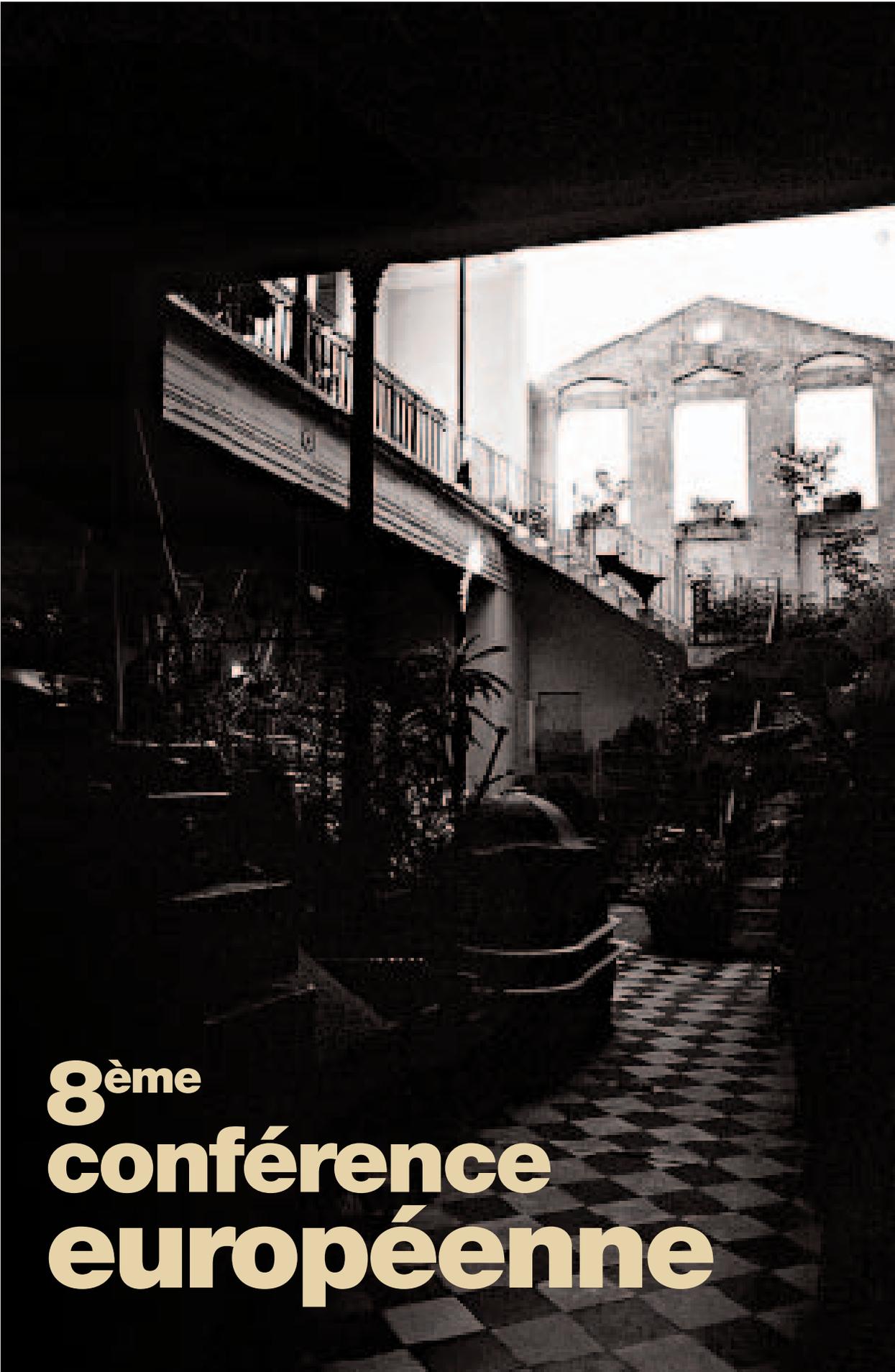
Les critères d'inclusion sont assez restrictifs, afin de garantir la validité des résultats.

Les infos :

Les inclusions (40 personnes) se sont arrêtées à la date du 31 octobre 2001. Les résultats définitifs ne seront donc disponibles qu'au printemps 2002. On peut déjà affirmer que l'on a observé une **stabilisation de l'infection à VIH** chez les patients : aucun décès n'est directement lié au sida. C'est l'une des premières fois où l'on observe une non-évolution de l'infection à VIH.

On ne peut encore rien dire sur l'efficacité du traitement, l'essai n'étant pas terminé. L'essai jumeau américain n'est pas terminé lui non plus. Du point de vue de la tolérance, pour l'instant, on n'observe **pas de complication inattendue** liée au traitement, hormis les effets secondaires mentionnés.

A noter : les corticoïdes, prévus dans le cadre de ce protocole, ont un effet bénéfique sur les nausées.



8^{ème}
conférence
européenne



news from athènes

Du 28 au 31 octobre dernier, se tenait à Athènes la 8^{ème} conférence européenne sur les aspects cliniques et les traitements de l'infection à VIH. La conférence fut studieuse et riche comme en témoigne le résumé qui suit, inévitablement trop court et très rapide mais qui permet de constater à quel point nous avons apprécié la qualité des " State of the art lectures ", synthèses de l'état des connaissances, ainsi que des nouveautés présentées. Un bon cru, au dire de nombre de participants.

► bande annonce

Nous ne nous étendrons pas sur les symposiums des laboratoires pharmaceutiques qui ont surtout pour but pour ces derniers de convaincre que leurs molécules sont inmanquablement les meilleures du marché.

De la cérémonie d'ouverture, on peut retenir trois choses : **l'émergence de recommandations européennes est pour bientôt**, des discussions à ce sujet sont au programme de la conférence ; pour la première fois, **les activistes européens ont participé officiellement à cette conférence**, le président de l'European Aids Treatment Group a rappelé dans son allocution le rôle et les actions passées du groupe et a plaidé pour une réelle collaboration entre les acteurs de santé et les activistes ; Michel Pletschette, **le représentant de l'Union Européenne, a brillé par son absence**, que faut-il en déduire ?

Voici un tour d'horizon thématique de la conférence.

► épidémiologie

Selon Peter Ghys de l'UNAIDS, la situation européenne se résume ainsi : **à l'ouest**, la situation endémique qui s'améliorait progressivement depuis 1996, du fait des trithérapies, **connaît ces dernières années une forte remontée du nombre de personnes contaminées**. Il s'agit principalement de nouvelles contaminations dans le milieu homosexuel, résultat d'une remontée des prises de risques dans les relations sexuelles comme en témoignent les chiffres de déclarations des MST. Ainsi, en France,

on est passé de 0 à 10 cas par million de syphilis entre les dernières années et l'an 2000. On observe des chiffres comparables en Angleterre ou en Belgique.

L'Europe centrale semble, pour le moment relativement calme et préservée par l'épidémie mais les données épidémiologiques sont irrégulières et peu nombreuses. **La situation est explosive et catastrophique en Europe de l'Est**, principalement dans la fédération de Russie et en Ukraine. Les contaminations sont passées de quelques cas à plus de 350 cas par million en 1999-2000. La situation est assez variée d'une région à l'autre, mais montre **globalement une explosion de la transmission essentiellement hétérosexuelle**, remarquable par une remontée des autres MST, **et chez les usagers de drogues intraveineuses**.

► tests de résistance

Françoise Brun-Vesinet s'est livrée à un exercice difficile en tentant d'analyser, à travers les divers avis et recommandations proposés dans le monde, **l'intérêt des tests de résistance**. S'il apparaît clairement qu'**en cas de défaillance d'un traitement, les tests s'avèrent indispensables**, ils ne sont pas systématiquement recommandés lors d'une primo-infection symptomatique, surtout outre-atlantique, et pratiquement pas recommandés si cette primo-infection est asymptomatique. Une fois la décision prise, il reste à choisir un test et à l'interpréter. S'il apparaît que les tests génétiques sont considérés globalement comme plus fiables, il n'en demeure pas moins que chaque laboratoire a sa méthode d'interprétation. Autrement dit, **si on savait déjà que tous les biologistes européens ne parlaient pas la même langue, il s'avère que c'est aussi le cas lorsqu'ils font des tests**. Globalement, on a des chances de s'y retrouver aux extrêmes, une accumulation gigantesque de mutations conduit inévitablement à une résistance, mais comment interpréter les innombrables cas où les choses ne sont pas aussi nettes ? Quant aux **tests phénotypiques virtuels**, obtenus par comparaison avec une banque de données à partir d'un test génétique, il semble qu'ils donnent des résultats tout aussi virtuels, disons pour le moins que les résultats obtenus montrent que **la méthode demande encore à être validée**.



► immunologie

Brigitte Autran, brillante comme à son habitude, a magistralement fait le point sur **la qualité de la reconstitution immunitaire que l'on obtient à l'aide de cures d'interleukine 2**. Il reste la tragique question de la récupération d'une immunité spécifique VIH. **Il semble à présent clair que les interruptions de traitement contrôlées ne sont pas une bonne piste pour récupérer cette immunité**. En effet, si l'arrêt du traitement provoque une remontée de charge virale propice à une réactivation d'une immunité anti-VIH, la très rapide et forte réplication virale s'accompagne d'une **destruction aussi rapide des cellules de l'immunité spécifique** qui, comme dans la primo-infection s'attaquent en premier au virus. **D'où l'idée d'une stimulation en douceur, non destructive. Celle d'un vaccin thérapeutique par exemple**. C'est la piste la plus récente, actuellement testée par bon nombre d'essais cliniques on attend les résultats. C'est aussi une **piste difficile** car il s'agit là de mettre au point le produit qui saura stimuler efficacement. On aurait envie parfois de pouvoir accélérer le temps pour avoir les résultats et poursuivre les recherches...

► lipodystrophies

Les mécanismes par lesquels les inhibiteurs de protéases (IP) modifient la métabolisation et le stockage des graisses sont progressivement clarifiés. Il n'en reste pas moins qu'**il s'agit d'un problème très difficile à comprendre** notamment parce que tous les individus ne sont, de très loin, pas égaux devant ces phénomènes et qu'il ne s'agit pas d'une relation de simple cause à effet. Si **les IP sont responsables** d'une augmentation des taux de cholestérol et de triglycérides dans le sang, leur usage n'est probablement pas la seule cause des lipodystrophies. La toxicité mitochondriale **des analogues nucléosidiques**, autre famille d'antiviraux, **a certainement aussi sa part de responsabilité**. Conséquence : les lipodystrophies apparaissent comme un **facteur aggravant les risques de maladies cardio-vasculaires**. Il n'est donc pas étonnant que, si l'on ne peut se passer d'antiviraux, **la réduction des autres facteurs de risques devienne une priorité**. D'où les recommandations dans ce cas : faire de l'exercice physique, adapter son régime alimentaire, arrêter de fumer. Les solutions " plus médicales " ne semblent pas très efficaces et restent réservées à des cas extrêmes : utilisation d'anticholestérols qui ont eux-mêmes des effets secondaires ou intervention chirurgicale. Il reste deux solutions à envisager au cas par cas : **le changement de traitement et l'utilisation d'interruptions périodiques de traitement**. Ces deux possibilités font d'ailleurs l'objet d'essais cliniques en cours. **Le diagnostic des lipodystrophies est aussi une question importante**. Il s'agit essentiellement de l'usage de l'imagerie médicale. La technique DEXA, si elle ne permet pas de

distiquer le gras viscéral du sous-cutané permet en revanche d'examiner en même temps l'état des os. L'usage de l'échographie, moins cher et plus répandu pourrait être utile, mais il nécessite d'être étudié afin de disposer de points de repères.

► toxicité mitochondriale

Mettre en évidence les hypothèses avancées sur la toxicité des antirétroviraux contre les mitochondries, c'est la tâche que se sont donnés les chercheurs de l'équipe de David Nolan. Par comparaison entre des groupes de personnes séronégatives et des personnes traitées par l'AZT ou la D4T, l'étude présentée montre clairement que **les antiviraux provoquent une disparition de l'ADN mitochondrial des adipocytes, encore bien plus avec la D4T, d'ailleurs**. La preuve de cette action est encore renforcée par le fait que l'arrêt de ces traitements est suivi d'un retour à la normale, ce qui, par ailleurs, n'a pas manqué de nous rassurer...

► hépatite C, coinfection

Ce sujet prend de plus en plus de place dans les conférences sur le VIH, ce qui est loin de nous déplaire. Athènes a apporté sa contribution à la connaissance du traitement des hépatites et des problèmes des coinfectés. Ainsi, Angelos Hatzakis a rappelé que **la coinfection concerne un tiers des personnes atteintes par le VIH** et majoritairement les usagers de drogues intraveineuses et les hémophiles. **La réplication du VHC est favorisée chez les co-infectés par une charge virale VIH élevée ainsi que par un nombre de lymphocytes T CD4 bas**. De l'ensemble des études réalisées jusque là et compte tenu que la toxicité hépatique des antirétroviraux est réduite après un traitement de l'hépatite C (C. Uberti Foppa), **il est préférable de traiter l'hépatite C en premier. Malheureusement, trop de situations d'urgence requièrent de faire l'inverse** à cause d'une immunité trop affaiblie chez des personnes chez qui on découvre tout en même temps. La question la plus difficile reste encore à résoudre : comment inciter au dépistage pour éviter les catastrophes.

► nouvelles molécules

La vedette en la matière, Robert Murphy est venu spécialement de Chicago pour nous donner son top-five des nouvelles molécules. Voici le résultat avec les commentaires d'autres présentations sur ces molécules :

- **Le tenofovir** est un analogue nucléotidique nouveau. Le résultat à 24 semaines d'une étude clinique de phase III montre que le produit est efficace, qu'il est utilisable avec intérêt chez des personnes ayant accumulé des résistances nombreuses et qu'il provoque fort peu d'effets secondaires. Du fait de sa constitution de nucléotide au lieu de nucléoside, on peut aussi en attendre éventuellement une toxicité moindre. Note : A-
- **Le t20** fait couler beaucoup d'encre et surtout



déchaîne les activistes. L'EATG, dans sa conférence de presse, a rappelé les insuffisances de Roche, le laboratoire fabricant, en matière d'accès à cette nouvelle molécule principalement à cause de la manière dont les inclusions se sont passées dans les essais en cours et du retard pris dans le programme de production d'une molécule tant attendue par les personnes en échappement. Note : A-

- **Le tipranavir**, une nouvelle antiprotéase originale, semble prometteur et intéressant. Il est testé actuellement avec l'ajout d'un booster classique, le ritonavir afin d'améliorer sa biodisponibilité et présente lui aussi un profil intéressant contre les virus devenus résistants aux molécules classiques. Note : B

- **L'atazanavir** ou BMS232632 est aussi une nouvelle antiprotéase. Après 48 semaines d'un essai thérapeutique où il est associé au d4T et au 3TC, il montre une efficacité comparable au nelfinavir. Il a lui aussi un profil intéressant pour lutter contre des virus devenus résistants à d'autres IP mais surtout, il provoque beaucoup moins de remontées des triglycérides et du cholestérol. Tiendrait-on là une solution aux lipodystrophies ? Il est prématuré de répondre à cette question, d'autant qu'il pourrait provoquer d'autres désordres (3 cas de bilirubinémie dans le groupe ayant testé la plus forte dose). Note : B+

- **L'imtricitabine** ou FTC est un nouvel analogue nucléosidique. Note : C

D'autres présentations permettent de rappeler que **le Kaletra** (lopinavir et ritonavir comme booster) donne des résultats comparables aux autres IP, n'a pas une efficacité particulière contre les virus résistants à la classe des IP, ni un intérêt particulier en termes d'effets secondaires mais permet de réduire le nombre de prises de médicament journalières. Il bénéficie surtout d'une offensive marketing remarquable d'Abbott, son laboratoire producteur.

Indinavir plus ritonavir en booster permet de supprimer les contraintes alimentaires (prise à jeun) liées à cet IP très classique.

L'hydroxyurée (Hydrea) reste un produit très controversé à cause de sa toxicité. Cependant, s'il ne montre pas beaucoup d'intérêt lors d'un premier traitement, il semble intéressant particulièrement chez les personnes longuement traitées chez qui il apporte un complément d'efficacité, voire une solution de thérapie de sauvetage.

Enfin, cité par Robert Murphy comme le " Rookie of the year ", le petit laboratoire TIBOTEC propose des produits nouveaux. Ainsi, **le TMC 125** est un nouvel antiviral (INNTI) dont l'efficacité est comparable au Sustiva selon les premières études du produit. Il nous reste à surveiller de près la production de cette firme qui a encore quelques idées dans ses cartons.

Une mention particulière pour ce poster de l'hôpital Ramon y Cajal de Madrid qui a démontré, statistiques irréfutables à l'appui, l'importance de la communication entre médecin et malade dans l'adhérence des patients au traitement. On mesurait ici simplement le temps passé par les praticiens avec leurs patients. A faire lire de toute urgence à tous nos dirigeants et comptables des services de santé.

► aspects cliniques

Luc Perrin de Genève nous rappelle que, chez les personnes traitées en primo-infection, les meilleurs **prédicteurs de l'évolution de la maladie sont la sévérité des symptômes et le nombre de lymphocytes T CD4** mesurés mais également qu'il serait bon de s'intéresser à la mesure de la **quantité d'ADN proviral**.

Quant aux **causes des échecs** des traitements, la principale raison de changement du traitement initial est, selon Bernard Hirschel, **un problème d'effets secondaires ou d'inadaptation du traitement à la vie courante** et non pas l'échec virologique. L'analyse des causes de changement de traitement chez les personnes longuement traitées montre que c'est l'accumulation de résistances qui prévaut, nous explique Schlomo Staszewski. **La meilleure solution dans ce cas est encore une thérapie de choc après une interruption de traitement.** C'est évidemment la GigHAART. Les résultats de l'essai GIGHAART de Christine Katlama et de son équipe de la Pitié-Salpêtrière, commentés dans Protocoles n°21 avec d'autres présentations d'Athènes, montrent que ça marche. Il semble que, dans ce cas aussi, la meilleure décision soit prise au vu de l'état de l'immunité, c'est-à-dire principalement en fonction du nombre de lymphocyte T CD4.

► vaccins

Jose Esparza est venu de l'OMS à Genève pour faire un bilan sur la recherche en matière de vaccins. Il a rappelé la longue histoire de ces recherches principalement en termes de techniques de mise au point et pointé les essais actuellement en cours et à venir. **Les essais en la matière sont évidemment longs et difficiles à organiser et à évaluer.** Les questions éthiques sont nombreuses, le problème financier est aussi un obstacle.

► next

La prochaine édition de la conférence européenne sur les aspects cliniques et les traitements de l'infection à VIH se tiendra **à Prague** dans deux ans.

appel de Ouaga

Lors de la XIIème Conférence Internationale sur le Sida et les Maladies sexuellement transmissibles en Afrique, qui s'est tenue du 9 au 13 décembre 2001 au Burkina Faso, plusieurs milliers de personnes ont rallié l'Appel de Ouagadougou exhortant le Fonds mondial à inscrire l'accès aux antirétroviraux comme priorité.

Médecins et chercheurs ont prouvé la faisabilité de l'accès aux antirétroviraux dans les pays pauvres. Aucun argument scientifique ne peut plus désormais être avancé pour refuser de traiter les malades qui en ont besoin. L'urgence de la situation impose donc que les bailleurs de fonds interviennent sans plus attendre.

Les 28 et 29 janvier 2002 le nouveau bureau du Fonds mondial se réunit à Genève. A cette occasion le Fonds mondial doit adopter une position de principe sans ambiguïté en faveur de la mise en place rapide d'un financement de l'accès aux médicaments à grande échelle.

Plus que jamais la mobilisation est essentielle pour que les besoins du terrain soient entendus par les responsables politiques.

C'est pourquoi nous vous demandons de signer et de faire circuler l'Appel de Ouaga qui sera transmis dès le 28 janvier aux responsables du Fonds mondial.

L'accès aux antirétroviraux doit être une priorité du Fonds mondial.

Nous, personnes vivant avec le VIH, acteurs et associations de la lutte contre le sida, réunis à la XIIème Cisma du 9 au 13 décembre 2001 à Ouagadougou (Burkina Faso), exigeons solennellement l'accès aux traitements antirétroviraux pour les malades des pays en développement.

C'est pourquoi, nous demandons au Fonds mondial d'inscrire l'achat de traitements antirétroviraux ainsi que le financement de programmes d'accès aux soins dans les pays en développement, et en particulier en Afrique, quelque soit le taux de prévalence, comme priorité absolue.

En avril 2001, Kofi Annan annonçait la création d'un Fonds mondial destiné à collecter 10 milliards de dollars par an pour la lutte contre le sida et déclarait : " il est inacceptable que les malades les plus pauvres ne puissent avoir accès à des médicaments qui ont changé la vie des malades dans les pays riches " .

Ainsi, le Fonds mondial doit s'engager à fournir des médicaments pour sauver la vie des personnes vivant avec le VIH.

Pour cela, il doit donner la priorité et accélérer l'attribution de financements pour l'achat de médicaments aux prix les plus bas, garantis par la concurrence internationale, l'usage des médicaments génériques et les achats groupés.

Le Fonds mondial doit, en urgence, soutenir les programmes d'accès aux médicaments existant et ceux qui sont en mesure de débiter, qu'ils soient associatifs ou gouvernementaux.

Le Fonds mondial ne peut prendre argument de l'insuffisance des ressources pour justifier la mise en place de mesures clairement inadaptées, comme des politiques de prévention sans accès aux traitements. Les experts sont formels, une prévention efficace passe par une reconnaissance de la maladie et donc une prise en charge médicale des malades. Seuls les antirétroviraux permettent de lutter contre le virus et d'éviter la mort ; ils changent ainsi fondamentalement le rapport à la maladie.

A l'occasion de la Session Spéciale des Nations Unies en juin 2001 à New York et lors du G8 en juillet 2001 à Gênes (Italie), les Etats ont pris des engagements. Si le Fonds mondial n'inscrit pas les traitements antirétroviraux comme une de ses priorités majeures en consacrant un minimum de 30% des financements à leur achat, il aura trahi les attentes de millions de personnes atteintes par le sida et de leurs proches, et sera responsable d'une catastrophe sanitaire sans précédent.

administratif et médicamenteux

Contrairement à la situation française, et au rapport, fragile, qui lie les associations de lutte contre le sida et l'AFSSaPS, la réglementation européenne du médicament ne prend pas suffisamment en compte l'intérêt des malades. Voici une explication de textes qui devraient vous permettre de vous y retrouver dans les méandres à venir.

► état des lieux

Les dernières procédures européennes d'autorisation et de surveillance des médicaments sont **entrées en vigueur en 1995**. Au centre de ce dispositif l'Agence Européenne du Médicament (EMA). **Ces procédures viennent de faire l'objet d'une évaluation** après 6 années de fonctionnement. Ce bilan a conduit la Commission des Communautés Européennes à procéder à des adaptations, formalisées dans une proposition de règlement et une proposition de directive du Parlement européen et du Conseil.

Les améliorations apportées sont tout à fait insuffisantes. Elles n'introduisent notamment aucune contrainte en ce qui concerne la conduite d'études de phase IV ou la mise à disposition de médicaments pour les malades en impasse thérapeutique. De plus, le projet laisse craindre des dérives en matière de publicité.

► procédures d'AMM

Afin d'**accélérer l'accès à des traitements innovants** ayant un impact majeur en matière de santé publique, deux nouvelles procédures d'autorisation de mise sur le marché sont instaurées :

- **Une procédure accélérée** qui vise particulièrement, mais de façon non limitative, les médicaments anticancéreux et ceux contre l'infection par le VIH. Cette procédure n'est **déclenchée qu'à l'initiative des laboratoires et rien n'est dit des mesures de suivi et des obligations qui pourraient leur être imposées.**

- **une autorisation conditionnelle permettant la commercialisation anticipée** d'un médicament dès lors que les résultats des études disponibles montrent un bénéfice/risque important, compte tenu de la pathologie pour laquelle il est indiqué. Il s'agit d'une **autorisation temporaire qui sera encadrée et révisable annuelle-**

ment. Aujourd'hui, **on ne sait rien des obligations qui seront imposées aux laboratoires.** Qui définira le nombre de patients concernés ? Quelles seront les obligations en matière de nombre de traitements disponibles ? Quels seront les moyens de pression des autorités ?

► usage compassionnel

Il est proposé une **approche commune** aux états membres **en matière de critères et de conditions d'usage compassionnel** et ceci dans le cadre des législations existantes des états membres. Ceci est une avancée notable car, jusqu'à

présent, les compassionnels étaient accordés selon la pression des associations ou des Etats membres. Par exemple, depuis l'arrivée du 3TC, en 1995, la France se trouve nettement privilégiée par rapport aux autres pays. **Cette situation, profitable pour nous, rend impossible un accès équitable aux traitements.** Mais rien n'est dit des moyens de contrainte - à l'échelle européenne ou locale - pour obliger les firmes à mettre à disposition suffisamment de produit pour traiter tous les malades résistants ou en échappement thérapeutique.

► transparence

Une banque de données sur les médicaments accessibles au public doit être constituée offrant, en complément du rapport d'évaluation (EPAR) et du résumé des caractéristiques du produit déjà accessibles sur le site de l'Agence, la notice patient et les informations concernant l'étiquetage. **La publication des avis du Comité des Spécialités Pharmaceutiques (CPMP),** aussi bien négatifs que positifs, est prévue. L'industrie s'oppose pour l'instant au calendrier de publication qu'elle juge trop précoce ainsi qu'à la publication des avis négatifs. Ce n'est pas une surprise !

► localisation

institutionnelle de l'EMA

L'EMA reste rattachée à la Direction Générale Entreprise et non pas à la Direction Générale Santé et protection des consommateurs. Il faut y voir **la combinaison de la force du lobby pharmaceutique et de l'absence de volonté politique.**

► pharmacovigilance

Les procédures de pharmacovigilance vont être **renforcées**, en étroite coopération avec les systèmes nationaux afin d'accroître leur efficacité. Mais **on reste dans un système de notification, d'alerte. Aucun dispositif prospectif** qui permettrait d'évaluer les effets secondaires sur le long terme, d'apprécier la qualité de la vie, d'anticiper les problèmes et d'y remédier, n'est introduit.

► renouvellement quinquennal

Le renouvellement quinquennal est **supprimé : la durée de validité d'une AMM communautaire sera illimitée** (à condition de commercialiser dans les deux ans après obtention). **C'est l'occasion manquée d'obtenir de la part des firmes des études de phase IV.** L'affirmation de la nécessité d'une réévaluation du rapport bénéfice / risque ne doit pas tromper : elle ne se fera qu'au vu des données de pharmacovigilance de notification régulièrement actualisées et des études cliniques présentes.

L'industrie était formellement opposée au renouvellement quinquennal ; **elle tire un bénéfice certain de sa suppression -notamment financier - sans que des contreparties lui ait été imposées.**

► publicité

Dans son rapport, la Commission fait l'**amalgame entre information et publicité.** Elle envisage, pour les médicaments sur prescription, de permettre la publicité auprès du grand public au nom du droit à l'information revendiqué par les patients et de la généralisation des nouvelles technologies de l'information. **Cette approche entretient la confusion entre des objectifs de profit et des objectifs de transparence.**

Le contrôle réduit de l'industrie se trouve face à une demande de plus en plus appuyée des laboratoires : ils veulent, comme aux USA, imposer la publicité sur leur produits. Or, pour l'instant, la publicité dans le domaine du sida, et de l'asthme, est interdite. **On sait à quel point le marketing des laboratoires se fiche des recommandations médicales.** On promet n'importe quoi. On nous dit, par exemple, que le Sustiva est bien toléré alors qu'il a rendu plus ou moins fou les personnes autour de nous, qui l'ont pris.

Il faut refuser à l'industrie la possibilité d'ouvrir la porte vers une communication que nous ne pourrions plus, ensuite, contrôler.

► en conclusion

Il était inévitable que les autorités européennes se penchent sur une certaine uniformisation de l'accès des traitements dans les divers pays de l'Union. Mais ces décisions, si elles sont extrêmement complexes, ne vont pas assez loin. **On voit ici la puissance grandissante du lobby de l'industrie pharmaceutique.** Fragilisé dans les pays en voie de développement, cette industrie met toute la pression sur l'Europe pour se garantir un contrôle à minima de ses produits. On sait qu'il est très difficile d'établir, au niveau européen, des mesures que certains pays ne peuvent pas appliquer. La pharmacovigilance, par exemple, est bien souvent défailante, **il est essentiel et important qu'elle devienne prospective.**

Toutes ces propositions ont fait l'objet d'une vaste consultation de toutes " les parties intéressées ". Il apparaît à l'évidence que **la** voix de l'industrie pharmaceutique a été prépondérante au détriment de celle des **15** organisations de consommateurs et des **134** associations de patients également consultées. Dans ce contexte, on peut se demander quel sera le réel pouvoir des représentants de patients au Conseil d'Administration de l'EMA et s'ils ne sont pas envisagés **comme un simple alibi.**



Roche, Bâle-trap

Dans le précédent numéro de Protocoles nous vous avons relaté l'action menée contre le laboratoire Roche sur l'épineux dossier du t-20, et sa tournure décevante. Notre lobby a finalement servi puisque, aujourd'hui, Roche vient d'annoncer l'ouverture de l'essai 305. Le nombre de place reste limité ce qui ne nous permet pas de nous enthousiasmer.

► morceaux choisis

Voici quelques extraits de la rencontre qui s'est tenue le 26 novembre 2001 à Bâle. Trois membres d'Act Up et un de Aides ont rencontré les responsables mondiaux pharmaceutique, marketing et VIH, ainsi que le directeur général France.

" Dès le début nous précisons qu'on ne souhaite pas un énième discours sur les difficultés de production de Roche qu'on connaît par cœur. "

► inclus - exclus

Concernant les 36 exclus de l'essai 302, les 25 places de l'essai 305, et les 11 malades restants. Réponse : " on ne peut pas s'engager pour tout de suite ", car, selon eux, il n'y a aucune disponibilité de produit supplémentaire. Par contre, ils s'engagent à essayer de faire le nécessaire, c'est à dire si d'autres pays européens ont besoin de moins de places ou si des produits supplémentaires sont disponibles, alors ils nous fourniront ce qu'on demande.

► puzzle 3

Concernant la fourniture de t-20 pour Puzzle 3. Réponse : là encore, pas d'engagement ferme, par crainte de ne pas avoir le produit nécessaire, mais cet essai fait partie de leurs priorités.

► compassionnel

Concernant l'accès compassionnel urgent que nous demandons.

Réponse : " on ne peut pas s'engager tout de suite ". Ils estiment pouvoir déposer leur demande d'AMM au premier semestre 2002. Avec les lots nécessaires pour les contrôles de sécurité et pour le stock obligatoire pour l'AMM, ils pensent pouvoir avoir suffisamment de produits au début du deuxième semestre 2002.

► essai pédiatrique

Concernant l'ouverture d'un essai thérapeutique en France pour les enfants.

Réponse : une extension de l'essai 305 est prévue pour 50 enfants dans le monde ; elle sera effective et opérationnelle dès que les résultats de dosage de l'essai mené aux Etats Unis seront connus.

► les restes

Concernant le transfert des produits non utilisés dans l'essai 302 pour l'essai 305.

Réponse : " pourquoi pas ? " Ils n'en savent rien, mais vont se renseigner et nous communiquer leur réponse.

► t-1249

Concernant la fourniture du t-1249 en compassionnel dès l'ouverture de la phase

Réponse : toujours pas d'engagement, mais une promesse de prendre en considération cette revendication qui leur paraît légitime et utile.

► amertume

Au sortir de cette réunion, **la déception régnait** : nous maîtrisons mieux le sujet que nos interlocuteurs, nous n'avons eu aucun engagement ferme et nous avons dû insister pour qu'ils comprennent combien la situation des patients inclus / exclus était insupportable.

► confusions

Et puis mercredi 23 janvier 2002, nous avons reçu un fax de Roche, nous annonçant que l'essai T-20 n°305 commençait cette semaine en France, aux Etats Unis et dans d'autres pays d'Europe. Cet essai qui tient lieu d'**accès compassionnel recrute 31 patients**, dont 28 sont les malades exclus du 302 et éligibles pour le 305. En résumé **seules 3 personnes en plus** auront accès au médicament, les autres places sont prises. Et puis, les trois places en question sont sans doute déjà attribuées !





Deux ans avant son AMM, le laboratoire Schering Plough vantait déjà sur toute la planète l'arrivée de son traitement miracle contre l'hépatite C : le PEG interféron. De grandes opérations marketing vers les médecins et les hépatologues ont été mises en place afin de garantir une juteuse opération financière, sans précédent dans l'industrie pharmaceutique. En effet, nous ne faisons face aujourd'hui qu'aux premières conséquences de l'épidémie d'hépatite C. En France, selon le Ministère de la Santé, il y aurait eu environ 5 000 morts en l'an 2000.

► contre effet

Ce traitement, très lourd à supporter pour un tiers des patients, et impossible sur la durée pour 20%, ne permettra pas d'enrayer, en terme de décès, la crête de l'épidémie, prévue selon les spécialistes entre 2005 et 2015. En effet, **à peine plus de la moitié des patients répondent favorablement à ce traitement**, quand ils arrivent à le prendre sur toute la durée prévue (6 ou 12 mois). Pourtant certains médecins continuent à jouer les avocats du diable en annonçant qu'il y a 80% de chance de guérison.

► péguylé, c'est en Bretagne ?

Le PEG interféron a un avantage majeur sur l'interféron classique. **Les injections se font une fois par semaine** au lieu de trois, ce qui facilite les prises mais aussi le stockage et le transport. Hormis cet indéniable avantage, il est toutefois prudent de rappeler que le PEG n'a permis de meilleure chance de traitement que chez les patients ayant un virus VHC de génotype 1, et si possible une faible charge virale. Il s'agirait d'environ 50% des patients en Europe et aux Etats Unis. **Son usage est recommandé en association à de la ribavirine**, une sorte de bithérapie. Or justement, **Schering Plough a le monopole mondial** sur la molécule ribavirine. Avant l'arrivée du PEG, ils ont donc vendu de l'interféron classique injectable et de la ribavirine en gélules sous un même pack : le Rebetron®.

Prévenu de leur projet par des activistes américains, **Act Up-Paris et le TRT-5 ont pu faire pression pour que ce pack ne soit pas autorisé** en Europe, en vertu d'une loi qui empêche de vendre sous un même emballage deux traitements ayant des modes de prises différents. Mais aux Etats-Unis, il n'y a pas de loi équivalente pour protéger les patients des risques d'erreurs, les activistes n'ont donc pas réussi à imposer la vente séparée. Schering a pu ainsi régner en seul maître à bord, ignorant la concurrence des laboratoires Roche.

► dallas

En effet, contre l'hépatite C, Schering fabrique de l'interféron alfa-2b, et Roche de l'interféron alfa-2a. Ces deux molécules ont des **réponses et des effets secondaires semblables**.

Lorsque ces deux laboratoires ont mis au point leurs PEG, ils n'ont pas utilisés les mêmes techniques de "pegylation" et donc les deux PEG ne sont pas de même nature. Péglyler un produit consiste à rajouter du monométhoxy-polyéthylène-glycol (ou peg) à un médicament, ce qui permet d'**en rallonger la durée du principe actif dans le sang** (ou demie vie).

Le PEG de Roche s'appelle le Pegasys® et celui de Schering, le Viraféron-PEG®. **Les taux de réussite obtenus dans les essais sont équivalents**, même si il faut noter une supériorité du Pegasys pour les patients en pré-cirrhose et quelques effets secondaires différents mais tout aussi fréquents qu'avec le Viraféron-PEG (ou PEG-Intron® aux Etats-Unis). Schering voyant venir un produit concurrent inquiétant a décidé d'employer **tous les moyens nécessaires pour garder le monopole** du marché américain, n'hésitant pas à obliger la plupart des pharmacies centrales des hôpitaux américains préparant eux même de la ribavirine pour quelques patients à y renoncer. Ils ont également laissé Roche en 1999, annoncer la sortie prochaine de leur propre ribavirine, pour racheter ensuite le laboratoire indépendant qui devait sous-traiter la fabrication pour Roche et annuler leur projet.

► qui va gagner quoi ?

Le PEG-Intron a obtenu une AMM en monothérapie aux Etats Unis en février 2001. A la rentrée, c'est en association avec la ribavirine que l'AMM a été gagnée. **Soi disant afin de prévenir une éventuelle rupture de stock, Schering-Plough US a en fait voulu "évaluer" le nombre réel de patients traités** par PEG-Intron et l'évolution de la demande, qui a fait suite à l'AMM de la bithérapie. En s'y prenant après coup, il fallait donc les grands moyens.

Ils ont commencé courant octobre 2001 à demander à tous les patients de bien vouloir s'inscrire auprès du laboratoire dans le cadre du Programme de garantie d'accès à un traitement PEG-Intron (PEG-Intron Assurance Access Program®). Pour ce faire il fallait remplir un questionnaire comprenant nom et prénom, adresse téléphone, disponibilité de présence, un rapide historique de santé, date de naissance, genre et poids, date de début du traitement et date de chacune des prises de traitement, et bien évidemment le nom et les coordonnées du médecin traitant, **comme si il s'agissait d'un essai thérapeutique "officiellement déclaré"**.

Evidemment au bas de ce questionnaire **une signature autorise le laboratoire à utiliser ces informations**. Le patient reconnaît alors abandonner toutes poursuites pour le caractère privé de ses informations. Ceci a été possible car la tournure

du texte parle de "demande de participation volontaire à un programme... des laboratoires Schering Plough". Le laboratoire alors peut librement prendre contact avec les patients afin de "vérifier si ces données sont toujours valides" et, au passage, les "informer" qu'il y a tel et tel essai thérapeutique fait par le laboratoire. Mais s'ils sont intéressés par ces essais, ils doivent répondre à un autre questionnaire médical beaucoup plus détaillé. **C'est seulement une fois que toutes les données médicales complètes ont été collectées, qu'est remis au patient un numéro confidentiel d'identifiant lui permettant de pouvoir bénéficier du traitement**.

► caricature

Aucune garantie n'est donnée par Schering Plough concernant **l'utilisation de ces données privées**. En effet ils prétextent qu'elles sont gérées indépendamment par un administrateur spécialisé, Mc Kesson. Seulement dès qu'un patient prend contact par téléphone avec ce cabinet, la communication est passée à un représentant du marketing de Schering Plough. **Faut il leur rappeler qu'un laboratoire ne peut pas entrer directement en contact avec des patients sans un intermédiaire**, médecin, pharmacien, administration, association... selon les accords internationaux d'Helsinki concernant le développement et la vente de traitements pharmaceutiques.

Les patients inscrits sur cette liste et ayant un numéro d'identifiant valide se voient remettre **au maximum quatre doses hebdomadaires de PEG pour une ordonnance** d'un mois maximum. Mais il ne peuvent prendre la réserve de traitement mensuelle suivante que trois semaines après cette date de délivrance. Les activistes américains se sont plaint que certains patients aient du attendre une dizaine de jours pour que leurs traitement leurs soient remis malgré une ordonnance. Il faut savoir que comme pour toute infection virale, **une rupture de traitement peut être l'occasion d'une remontée de charge virale**, diminuant les chances d'efficacité ou de succès de traitement, sachant que **la durée totale de ce traitement ne peut pas être étendue au vu des risques d'effets secondaires longs termes**. Pourtant certains hépatologues disent qu'il y aurait peu d'incidence à supprimer une dose hebdomadaire au cours d'un traitement. Les différences de réponse significatives n'apparaîtraient qu'à partir d'une période de deux semaines sans traitement.

► quand l'armée s'y colle

L'Administration des Vétérans, assurance des militaires américains à la retraite, **la plus nombreuse association de malades VHC américains**, a immédiatement demandé à tous ces adhérents de refuser de s'inscrire à de tels programmes. Ils ont exigé de leurs systèmes de santé de contourner les lois fédérales et de protéger la confidentialité de leurs adhérents. Ils ont diffusé des

informations sur les autres possibilités de traitement que le PEG. Evidemment **Schering a dû céder face à leur puissance politique**. Schering Plough leur remet donc chaque mois sur simple demande de nouveaux numéros d'identifiant pour chaque nouveau patient adhérent de l'administration des vétérans, et ce **sans aucun questionnaire d'aucune sorte**. Comme quoi, il vaut mieux avoir ses adhésions associatives à jour, car avec le temps...

► écoeurement

A ce jour, **la FDA** (Food and Drug Administration, agence du médicament aux Etats-Unis) **n'a donné aucune reconnaissance officielle à ce programme** contrairement à ce que disent les représentants de Schering au téléphone. Ce programme a été mis en place par le laboratoire **sans demander l'accord ou l'avis d'aucun représentant des professionnels du système de santé américain** (pharmacien, assurance, mutuelle ou distributeur). Une réunion de mise au point sur ce sujet a eu lieu le 12 décembre 2001, dans les bureaux de la FDA, au comité consultatif sur les traitements antiviraux. Le PEG étant disponible depuis février, le laboratoire connaissait donc l'état de la consommation et pouvait estimer que la demande allait être forte lorsque l'AMM pour l'utilisation en bithérapie avec la ribavirine serait accordée. Et pourtant, **ils n'ont rien fait, rien anticipé pendant plusieurs mois** et ils justifient aujourd'hui ce programme par l'urgence de la situation. Et **leur cynisme a atteint son paroxysme le 15 janvier 2002, lorsque Schering Plough a daigné annoncer officiellement qu'ils créaient une "LISTE D'ATTENTE"** pour les nouveaux patients qui, on l'espère, pourront peut-être attendre jusqu'à leur prescription de PEG interféron.

► des réactions à chaud

Jay Siegel, directeur du bureau des recherches thérapeutiques de **la FDA, a reconnu le risque de violation de la vie privée**, et déclaré " qu'il allait prendre toutes les mesures afin de s'assurer de la bonne disponibilité des traitements ". Robert Consalvo, **le porte parole local de Schering Plough déclarait**, quant à lui " **ne pas être au courant de tels problèmes de distribution** de médicaments puisque plus de 90% des prescriptions sont honorées dans les trois jours ". Mais Schering Plough a déclaré qu'environ 60.000 patients ont signé, 60.000 patients sont donc sous traitement à base de PEG. **10% c'est environ 6.000 personnes qui doivent attendre plus de trois jours leur traitement**. Comme ils disent, il s'agit d'ajuster en temps réel la production face à la demande. Un représentant de Schering a même osé expliquer en ces termes : " Vous ne pouvez pas attendre de Schering Plough, que nous développiions des traitements pour qu'ils reposent sur l'étagère ".

► en France aussi, on attend

Un article de loi impose aux pharmacies des hôpitaux de maintenir une gestion autonome et équilibrée pour chacune d'entre elles, quitte à improviser. L'outil crucial qui avait fait ses preuves avec 15 ans de VIH se voit aujourd'hui contraint a de la comptabilité sans que tous les moyens nécessaires aient été prévus à cet effet. Le Viraféron-PEG coûte environ 1.200€ par mois et la ribavirine environ 900€. Il s'agit donc d'**un traitement mensuel par bithérapie qui coûte environ deux fois et demi le SMIC net TTC** à la sécurité sociale. La gestion des pharmacies centrales a donc explosé très rapidement imposant à chacun de se débrouiller pour trouver soit un excellent comptable, soit des solutions radicales mais efficaces. C'est pourquoi **le pharmacien de Valence a tout simplement décidé de refuser d'honorer les prescriptions de PEG** puisqu'il dépassait son quota financier. **Il a bloqué la situation pendant plus d'un mois**. Il a fallu tout ce temps pour que le laboratoire Schering Plough France, le Ministère de la Santé, la Direction Générale de la Santé, le Ministère des Finances, la Sécurité Sociale et l'AFSAPS trouvent une solution et que les traitements puissent être à nouveau remis aux patients de l'Hôpital de Valence. Mais c'est aussi grâce à la pression de la fédération SOS Hépatite et à son président Pascal MELIN qu'une solution a finalement été trouvée.

► exigences

A la veille des **Etats Généraux des 63 associations** de malades des hépatites en France, le 20 et 21 janvier 2002 à la bourse du travail de Saint Denis, les malades trouveront-ils à qui parler ? Bernard Kouchner ne s'y rendra pas, étant retenu par son planning, pas plus que son premier conseiller, Dr. Bruckere, pas plus qu'aucun responsable de la D.G.S. qui ont programmé ce même jour une réunion d'actualisation du prochain Plan National Hépatite C. Mais toutes les associations de malades vont se retrouver pour organiser, prévoir et agir.

En attendant, Act Up-Paris exige de Schering Plough et du gouvernement une réponse documentée et argumentée permettant de **garantir à tous les patients actuels et à venir jusqu'en 2015, la totale disponibilité du PEG interféron en France, dans le total respect de la législation en vigueur**.

Act Up-Paris attend de l'Etat la mise en place, dès aujourd'hui, **d'un groupe de contrôle** auprès de l'AFSAPPS, de la CNIL et de la Cour des Comptes, afin que puisse être prévenu a temps d'éventuelles ruptures de traitement ou mise en place et utilisation de fichier frauduleux par les laboratoires Schering Plough.

brèves

► ostéoporose

Les cas d'ostéonécroses et d'ostéoporoses se multiplient chez les personnes séropositives sous traitement depuis plusieurs années. Face à cette affection, il existe plusieurs traitements qui pourraient se montrer efficace. L'un de ces médicaments est **l'alendronate monosodique, mais il n'est pas encore remboursé pour les personnes séropositives**. En effet, son autorisation de mise sur le marché est limitée pour l'instant au traitement pendant la ménopause, donc réservée aux femmes. Afin de répondre aux demandes manifestées par les patients masculins atteints d'ostéoporose, **le gouvernement a décidé d'autoriser la prise en charge par l'assurance maladie de cette spécialité dans le traitement de l'ostéoporose masculine avérée avec fracture**. Cette prise en charge est soumise à des conditions spécifiques : il faut avoir un cas d'ostéoporose avérée avec au moins fracture, la première prescription doit être faite par un spécialiste (rhumatologue ou interniste) et il y a nécessité d'un bilan étiologique. Le renouvellement de la prescription est ensuite possible par tout médecin.

► ail

L'ail réduit considérablement l'efficacité des traitements à base de saquinavir. L'ail, populaire en raison de ses vertus supposées contre le cholestérol, réduit environ de moitié le taux de saquinavir dans le sang, affirment des médecins des Instituts nationaux de la santé (NIH). Les résultats de **cette étude, réalisée sur neuf personnes en bonne santé et séronégatives** ont été publiés en décembre. Les personnes ont reçu pendant trois jours des injections de saquinavir et des mesures de leur taux sanguin ont été effectuées. Ensuite, ces volontaires ont pris pendant trois semaines deux doses quotidiennes d'ail sous forme de tablettes. **Des prises de sang ont alors montré une baisse de 51 à 54% en moyenne de la concentration de saquinavir** dans le liquide sanguin. Dix jours plus tard, la baisse était toujours perceptible, avec une chute de 35%, ce qui implique une interaction prolongée. **Les malades doivent être prudents quant à la prise d'ail avec des traitements contre le VIH**. Les chercheurs avouent ne pas savoir précisément pourquoi l'ail a un tel effet sur la concentration de saquinavir.

► résistance

Le virus du sida est en train de résister de plus en plus aux médicaments actuels, et les cocktails trithérapeutiques qui hier encore sauvaient des vies pourraient bientôt devenir inefficaces. **Près de 80% des patients américains traités seraient porteurs de tels virus résistants**, qui se sont développés à une vitesse qui n'avait pas été imaginée. Il est facile de faire le rapprochement avec

les résistances aux antibiotiques. Dès le début et dans ces deux situations, des cas de résistance ont été décrits. Mais plusieurs décennies avaient été nécessaires avant que la résistance bactérienne ne devienne un vrai problème. **Le virus du sida a lui acquis une résistance significative en quelques années**. Et si on peut blâmer une bonne partie de la résistance bactérienne sur la surprescription des antibiotiques et leur usage à mauvais escient, aucune erreur manifeste n'a pourtant été commise avec les antiviraux si ce n'est lors des premières prescriptions. Que faut-il penser ? Les virus sont peut-être plus coriaces que les bactéries. **Il ne faut pas se lasser d'insister sur l'importance de la compliance** du patient et de l'expérience du médecin

► nelfinavir et statines

Parmi les nombreux effets secondaires des inhibiteurs de protéase la **faculté d'accroître les niveaux de lipides dans le sang** n'est pas le plus anodin. L'augmentation des taux lipidiques, c'est à dire des substances grasses incluant le cholestérol et les triglycérides, **accroît le risque de maladie coronarienne**.

Pour réduire le risque de cette complication, les médecins encouragent souvent leurs patients à **faire de l'exercice, à arrêter de fumer et à apporter quelques modifications à leur alimentation**. Si ces mesures s'avèrent inefficaces, les médecins peuvent prescrire des **médicaments conçus pour abaisser les taux de lipides**. Ces médicaments s'appellent couramment des " **statines** ".

Puisque les statines et les inhibiteurs de protéase sont métabolisés par les mêmes enzymes de l'intestin et du foie, il y a **risque d'interaction entre les agents de ces deux catégories**. Plus précisément, les inhibiteurs de protéase ont le **potentiel d'accroître ou d'abaisser les concentrations sanguines** des statines, et vice versa. Cette interaction provoque alors de nouveaux effets secondaires ou aggrave des effets secondaires existants. De plus, l'efficacité des inhibiteurs de protéase pourrait se trouver réduite en raison de cette interaction. Des chercheurs américains ont mené un essai pour **étudier ces interactions. 32 sujets séronégatifs** (16 hommes, 16 femmes) en bonne santé ont absorbé une des statines suivantes sur une période d'un mois : atorvastatine 10 mg par jour et simvastatine 20 mg par jour. 15 jours après la première prise a été rajouté du nelfinavir à raison de 1 250 mg par jour pendant 14 jours. Tous les médicaments devaient se prendre avec des aliments. Les interactions entre le nelfinavir et les statines ont été clairement mises en évidence. Si **le taux sanguin du nelfinavir n'a pas été affecté** par l'usage des statines, l'inverse s'est produit. Pour l'atorvastatine, le nelfinavir en a presque **doublé la**

quantité absorbée. Quant au simvastatine, les taux sanguins ont révélés un niveau **six fois plus élevé** que lorsqu'il se prend seul. **Les concentrations sanguines des médicaments n'ont pas différé entre les femmes et les hommes.**

En cas de surdoses, les statines peuvent provoquer des effets secondaires allant de la fatigue à une forme grave de dommages musculaires. Pour réduire ce risque, Roche, producteur de ces statines recommande que **la simvastatine ne soit pas utilisée par les personnes suivant une thérapie comportant du nelfinavir.** Mais en cas de prescription conjointe la prudence impose la dose minimale, soit 10 mg par jour.

► traitement intermittent structuré

Les traitements antirétroviraux fortement actifs (HAART) ont apporté des bénéfices importants à beaucoup de malades, **réduisant considérablement la morbidité et la mortalité liées au VIH, limités cependant par des toxicités significatives à court et long terme**, des dosages compliqués associés à des problèmes d'adhésion au traitement et par le développement de résistance aux médicaments.

L'Institut National d'Allergie et des Maladies Infectieuses (NIAID) des Etats – Unis vient de publier une **étude pilote sur la faisabilité d'une prise de traitement cyclique** : cette approche est appelée "traitement intermittent structuré." L'étude a porté sur 10 patients qui ont suivi des cycles répétés : **sept jour de traitement avec des combinaisons puissantes de médicaments, suivis par sept jours d'interruption.** Au moment de l'inclusion tous les patients recevaient un HAART, avaient une charge virale inférieurs à 500 copies/ml sur plus de six mois et en dessous de 50 copies/ml au moment de l'inscription, et tous avaient au moins 300 CD4. Les patients ont reçu un régime comprenant de quatre drogues : **Zérit, Epivir, Crixivan et Norvir, administrés deux fois par jour.** Le programme alternait sept jours de traitements, suivis par sept jours d'interruption. Ce cycle avec-sans a été répété 16 à 34 fois - c'est-à-dire pour **32 à 68 semaines.** Les résultats montrent qu'il n'y a **pas d'augmentation significative de charge virale, que le nombre de CD4 est stable et aucune preuve n'a suggéré le développement de résistance aux médicaments.** Par ailleurs on note aussi une diminution importante des niveaux de cholestérol (-22%) et de triglycéride (-51%) après 24 semaines.

Malgré ces résultats encourageants, des études cliniques randomisées et contrôlées sont nécessaires pour prouver les bénéfices de cette approche. Il est évident que **des interruptions, mêmes programmées, doivent être suivies de près par votre médecin.**

► 3ème journée trt-5

La prochaine journée de réflexion du TRT-5 portera sur **l'échec thérapeutique et se tiendra le vendredi 29 mars.** L'objectif principal de ce colloque est de contribuer à lever les pesanteurs relatives à la prise en charge des patients en échec thérapeutique, en diffusant l'information la plus récente sur des stratégies thérapeutiques innovantes et en mettant en présence les principaux acteurs susceptibles de faire évoluer les cadres légaux.

Les objectifs de cette journée sont multiples :

- s'entendre sur une **définition de l'échec**, de l'impasse et de l'échappement thérapeutiques et en dresser un bilan épidémiologique,
- faire le **bilan des options de prise en charge** pour les personnes en échec et dégager des perspectives pour de nouvelles stratégies thérapeutiques (gigathérapies, wash out, nouvelles molécules, stratégies d'attente),
- dresser le **bilan des initiatives permettant d'accélérer l'accès aux nouvelles molécules** et des perspectives pour faciliter cet accès.

Cette journée mettra l'accent sur une dimension préoccupante de l'infection à VIH et pointera les insuffisances des réponses médicales et légales aux besoins des personnes en échappement thérapeutique. Point d'orgue de la campagne menée par le TRT-5 sur cette problématique depuis maintenant 3 ans, cette journée coïncidera avec le dixième anniversaire du groupe associatif, créé en 1992.

► cycle menstruel et vih

Selon une récente étude, **le cycle menstruel n'aurait pas d'influence sur la charge virale du VIH.** Les chercheurs ont mesuré le nombre de copies ARN du VIH-1 présent dans les sécrétions cervico-vaginales de **25 femmes séropositives.** **Pendant 33 cycles,** ces sécrétions ont été recueillies par lavage au 7ème, 14ème et 21ème jour après le début des règles. Aucun changement important n'a été noté. **La charge virale présente dans les sécrétions cervico-vaginales n'est pas corrélée au taux d'oestradiol et de progestérone.** Ces résultats suggèrent que les changements hormonaux liés au cycle menstruels n'ont pas d'effets significatifs sur le niveau de charge virale présente dans les sécrétions cervico-vaginales.

► répi toulousaine

Le mercredi 6 mars, de 19h à 22h Act Up Toulouse vous invite à leur **6e Réunion Publique d'Information** sur le thème : **Femmes et VIH, les oubliées de la recherche.** En 2001, le nombre de femmes contaminées dans le monde est supérieur à celui des hommes. **La place des femmes dans cette pandémie commence à peine à être l'objet de colloques et de conférences,** mais pour le moment les informations restent peu accessibles. Beaucoup de questions restent sans réponse : y-a-t-il des spécificités féminines sur le plan immunologique et virologique ? Les

posologies sont-elles adaptées ? Qu'en est-il des effets indésirables ? Sont-ils plus graves chez les femmes ? Quelles conséquences peuvent avoir le VIH et les traitements sur la physiologie féminine (cycle hormonal, ménopause, cancer du col de l'utérus, ostéoporose...) ? Assistance Médicale à la Procréation et toxicité des traitements ; y-a-t-il un risque pour le fœtus ?

Rendez-vous salle du Sénécha, 17 rue de Rémusat, à Toulouse. Act Up Toulouse : 10 bis rue du Colonel Driant, 31400 Toulouse – Tel : 05 61 14 18 56

► mail

Des questions ? Des remarques ? Des critiques ? Protocoles a une adresse mail qui lui est propre. Vous pouvez donc nous écrire à protocoles@actupp.org

► 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 7 et 21 février, 7 et 21 mars, 4 et 18 avril. Une permanence téléphonique est assurée tous les jeudi et vendredi de 14H à 18H, au 01.49.29.44.87. Prochaine RéPI le 3 avril le thème en sera sexualité et VIH.

► glossaire

La nouvelle version de Sida : un Glossaire – Edition novembre 2001 est **ENFIN** sortie.

Cet outil de vulgarisation s'adresse avant tout aux personnes infectées par le VIH et à leurs proches. En leur 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. Il nous a semblé **urgent et important d'élargir cette nouvelle édition du glossaire au domaine de la co-infection** (VIH et hépatites). Sida, un glossaire s'est donc enrichi des mots de l'actualité et aussi de ceux qui concernent le diagnostic et les médicaments des hépatites B, C et D. **Ce glossaire est diffusé gratuitement dans l'ensemble des structures accueillant des personnes séropositives.**

Il est également disponible sur demande à Act Up-Paris, avec une participation pour les frais de port de : 1 exemplaire : 3 timbres, 10 exemplaires : 10 timbres ou 5 €, 20 exemplaires : 6,40 €, 50 exemplaires : 9,30 €.

appellations

Les médicaments utilisés dans l'infection à VIH portent souvent plusieurs noms. Trois dénominations sont le plus souvent utilisées au cours du développement du produit, par les médecins, les malades ou encore les médias : l'abréviation de la formule chimique (ex : AZT), la dénomination commune internationale (ex : zidovudine) et le nom commercial (ex : Rétrovir®) qui peut varier d'un pays à l'autre. Dans « protocoles », nous avons choisi le nom le plus couramment utilisé. Pour vous repérer, voici les équivalences pour chacun des antirétroviraux.

Type d'antirétroviral	Abréviation de la formule chimique	Dénomination Commune Internationale	Nom commercial
inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse	AZT	zidovudine	RETROVIR®
	ddl	didanosine	VIDEX®
	ddC	zalcitabine	HIVID®
	d4T	stavudine	ZERIT®
	3TC	lamivudine	EPIVIR®
	1592	abacavir	ZIAGEN®
inhibiteurs de la protéase		saquinavir	INVIRASE®
		ritonavir	NORVIR®
		indinavir	CRIXIVAN®
		nelfinavir	VIRACEPT®
	141 W 94	amprenavir	AGENERASE®
inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse		névirapine	VIRAMUNE®
		delavirdine	RESCRIPTOR®
	DMP 266	efavirenz	SUSTIVA®
	MKC 442	[pas encore]	[pas encore]

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. Zérit 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.

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, ddl, 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®, CRIXIVAN®, 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.

