

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.

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

A Paris, elles ont lieu tous les deux mois depuis deux ans et abordent autant les maladies opportunistes que les traitements antirétroviraux, la nutrition, les essais cliniques, les comptes rendus des principales conférences scientifiques, les droits sociaux etc. Chaque RéPI donne lieu à la publication d'un dossier complet, 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.**

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
Médéric Pouyé
Fabrice Pilorge
Fabien Rouilly
Maryvonne Molina
Younes Mezziane
Stéphane Pasquay

Iconographie
Claire Vannier

Imprimerie
Autographe/Paris

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 44 75**, le jeudi de 14h00 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).

phases

► développement

Un essai clinique est une expérience contrôlée au cours de laquelle les volontaires se soumettent à un traitement pour voir s'il produit un effet (**efficacité**) et s'il est sans danger (**tolérance**), c'est la **phase I**. Ensuite viennent les essais permettant d'étudier l'**efficacité thérapeutique** et les **doses** optimales, c'est la **phase II**. Enfin la partie précédente l'AMM (Autorisation de Mise sur le Marché) correspond à des **essais comparatifs** pour évaluer au mieux les **effets secondaires**, c'est la **phase III**. Chacune de ces phases s'enchaînent les unes aux autres avant la que



le produit ne soit commercialisé. Mais l'ATU (Autorisation Temporaire d'Utilisation), permet aux malades d'avoir un accès précoce au médicament. Une ATU nominative est demandée par un clinicien pour un patient. L'ATU de cohorte est donnée à un groupe de patients qui répondent aux critères d'un protocole.

POST AMM

ans 110

étude multicentrique, non comparative, sans insu pour les traitements, évaluant l'activité, la tolérance et les interactions pharmacocinétiques de la pravastatine avec les inhibiteurs de protéase chez des sujets VIH, hypercholestérolémiques, traités par trithérapie antirétrovirale.

► à qui s'adresse cet essai ?

A 48 patients séropositifs, ayant un **taux de cholestérol élevé**, une **charge virale contrôlée** par une trithérapie avec antiprotéase depuis plus de 2 mois. Un **régime destiné à faire baisser le cholestérol** leur ayant été prescrit 3 mois auparavant, **sans succès**.

► commentaire

Seuls pourront participer des patients ayant suivi sans succès un régime alimentaire en vue de faire baisser le taux de cholestérol sanguin. Un traitement avec de la **pravastatine** (Elisor[®]) peut donc être proposé. Le métabolisme des antiprotéases est essentiellement hépatique comme celui des statines et des fibrates (médicaments utilisés pour réduire les lipides sanguins). Ces associations pourraient entraîner l'inefficacité d'une des antiprotéases avec apparition de résistances ainsi qu'un surdosage de la pravastatine avec effets secondaires tels que douleurs musculaires, crampes et augmentation des enzymes hépatiques (transaminases). La **lourdeur réelle de cet essai**, les risques qu'il engendre, notamment sur l'inefficacité des inhibiteurs de protéase, et le fait qu'il ait été défini par le CCPPRB comme étant sans bénéfice individuel direct, sont autant de raisons pour que les personnes y entrant soient **correctement indemnisées**.

► quel est l'objectif de l'essai ?

L'**objectif principal** est d'évaluer l'**activité de la pravastatine**, à la dose choisie, **sur l'hypercholestérolémie** ainsi que sur les fractions HDL et LDL et les triglycérides.

L'**objectif secondaire** est d'évaluer l'**effet de la pravastatine sur les concentrations** sériques de saquinavir, indinavir, lopinavir associés au ritonavir et du nelfinavir seul. On déterminera aussi la **tolérance de la pravastatine associée aux antiprotéases** chez les patients séropositifs.

qui contacter ?

► **investigateur principal**
D^r Elisabeth Aslangul,
Hôpital Pitié-Salpêtrière 75015 Paris

01 56 09 33 81

01 49 29 44 82

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

► quels sont les critères pour y entrer ?

Etre âgé de 18 à 50 ans, avec une **charge virale inférieure à 200 copies/ml**, sous la même trithérapie depuis 3 mois, ayant un **taux de LDL-cholestérol élevé** (taux défini selon les critères de l'AFSSaPS) n'ayant pas diminué après un **régime hypolipémiant de 3 mois** avant la prescription de la pravastatine. Ce régime fait également partie des recommandations de l'AFSSaPS. Une **surcharge pondérale trop importante est déconseillée**. Il est demandé une **faible consommation d'alcool, de caféine et de tabac** ainsi qu'une **activité sportive modérée**. Le bilan biologique ne doit **pas montrer d'anomalies hépatiques** (transaminases), **rénales** (créatine et urée) et **musculaires** (CPK). Une recherche de drogues sera faite dans les urines.

► quels sont les traitements proposés ?

Groupe A : nelfinavir (2500 mg/jour) en 2 prises, 8h et 20h.

Groupe B : saquinavir 1600 mg/jour et ritonavir (200 mg/jour) en 2 prises, 8h et 20h.

Groupe C : indinavir (800 mg/jour) et ritonavir (200 mg/jour) en 2 prises, 8h et 20h.

Groupe D : lopinavir (800 mg/jour et ritonavir (200 mg/jour) en 2 prises, 8h et 20h.

Pour les 4 groupes, la pravastatine (40 mg/jour) en une prise le matin au petit-déjeuner.

► quels sont les critères d'évaluation ?

Au 15^{ème} jour (J15) et à J60, sera pratiquée une **évaluation clinique et biologique et de la tolérance de la pravastatine** (dosage des CPK et des transaminases). Une **mesure du cholestérol total et des fractions HDL et LDL** ainsi que des triglycérides sera réalisée en même temps que les **dosages pharmacocinétiques**.

► comment se déroule l'essai ?

Les patients sont répartis en **4 groupes de 12** (suivant l'association d'inhibiteur de protéase), soit au total 48 patients. La **durée de l'étude** pour chaque patient est de **60 jours**, sans compter la période de présélection.

Deux études pharmacocinétiques sont prévues :

- Une étude pour recueillir les concentrations des inhibiteurs de protéase, à J0 et à J15, à l'aide de **5 prélèvements sanguins sur 8 heures**.

- Une étude pour recueillir les concentrations de pravastatine, à J15, à l'aide de **6 prélèvements sanguins sur 12 heures**.

Pour ce type d'étude, il est capital de **bien respecter les heures de prises des différents médicaments**.

Le nombre important des prélèvements sanguins représente une contrainte non négligeable pour les patients. En fonction des résultats de ces examens, puis d'un contrôle éventuel, les posologies pourront être modifiées. A la sortie de celui-ci, le clinicien décidera du traitement à poursuivre ou non en fonction des **résultats du bilan lipidique complet**.

interprim

[anrs 112]

Essai de phase II/III, multicentrique, randomisé, sans insu sur les traitements comparant trois stratégies thérapeutiques chez des sujets au stade aigu de la primo-infection par le VIH

► à qui s'adresse cet essai ?

Il s'adresse à des **personnes contaminées très récemment** (21 à 25 jours auparavant), dont l'antigène p24 ou la **charge virale sont positifs**, mais dont le test de **Western blot est encore négatif ou incomplet**, avec ou sans symptômes cliniques de primo-infection.

► commentaire

Cet essai fait suite à une étude préliminaire, ANRS 086 Primoféron (voir Protocoles 7) A, qui a montré que **l'addition au traitement anti-VIH de l'interféron alpha** au cours de la primo-infection **accélère le contrôle du virus et diminue sa multiplication** dans les semaines qui suivent l'interruption des traitements. Bien que les traitements précoces ne soient pas capables d'éliminer le virus, ils pourraient permettre de mieux contrôler la maladie pour les années à venir. Le choix de traiter ou de ne pas traiter au moment de la primo-infection est très difficile. Si la décision, après discussion avec le clinicien, est de traiter, **il vaut mieux le faire dans le cadre d'un essai thérapeutique**. Cette décision ne peut se prendre à la légère, il faut laisser quelques jours de réflexion au patient, ne rien imposer, si besoin il est important de **pouvoir faire intervenir un psychologue**.

► quel est l'objectif de cet essai ?

L'objectif principal est de **comparer la valeur de la charge virale** à S92 (92ème semaine) et à S96, chez des sujets traités dès le stade aigu de la primo-infection par le VIH, par **3 stratégies de traitement différentes**. Les objectifs secondaires sont de comparer entre les 3 bras, à quel moment et à quel niveau se situe **le rebond virologique en fonction des interruptions thérapeutiques**, le nombre et la fonction des CD4 circulants, la réponse immunitaire anti-VIH, la proportion de patients sans traitement entre S72 et S96, la tolérance clinique et biologique au traitement.

► quels sont les traitements proposés ?

Le traitement antirétroviral comportera au moins 3 antirétroviraux. Le choix des molécules est laissé à l'investigateur du centre.

Groupe I : Traitement antirétroviral en continu de S0 à S72, puis arrêt du traitement et surveillance jusqu'à S96.

Groupe II : Traitement antirétroviral de S0 à S36, suivi de 3 interruptions programmées du traitement de 4 semaines chacune, puis reprise thérapeutique pour 8

semaines après chaque interruption (S36 à S72), puis arrêt du traitement et surveillance jusqu'à S96.

Groupe III : Même schéma thérapeutique que le groupe II, mais ajout de PEG-Intron, à la posologie de 1 µg/kg/semaine par voie sous-cutanée une fois par semaine, au traitement antirétroviral pendant les 14 premières semaines, puis à la 2ème, 3ème, 4ème semaine après chaque interruption programmée (la 1ère injection de PEG-Intron ayant lieu à J14 de chaque interruption thérapeutique).

► quels sont les critères d'évaluation ?

Critère principal : moyenne des charges virales plasmatiques à S92 et à S96.

Critères secondaires : La cinétique de rebond virologique lors des interruptions thérapeutiques, l'évolution du nombre des CD4, de la réponse immunitaire anti-VIH, les fonctions CD4/CD8, la tolérance clinique et biologique au traitement (surtout lipoatrophies et anomalies métaboliques) et enfin connaître la proportion de patients autorisant la 1ère interruption thérapeutique programmée et la proportion de patients sans traitement de S72 à S96.

► comment se déroule cet essai ?

Cet essai, **sans insu sur les traitements**, devrait inclure **90 patients**, c'est à dire 30 patients en 3 groupes, pour une durée de 96 semaines. A la fin de l'essai, le clinicien en accord avec le patient décidera de la meilleure prise en charge. **Un suivi prolongé dans la cohorte Primo pourra être proposé**.

qui contacter ?

► **coordinateur clinique de l'essai**

Pr Dominique Emilie,

Hôpital Bécclère 92140 Clamart

01 45 37 43 45

01 49 29 44 82

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

azi 30004

[glaxosmithkline]

Essai randomisé, en ouvert, multicentrique, de phase IIIb/IV, évaluant l'efficacité et la tolérance, d'une quadrithérapie antirétrovirale, Trizivir plus Sustiva, chez 3 groupes de patients infectés par le VIH 1.

► à qui s'adresse cet essai ?

A des patients âgés de plus de 18 ans, n'ayant jamais été traités auparavant, **naïfs**, et ayant une **charge virale supérieure à 100.000 copies/ml** et/ou des **CD4 inférieurs à 200/mm³**. Cet essai recrutera 334 malades dont **80 en France**. Il est réalisé dans **20 centres en France** dont 7 en Ile de France.

► commentaire

C'est un essai de l'industrie pharmaceutique. L'idée est d'évaluer, en première intention, l'efficacité virologique d'une combinaison d'antirétroviraux ne comprenant pas d'antiprotéase. **En tapant tôt et fort, cela permettra peut être ensuite «d'alléger»** à une trithérapie de Trizivir. Le but initial recherché est intéressant, il permet en effet d'initier un traitement avec **peu de comprimés** (en terme d'observance cela peut se révéler utile), et d'éviter de prendre des antiprotéases quand on a une charge virale élevée. Mais le laboratoire encore une fois (voir Protocoles 23) ne profite pas d'un essai qui va se dérouler sur 72 semaines pour évaluer les effets secondaires au-delà d'un **questionnaire alibi** que les malades doivent remplir et de quelques prélèvements qui mesurent le taux de cholestérol, etc. Nous regrettons que le laboratoire ne se donne pas les moyens d'en faire un essai qui évalue les effets secondaires tels que les troubles de la répartition des graisses (liés à l'efavirenz) ou les troubles du système nerveux central par exemple. Par ailleurs, il est délicat de le conseiller à un ami, car **commencer un traitement par une quadrithérapie comprenant de l'efavirenz n'est pas une chose facile**. Il y a des formules, éprouvées, qui sont moins contraignantes en termes d'effets secondaires. Il est suffisamment difficile de commencer un traitement, sans en rajouter sur les effets psychologiques. Car en plus l'effet dépressif de l'efavirenz est une fois de plus occulté : **aucune référence à un recours psy**.

Cet essai a commencé à recruter et il est intolérable et non éthique qu'on le propose à des malades qui viennent juste d'apprendre leur séropositivité. **Cette période trop déstabilisante et perturbante pour permettre de donner un consentement éclairé, mériterait un**

qui contacter?

► investigateur principal

D^R Jacques Reynes,
Hôpital de Chauliac 34000 Montpellier

04 67 33 72 20

01 49 29 44 82

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

entourage plus attentif de la part de l'équipe.

Pourtant cela continue à se produire à la Pitié Salpêtrière, notamment où l'on a proposé l'essai à quelqu'un qui ne connaissait sa séropositivité que depuis deux semaines.

► quel est l'objectif de l'essai ?

L'objectif principal est d'**évaluer l'efficacité virologique**, en terme de diminution de la charge virale dans le sang, de l'association de quatre antirétroviraux, ainsi que la durée optimale d'une quadrithérapie, avant d'alléger à une trithérapie.

► quels sont les traitements proposés ?

Vous recevrez 2 médicaments **Trizivir** (en 1 comprimé 2 fois par jour) + **Sustiva** (3 gélules 1 fois par jour) pendant 24 semaines (six mois), puis, si la réduction de la multiplication du virus dans le sang est suffisamment importante, il vous sera attribué aléatoirement les médicaments d'un des trois groupes de traitement suivant :

1^{er} Groupe de traitement : vous prendrez le même traitement jusqu'à la fin de l'essai, soit pendant encore 48 semaines (72 en tout) : Trizivir + Sustiva (5 comprimés par jour).

2^{ème} Groupe de traitement : votre traitement sera alléger pendant les 48 semaines suivantes : Trizivir (2 comprimés par jour).

3^{ème} Groupe de traitement : votre traitement sera le même pendant 24 semaines encore : Trizivir + Sustiva (soit 5 comprimés par jour), puis il sera allégé pendant les 24 dernières semaines : Trizivir (2 comprimés par jour).

- Le Trizivir est une trithérapie à base de trois analogues nucléosidiques (AZT+3TC+Abacavir) en un seul comprimé. Il est produit par Glaxo-SmithKline. Le Sustiva (efavirenz) est un antiviral de la classe des non nucléosidiques. Produit par Bristol-Myers Squibb Pharma.

► quels sont les critères d'évaluation ?

Critère principal : mesure de la charge virale,

Critères secondaires : pourcentage de CD4, événements cliniques liés aux traitements, questionnaire de satisfaction.

► comment se déroule l'essai ?

- Visite de pré-inclusion trois semaines avant le début du traitement, avec prélèvement de sang (NFS, taux de CD4, charge virale, etc.).

- Visite de l'inclusion avec prélèvement de sang, mêmes examens qu'à la pré-inclusion avec un dépistage des virus de l'hépatite B et/ou C.

- 7 Visites de suivi auront lieu, avec prise de sang . A S6 vous devrez répondre à un questionnaire de satisfaction . A S24, si la charge virale est supérieure ou égale à 50 copies/ml vous ne pourrez pas poursuivre l'essai.

- Les visites suivantes se font à S36, S48, S60 et S72, avec prélèvement de sang.

Lors de la visite d'inclusion, et à S24, S48 et S72, le prélèvement de sang se fait à jeûn pour évaluer le taux de cholestérol, de glucose, de triglycérides et de lactates dans le sang. L'essai a commencé à recruter en novembre 2001, une cinquantaine de patients ont déjà été recrutés en France. La fin des inclusions est prévue pour juillet 2002. Les premiers résultats seront disponibles à partir d'octobre 2003.

gs-01-931

[gilead sciences]

Etude de phase I, sur 3 groupes parallèles, destinée à évaluer le profil pharmacocinétique de ténofovir DF, à dose unique, chez des sujets à fonction hépatique normale ou atteints d'un degré variable d'insuffisance hépatique.

► à qui s'adresse cet essai ?

Il s'adresse à 24 personnes de 18 à 70 ans ayant des fonctions hépatiques anormales. Un groupe contrôle sera constitué de personnes n'ayant pas d'atteintes hépatiques. Les femmes devront présenter un test de grossesse négatif.

► commentaire

C'est une étude de phase I qui dure 48 heures. Il s'agit d'une étude qui vérifiera l'effet et la tolérance du ténofovir en lien avec une affection hépatique. Le groupe contrôle est constitué afin d'en comparer les effets. La pose d'un cathéter n'est pas un acte léger mais il permet d'éviter d'être piqué.

► quel est l'objectif de cet essai ?

- L'objectif principal est d'évaluer les propriétés pharmacocinétiques de ténofovir DF après l'administration d'une dose unique de 300mg.

- Les objectifs secondaires sont d'identifier un guide de posologie pour les sujets atteints d'insuffisance hépatique.

► quels sont les critères pour y entrer ?

Les sujets ayant une insuffisance hépatique sont stratifiés selon le système de classification de Child-Pugh-Turcotte (CPT).

Les sujets de l'étude seront atteints d'insuffisance hépatique modérée à sévère due à une cirrhose hépatique non induite par hépatite B.

Le groupe contrôle est constitué de volontaires sains à fonction hépatique normale.

► quels sont les traitements proposés ?

Dans les trois groupes, les patients recevront une dose unique de 300 mg de ténofovir DF en comprimé oral. Les paramètres pharmacocinétiques seront évalués dans le sérum et l'urine sur une période de 48 heures chez tous les sujets.

► quels sont les critères d'évaluation ?

La tolérance sera évaluée sur les données de l'examen

physique, sur les résultats des examens de laboratoires (sang et urine) effectués à l'entrée et à différents moments du protocole, et sur le recueil des événements indésirables au cours de l'étude.

Les paramètres pharmacocinétiques seront résumés par groupe en utilisant des statistiques descriptives. La relation entre la demie-vie du ténofovir et la valeur estimée de la fonction hépatique sera examinée

gs-01-931

7

qui contacter ?

► coordinateur clinique de l'essai
Liliane Zaguri,

Gilead Sciences 75009 Paris

01 42 68 34 55

01 49 29 44 82

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

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® (ddl/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 lipotrophies (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, ethynil-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, ethynil-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, ethynil 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.

entre pédiatrie et profits

Lorsqu'un industriel dépose un brevet pour protéger une invention il obtient en échange de son accessibilité au public, un brevet qui le protège pendant 20 ans, période pendant laquelle il bénéficie d'un droit exclusif d'exploitation : personne ne peut le copier. Les 20 ans commencent à la date de dépôt de l'invention.

► compatible santé

Cette règle générale s'applique également aux médicaments. Pendant le temps de validité du brevet, **aucune copie du médicament ne peut être commercialisée** sauf au risque d'être poursuivi pour contrefaçon.

Le générique est la copie d'un médicament déjà existant dont le brevet est arrivé à expiration. Il **doit être bioéquivalent au médicament d'origine**, et suit les mêmes procédures de fabrication. Il est sensé être bien meilleur marché que le médicament d'origine, mais ce n'est pas toujours le cas.

► un bon compte

Le médicament bénéficie par ailleurs de **mesures de protection complémentaires**. Les industriels du médicament ont fait valoir que la **durée du développement du médicament avant sa commercialisation pouvait être longue**, plus longue que celle des biens de consommation, réduisant d'autant la durée d'exclusivité. S'estimant lésés par rapport aux autres industries, ils ont obtenu en 1992 une **prolongation** de la durée des brevets

grâce au **Certificat Complémentaire de Protection (CCP)**. Ce CCP tient compte de la date à laquelle l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) a été délivrée. Le calcul est relativement simple, la durée du brevet en vigueur est prolongée de la durée de développement depuis le dépôt du brevet jusqu'à l'obtention de l'AMM moins 5 années. Prenons un exemple : le laboratoire X dépose un brevet pour une molécule Y en 1980, il obtient l'AMM en 1988, grâce au CCP son brevet court donc jusqu'en 2003 **[1980 + 20 = 2000 + (8 - 5) = 2003]**.

Le CCP a été établi dans l'optique de réparer une apparente disparité entre le médicament et les autres biens de consommation qui ne nécessitent pas un si long temps de développement et sont mis plus rapidement sur le marché. Et **les médicaments ne peuvent pas être considérés comme des biens de consommation ordinaires car ils répondent d'abord à un besoin de santé publique.**

► autres failles

A côté de ce CCP **d'autres possibilités sont exploitées par l'industrie pharmaceutique pour prolonger la durée des brevets**. Des aspects du médicament, autres que la molécule elle-même peuvent être brevetés : les formes cristallines, les galéniques, les combinaisons de médicaments, les nouvelles indications thérapeutiques, etc. Certains laboratoires tentent ainsi de prolonger leur brevet par des associations de molécules, mais **le font-ils vraiment dans un esprit d'amélioration ?** Ou est-ce pour breveter et bloquer l'association des deux ?

► et les enfants

2,7 millions d'enfants vivaient avec le VIH fin 2001 (soit près de 7% des séropositifs), 580.000 enfants sont morts du sida en 2001 (soit près de 20% des morts du sida), 800.000 enfants naissent contaminés chaque année (Chiffres : **Onusida**, décembre 2001).

Malgré ces chiffres, **très peu d'études sont menées chez les enfants** avec des médicaments qui leur soient adaptés et des études de dosages spécifiques. Ces doses sont le plus souvent extrapolées à partir des études menées chez l'adulte. **50% des médicaments utilisés chez l'enfant n'ont été développés et donc évalués que pour l'adulte**. Or l'enfant n'est pas un adulte miniature. Ainsi dans l'étude Penta7 la dose pédiatrique de nelfinavir préconisée et adaptée de la dose adulte a dû être augmentée au vu des résultats pharmacocinétiques, la dose pédiatrique correspond à **5 fois la dose équivalente pour l'adulte** à un poids équivalent.

► initiatives

Face au besoin urgent et important du développement des médicaments pédiatriques spécifiques, **la Commission Européenne propose toute une série de mesures qui pourraient favoriser leur développement**. Parmi celles-ci des mesures prolongeant la protection de la propriété industrielle avec deux cas de figure :

- Pour les médicaments qui ne sont plus protégés par un brevet, l'idée serait de leur octroyer un **nouveau type d'AMM** : « kid marketing autorisation », la protection ne s'appliquant qu'à la seule combinaison substance active / indication pédiatrique, c'est-à-dire que l'indication pour l'adulte ne sera pas protégée par le nouveau brevet de l'indication pédiatrique. Cette mesure peut permettre aux entreprises qui ne sont pas à l'origine de la molécule de **développer la forme pédiatrique spécifique**. L'avantage est clair, mais ne concernera que les molécules **les plus anciennes et les moins innovantes**.

- Pour les médicaments dont la propriété est toujours protégée, il serait proposé de **prolonger le brevet pour l'ensemble de la gamme**, c'est-à-dire que la nouvelle protection s'appliquera aussi à l'indication chez l'adulte. Même si cette solution concerne des **traitements récents**, comme les antirétroviraux, on entrevoit vite les conséquences pour l'accès aux soins dans les pays en dehors de la zone européenne et USA. Cette prolongation du brevet en contrepartie de la réalisation d'études pédiatriques **retardera d'autant l'accès aux nouvelles molécules dans les autres pays du monde** où est concentrée 90% de l'épidémie de sida.

► réactions

Dans le cadre de la consultation de la Commission Européenne, une réunion s'est tenue avec la Direction Générale de la Santé, le 2 avril dernier, **réunissant plusieurs associations de domaines différents** (maladies rares, cancer, sida, sclérose, etc.). Le **TRT-5** y représentait les associations de lutte contre le sida. Cette nouvelle approche pour tenter de prolonger la durée des brevets dans un cadre pédiatrique engendre des **réactions contradictoires**.

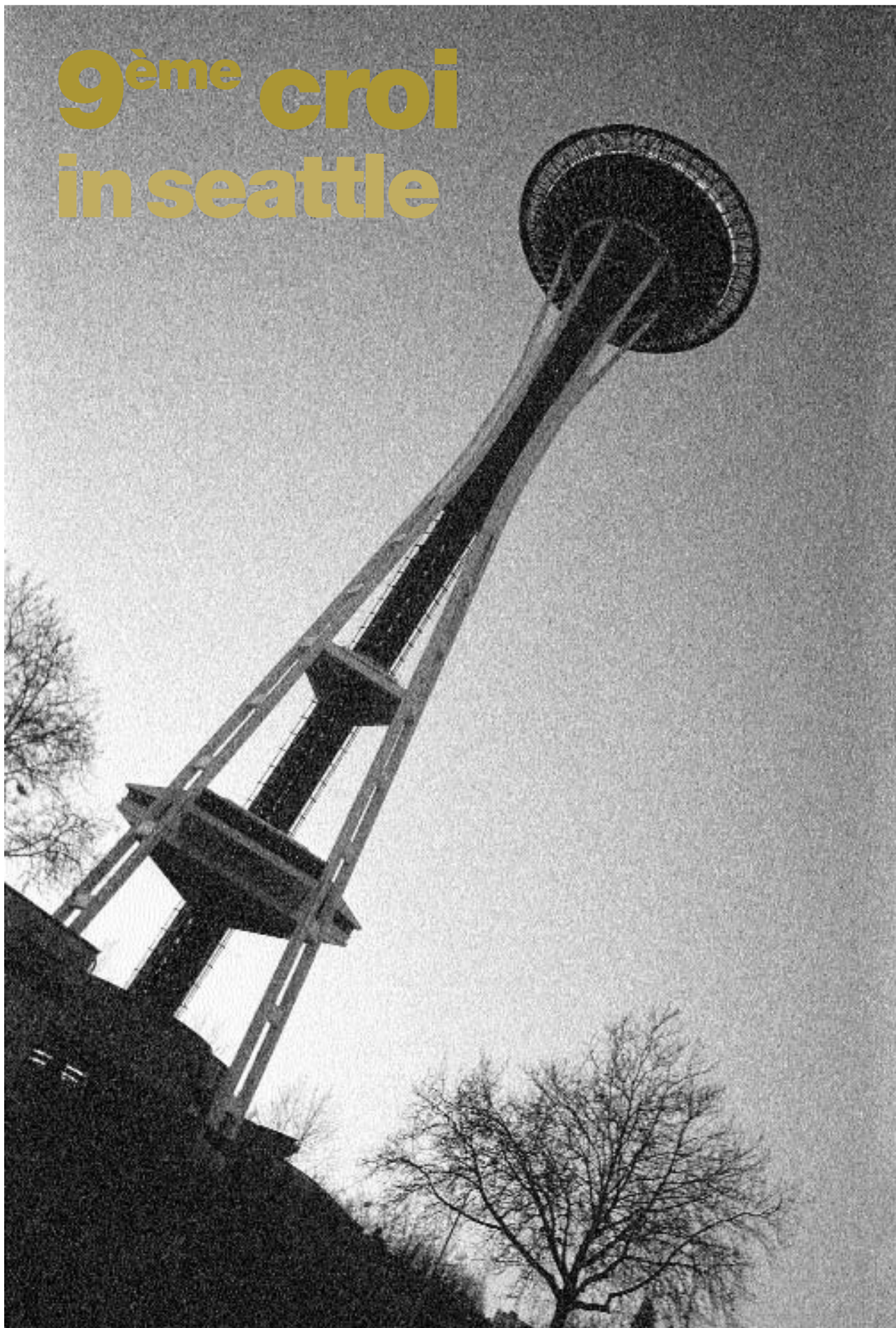
On connaît que les mesures d'incitation adoptées en 1997 aux Etats-Unis, **soufflées par les firmes pharmaceutiques**, telle que la prolongation de 6 mois du brevet, ont déjà abouti à la **réalisation de 400 études et à la modification d'une vingtaine de médicaments en faveur des enfants**. Et on ne peut qu'approuver.

Mais qu'il faille ce genre de carottes économiques pour que les laboratoires se préoccupent de ce sujet, est abject. Tout comme il est odieux que l'AMM d'un nouveau traitement soit **accordée sans que l'industriel ne soit tenu de présenter des données pédiatriques**, alors que tout le monde sait que le médicament sera prescrit à des enfants. Enfin la France joue un jeu dangereux à vouloir proposer une extension de 6 à 12 mois des brevets, à faire reculer d'autant l'accès à des traitements génériques alors que 10.000 personnes meurent chaque jour.

► propositions

Avant de penser à améliorer les profits des laboratoires, nos représentants institutionnels devraient penser aux bénéfiques qu'en tireront les malades. Pourquoi n'ont-ils pas exigé des laboratoires la réalisation d'études pédiatriques simultanément au dépôt de dossier d'AMM ? Pourquoi n'incitent-ils pas aux montages d'études pédiatriques multicentriques, qui incluraient des enfants dans les pays en développement ? Les associations présentes à la réunion du 2 avril 2002 ont fait **ces propositions, mais il semblerait qu'elles n'aient pas été retenues**. Nos inquiétudes sur l'orientation que prend ce projet européen est alimenté par un autre projet, celui de la de DTCA (Direct To Consumer Advertising) qui **vise à libérer l'information et la publicité provenant des laboratoires et en direction des malades**.

9^{ème} croi in seattle



une conférence fondamentale ?

La neuvième conférence annuelle sur les rétrovirus qui s'est déroulée à Seattle (USA) du 24 au 28 février 2002 ne fut pas spécialement à marquer d'une pierre blanche. Il faut se souvenir que cette conférence, considérée par de nombreux spécialistes comme celle dont le niveau scientifique est certainement le plus élevé, est aussi un modèle de ce que la prétendue suprématie américaine sait organiser pour s'en persuader.

► clinique contre fondamentale

Plus que jamais peut-être, cette édition de la CROI a été **particulièrement consacrée à la recherche fondamentale**. Pour preuve, deux éléments : d'une part, l'absence remarquable de cliniciens célèbres, Antony Faucy en particulier, car jusque là, il était de tradition pour lui d'avoir " sa " session particulière. D'autre part, dans les rencontres faites au hasard des couloirs de la conférence, nombreux sont les chercheurs à nous avoir fait part de leur satisfaction alors que **les cliniciens se sont montrés plus réservés**. En fait, la tendance est à la recherche fondamentale.

En effet, après l'avènement des trithérapies en 1996, c'est à dire en fait depuis l'apparition des antiprotéases, et après les annonces fracassantes de théories de l'éradication du virus, les cliniciens ont commencé à freiner un peu leur triomphalisme et à renvoyer les chercheurs à leurs recherches car beaucoup de questions sont restées sans réponses : **l'éradication n'est plus au programme, l'usage de traitements au long cours est générateur d'effets secondaires** plutôt difficiles à endiguer, **les hypothèses d'immunothérapie ne se vérifient pas facilement**, les choses apparaissant plus compliquées que dans les modèles théoriques, l'immunité naturelle dirigée contre le virus n'est pas aussi évidente à retrouver. Fort de toutes ces interrogations, **la clinique se cantonne à affiner le modèle thérapeutique actuel et intègre**, quand c'est le cas, **les nouvelles molécules** tandis que la recherche essaie de comprendre les mécanismes encore obscurs du fonctionnement de l'infection virale afin de mieux réussir, qui la mise au point d'un vaccin efficace, qui la mise au point de médicaments actifs, moins toxiques et surtout moins générateurs de ces mutations virales qui peu à peu grignotent la panoplie de médicaments efficaces chez les malades.

Voilà ce qui a fait de cette édition de la conférence sur les rétrovirus 2002 un rassemblement particulièrement axé vers la recherche.

► hégémonie quand tu nous tiens

Cependant il faut aussi souligner **quelques facettes inhabituelles** de cette édition.

D'abord, **la présence d'un invité local**, certes, mais surprenant dans le milieu médical : **Bill Gates himself**. L'habitude était déjà prise de donner la parole en ouverture à un personnage hors milieu médical. La CROI 2002 a fait fort en invitant le magnat de l'informatique à venir **parler de sa fondation pour le sida** et à défendre la **participation financière des pays riches** pour le salut des pays en développement.

Ensuite, on a noté l'**absence de certains travaux d'origine européenne pourtant attendus**, tout particulièrement dans des sessions dont le sujet aurait pu en être utilement alimenté. Typiquement, l'essai GIGHAART de l'hôpital de la Pitié-Salpêtrière, qui fait autorité en matière de thérapies de sauvetage aurait du avoir une place de choix dans la session consacrée à ces problématiques. En fait, **pas même une présentation en poster n'a été acceptée par le comité scientifique**. Faut-il y voir un signe de protectionnisme américain ? C'est ce que certains européens n'ont pas manqué de souligner.

Enfin, une nouveauté, **une session consacrée aux pratiques cliniques des pays en développement** où se sont succédés des intervenants de terrain. On ne peut que souligner l'intérêt énorme de la communauté scientifique présente pour ces présentations. Seuls les américains ont majoritairement préféré la session parallèle sur la pathogénèse virale. Faut-il commenter cela ?

► quand monte le sud

Ce symposium sur les "**promesses et les défis des traitements antirétroviraux dans les pays en développement**" fut un grand moment de cette conférence. Il a permis à Elly Katabira de l'université Makerere de Kampala (Ouganda), Catherine Wilfert (Elisabeth Glaser Pediatric AIDS Foundation, USA) travaillant sur des programmes de transmission mère – enfant en Afrique, John Nkengasong clinicien en Côte d'Ivoire et Praphan Phanuphak de la croix rouge thaïlandaise de faire partager à leurs collègues les **conditions de dénuement presque invraisemblables dans lesquelles ils essaient de mettre en pratique les enseignements et les découvertes de l'opulente et nantie recherche clinique occidentale**. Le clinicien thaïlandais fut particulièrement activiste et conclut sa présentation sur un véritable **programme de 12 mesures d'urgence** très actuelles, fruit de son expérience quotidienne, allant de la nécessité d'une baisse drastique des prix que seule la concurrence des médicaments génériques peut créer à la nécessité de techniques et de matériel de laboratoire à moindre coût, aussi indispensables, dit-il, que les traitements.



► stratégies thérapeutiques

Plus traditionnel, la session de **discussion sur les pratiques cliniques** était, cette année organisée en **séance " de nuit "**. Le mardi soir (19h – 21h) a été l'occasion précisément pour les cliniciens de discuter et de faire le point sur les usages cliniques actuels. Les conclusions vont vers l'affirmation qu'il n'y a **pas d'augmentation visible du risque à initier un traitement tardivement tant que l'on ne franchit pas le seuil fatidique des 200 lymphocytes T CD4**. Même une charge virale élevée ne semble pas prédictive de la réussite d'un futur traitement. La décision de commencer un traitement doit donc être basée sur le compte de CD4 et, affirme R.E. Chaisson de Baltimore, sur la capacité des patients à accepter les contraintes d'un traitement potentiellement toxique.

B. Hirschel tente de faire le point sur les interruptions de traitement et conclut que les **principales attentes sont la réduction de la toxicité et la diminution du coût** sans risque supplémentaire, ce qui, souligne-t-il, est à prendre en compte dans les pays où l'accès aux traitements est difficile pour des raisons économiques. Il souligne par ailleurs l'intérêt démontré par plusieurs études de l'arrêt de traitement chez les personnes en échappement avant de redémarrer une thérapie dite de sauvetage et de citer GIGHAART.

J.S. Curier (Los Angeles) tente de faire le point sur une question particulièrement épineuse, celle du **traitement des femmes séropositives lorsqu'elles sont enceintes** et conclut surtout à une trop grande absence de données et donc à un large besoin d'études dans ce domaine.

Enfin, D. Back (Liverpool) réaffirme que **les dosages plasmatiques sont, malgré toutes les critiques, un outil utile pour limiter la toxicité des antirétroviraux**.

► nouvelles molécules

Parmi les **classes de médicaments déjà connues** :

- **Le TMC 125**, présenté récemment à Athènes (Conférence européenne sur les traitements, oct-2001) est un **NNRTI** (analogue non-nucléosidique de la transcriptase inverse) nouveau mis au point par une petite firme belge : Tibotec-Virco. Les essais présentés sont des phases préliminaires destinées tant à connaître l'efficacité du produit qu'à déterminer la tolérance. La prise de traitement est très courte, une semaine, et a permis de montrer une efficacité tout à fait remarquable dans différents schémas de traitement et chez des personnes aux contextes de la maladie variés.

- **Le DPC 083-203** est aussi un **NNRTI** nouveau de BMS. Les résultats des essais de phase II proposés à des personnes en échappement d'un traitement comprenant un autre NNRTI ou en traitement de première intention montre dans les deux cas des résultats encourageants tant sur le plan virologique que de la tolérance du produit. Ces essais avaient aussi pour objet de déterminer les doses optimales de produit.

Les nouveautés :

- **SCH-C** est une molécule capable de se fixer sur les récepteurs aux chimiokines CCR5 que le VIH utilise comme co-récepteur pour entrer dans la cellule hôte. En

utilisant ce produit, on empêche le virus de pénétrer car il ne trouve plus de ces co-récepteurs disponibles à la surface des cellules. Or ce mécanisme est incontournable.

Le virus est donc ainsi bloqué à l'extérieur où il ne peut survivre ni surtout se reproduire. Le Dr Mark-Laughlin de Shering-Plough a présenté les résultats du premier essai clinique de ce produit. Il s'agit bien sûr dans ce cas de tests qui s'effectuent sur un tout petit nombre de personnes, une durée très courte (une semaine) et tant sur des personnes saines que sur des malades afin de déterminer que le produit n'a pas de caractère délétère. Cet essai a permis de démontrer l'intérêt de ce traitement et a été bien toléré jusque là.

- **AMD-3100**. Les choses ne sont jamais aussi simples avec le VIH et évidemment certaines souches virales n'utilisent pas le co-récepteur CCR5 mais un autre, nommé CXCR4. Aussi échappent-ils au traitement précédent. C'est pourquoi une équipe multinationale de chercheurs a-t-elle mis au point et testé **cette molécule, antagoniste des récepteurs CXCR4**. Il s'agit là aussi d'un petit essai auquel ont participé 40 personnes et qui a permis de démontrer l'intérêt de la méthode. Pas mal de travail encore en perspective pour arriver à une pilule en pharmacie, mais il s'agit là vraiment de techniques totalement nouvelles.

- **S-1360** est, lui, un inhibiteur d'intégrase. Il s'agit aussi d'une piste non explorée jusque là. **L'intégrase est la protéine du virus qui lui permet d'intégrer son patrimoine génétique dans celui de la cellule hôte**. La présentation faite par T. Fujiwara du laboratoire Shionogi permet de constater que le Japon se met aussi dans la course aux antiviraux. Ils se sont tout de même associés au géant Glaxo pour la distribution du produit. Ces essais préliminaires ont permis de démontrer l'efficacité du produit in vitro et concluent la partie pré-clinique, donnant maintenant l'accès de cette nouvelle technique aux malades pour les essais cliniques.

► autres pistes

La compréhension des mécanismes de résistance du virus aux médicaments est un des éléments permettant de **mettre au point des médicaments plus performants**. C'est ce qu'ont bien montré J. Mellors (Univ de Pittsburgh) et S. Tuske à travers des exposés d'une remarquable précision. A l'aide de modélisation moléculaire, il est ainsi possible de mieux comprendre et expliquer comment les mutations du virus peuvent produire une défense contre les médicaments. A partir de là, avec l'exemple du Tenofovir DF, on comprend ce qui fait un médicament de la nouvelle génération qui est capable de **rester actif contre sa cible malgré des mutations virales**.

D. Kabat (Univ de Portland) nous a présenté les résultats des travaux de son équipe qui s'est intéressé à **une protéine du virus** bien mystérieuse jusque là. **VIF (Viral Infectivity Factor)** est en effet une arme redoutable du virus **capable de désactiver les mécanismes antiviraux de nos cellules censés nous protéger** justement contre les infections virales. En mettant à jour ce genre de mécanismes, la recherche lève un peu plus du voile sur les étonnants dispositifs que possède le VIH pour piéger les cellules hôtes et qui ont laissé perplexes

plus d'un clinicien depuis la découverte du virus. C'est aussi grâce à cette connaissance qu'on pourra mettre à jour de nouveaux moyens de combattre l'infection plus efficaces car plus précis.

► effets handicapants

Le célèbre clinicien australien Andrew Carr a tenté d'établir une définition de la lipodystrophie. En rassemblant les données de 1081 personnes sur 32 sites d'Europe, des Etats Unis et d'Australie il a établi le **profil précis des signes cliniques de la lipodystrophie**. Ce modèle, qui permet de diagnostiquer le syndrome de lipodystrophie lié à l'infection à VIH est simple et objectif. **Il s'obtient par l'analyse d'images DEXA ainsi que de divers paramètres sanguins**, cholestérol et enzymes du foie. Ce type de diagnostic pourrait permettre de dépister plus précocement l'apparition de lipodystrophies liées à l'infection et à ses traitements et donc de prendre des mesures sans attendre. On peut regretter qu'une fois de plus, **l'amalgame des troubles de la répartition des graisses soit total** ; les mécanismes de l'atrophie et de l'hypertrophie sont pourtant bien différents.

Dans la recherche des médicaments responsables des effets secondaires, la palme appartient vraisemblablement à la d4T. Elle est mise en cause notamment par une étude californienne sur l'apparition d'hyperlactatémies qui conclut que plus on utilise d'INTI (analogue nucléosidique de la transcription inverse) plus on voit apparaître ce type d'effet secondaire et **les associations incluant la d4T sont environ 10 fois plus néfastes que les autres**. Par ailleurs, d'autres présentations ou commentaires de cliniciens font état de la responsabilité accrue de ce médicament dans l'apparition de troubles bien que son activité antivirale soit reconnue.

► réservoirs

Encore un thème qui devient récurrent dans les conférences scientifiques sur le VIH. En effet, si avec les HAART (traitement antirétroviral hautement actif) on est arrivé à une réduction de la réplication virale suffisante pour contrôler la maladie, la situation reste bloquée parce que **des cellules infectées persistent. Elles constituent un réservoir prêt à s'étendre en cas d'arrêt du traitement ou d'échappement du virus à la pression des médicaments**. C'est pourquoi l'étude permettant de comprendre en quoi consistent ces réservoirs et de découvrir la manière de les atteindre, voir de les détruire devient primordiale. Dans les conclusions des nombreux travaux présentés à Seattle sur ce thème, on peut relever que :

- **la réplication virale se poursuit dans les cellules macrophages de la muqueuse intestinale qui sert de réservoir**. Cette étude (Univ. of Washington, Seattle) permet de comprendre que le risque de transmission, chez les homosexuels notamment, est réel et même l'usage de traitements n'est pas suffisant pour supprimer cette réplication.

- **La pénétration des antiviraux dans certains organes étant inégale**, on sait depuis pas mal de temps que ceux-ci peuvent constituer des réserves de virus. Plusieurs équipes ont montré la réalité de ce phénomène mais surtout que l'évolution du virus dans ces com-

partiments peut se faire avec une relative indépendance et qu'il peut y subsister des souches résistantes. **La décroissance du virus y est beaucoup plus lente que dans le sang**, la persistance de niveaux détectables se prolongeant jusqu'à 9 mois à un an au delà de l'indélectabilité dans le sang. C'est le cas notamment pour le système nerveux et pour l'appareil génital tant masculin que féminin.

- **Le traitement précoce réduit l'importance de ces réservoirs mais pour autant ne change pas grand chose au cours de la maladie**. Tout au plus pourrait-on en attendre des bénéfices dans une hypothèse d'éradication.

► vaccins

Le Dr Emilio Emini (Centre de recherches vaccinales de Merck) propose un **nouveau vecteur de vaccination : un adénovirus**. Ce nouveau type de vaccin va être proposé à des volontaires sains ainsi que séropositifs après les résultats sur l'animal qui montrent un réel intérêt de ce nouveau vecteur. Notre égérie nationale de l'immunologie, Brigitte Autran, lors d'une séance plénière a, par ailleurs, fait le point sur les avancées de la recherche en immunologie, soulignant le fait maintenant largement consensuel que **les interruptions de traitement ne peuvent résolument pas provoquer de stimulation immunitaire spécifique** contre le VIH, essentiellement parce que **le virus détruit au moins aussi vite qu'il stimule les défenses**. Elle conclut donc que cette stimulation ne peut se faire efficacement que par l'usage d'un vaccin à usage thérapeutique et compte bien mettre à profit le nouveau vecteur pour poursuivre ses travaux.

► bon, mais

Il est clair que la CROI 2002 ne satisfait pas énormément nos attentes de résultats capables de faire évoluer rapidement le sort des personnes atteintes. Ce n'est pas étonnant de voir que les plus satisfaits parmi les français présents furent à compter dans les rangs des chercheurs. Néanmoins cette conférence a apporté sa contribution raisonnable à **l'avancée de la connaissance sur le virus** de l'immuno-défiscience humaine et sur **la manière de combattre l'infection**.

Pour les internautes anglophones désireux de creuser le sujet, **le site de la conférence est particulièrement riche et intéressant** ; il propose la plupart des sessions en diffusion sonore accompagnée des images diffusées par les conférenciers : **www.retroconference.org** Ce site propose par ailleurs les éditions précédentes de la CROI.





un lama peut en cacher un autre

L'épidémie du sida a sans doute eu pour seul effet bénéfique le changement des rapports médecin/malade. Cette maladie étant aussi peu connue des cliniciens, chercheurs et malades, nous nous sommes tous trouvés au même niveau de connaissances et de compétences pour lutter contre le virus. Les malades se sont regroupés, les associations se sont formées, et le niveau d'information s'est élevé des deux côtés, soignants et soignés. Ce n'était plus le médecin seul qui décidait de la stratégie à suivre mais elle se construisait dans un relatif dialogue et non dans une relation de subordination. L'arrivée des trithérapies, la prise en charge de plus en plus complexe ont changé la donne. Les médecins ont repris un peu de leur superbe et nous recevons à nouveau des témoignages de malades confrontés à des cas "d'inhumanisme" médical.

► florilèges

Chaque jour, nous prenons des traitements lourds, contraignants, chaque jour nous souffrons de leurs effets handicapants, chaque jour nous ne pouvons oublier. Et pourtant certains praticiens s'autorisent à dire qu'on "s'installe avec son traitement", d'autres que "ceux qui échappent sont ceux qui lèvent le pied sur la thérapeutique", ou mieux "que les thérapeutiques lourdes ne sont pas pour n'importe qui. C'est pour des gens motivés. Quand les gens ont envie de se battre et bien on y arrive" (propos tenus par une pointure lors de la journée du TRT-5 sur les échappements thérapeutiques). Ainsi l'attitude de certains médecins **varient d'une condescendance énervante à de l'indifférence inhumaine.**

Nos médecins oublient un peu vite le quotidien de la prise de traitements : neuropathies, lipodystrophies, ostéonécrose, nausées, diarrhées, céphalées, pancréatites, rashes, etc. **Le système français de pharmacovigilance prévoit que malades et médecins signalent les effets secondaires,** mêmes "légers", aux Centres Régionaux de Pharmacovigilance (CRPV) ou au laboratoire fabriquant du médicament. Or ce

système d'alerte est **inconnu de la plupart des malades, et les médecins l'oublie** tellement souvent que trop peu d'effets secondaires sont rapportés. C'est ce qui a poussé les associations à se battre pour faire reconnaître certains effets toxiques, car les **témoignages des malades n'étaient pas pris en compte et n'entraient bizarrement pas dans le circuit normal des CRPV.**

► réceptifs les médecins ?

Pour les médecins, les effets secondaires se classent par gravité relative, mais il est difficile pour les patients de relativiser. Notre vie est souvent bouleversée et doit être repensée en fonction des effets secondaires que nous subissons. La plupart des médecins confrontés à des cas difficiles se blindent, et **perdent ainsi la sensibilité qui leur permettrait d'écouter** les problèmes de leurs patients dont les conditions de vie sont difficiles pour certains. " Vous avez des effets secondaires ? C'est normal, vous savez, avec les traitements que vous prenez ".

Récemment, nous avons reçu un **témoignage écoeurant** d'un malade dénonçant l'attitude de son médecin. Clinicienne réputée, elle a refusé de lui établir un certificat médical nécessaire au renouvellement d'une carte d'invalidité, prétextant un état de santé " suffisant ". Ce patient est pourtant sous pentathérapie. Il a donc du changer de médecin pour obtenir un certificat qui a lui a permis d'enclencher le renouvellement de sa carte d'invalidité à 80% (station debout pénible). **Le rôle d'un médecin est d'établir un certificat médical réglementaire et non de se substituer à la COTOREP.**

Cette praticienne l'avait manifestement oublié. **Rétention du dossier médical, impatience** face aux questions posées pourtant essentielles pour la compréhension de sa maladie, **lacunes dans le relationnel**, etc. telles sont souvent les reproches exprimés par le biais de la ligne téléphonique, par les courriers reçus ou les témoignages de malades qui viennent nous rencontrer.

► quels réflexes ?

Actuellement **près de la moitié des personnes qui se découvrent séropositives sont déjà au stade sida**. Cette découverte tardive est généralement synonyme d'une mise sous traitement. Comme pour les personnes en primo infection à qui on propose de démarrer un essai «en frappant tôt et fort», c'est une période difficile, pleine de doutes où **la masse d'information à ingérer est énorme**. Mieux vaut alors tomber sur un médecin qui prendra le temps de parler avec vous et de vous expliquer. **Beaucoup de médecins de ville ne réagissent qu'au moment d'une infection opportuniste suffisamment typique**, mais il est déjà trop tard. Car une partie au moins de ces personnes dépistées tardivement a dû faire une primo infection

symptomatique plusieurs mois avant ce stade. De plus, une baisse importante du taux de CD4 occasionne souvent d'autres manifestations plus discrètes que les infections caractéristiques. **Tout cela devrait alerter nos soignants**. Bien sûr, les médecins ne peuvent pas tout savoir, tout tester. Trop souvent, les personnes ne consultent pas quand elles se sentent malades. Et on sait qu'une primo infection symptomatique peut se confondre avec une grippe. **Mais la question de la vigilance des médecins se pose comme celle de la formation continue** d'ailleurs.

► retour en arrière

Les premières années de l'épidémie ont vu se construire de **nouvelles dynamiques chez les soignants et les malades** : une plus grande solidarité des uns envers les autres, la volonté de partager son savoir scientifique et de construire à deux une stratégie efficace pour lutter contre le VIH. L'existence aujourd'hui de **traitements efficaces, mais aussi complexes** a pris le pas sur ce partage. Le médecin voudrait redevenir celui qui décide de ce qui va ou ne va pas, le patient n'ayant qu'à se taire et subir. **Nous ne voulons pas de cette répartition des rôles. Le médecin ne doit opposer son pouvoir à la vie de ses patients.**



coinfection

Il y a un an, nous avons publié un Protocoles Hors Série sur la coinfection. Il y a 15 jours, nous avons organisé une RéPI¹ sur la qualité de vie des personnes coinfectées. Entre ces dates les choses ont évoluées, mais pas assez vite. La conférence de consensus de 2002 sur le VHC a néanmoins développé la problématique d'une meilleure qualité de vie. C'est un début.

► conférence de consensus

C'est un peu l'équivalent du rapport Delfraissy. Il s'agit d'un groupe d'experts qui à partir des évolutions thérapeutiques, actualise la stratégie de prise en charge des personnes infectées par les hépatites en fournissant des recommandations afin d'assurer une meilleure prise en charge des personnes atteintes.

Cette année, **une ligne directrice** s'est détachée de cette conférence de consensus : **la qualité de vie**. Les difficultés liées aux traitements, **les problèmes que l'hépatite C suscite ont été reconnus** ; des voies sont proposées pour y remédier.

► coinfection vih/vhc

Les patients coinfectés peuvent être **traités pour leur hépatite C en priorité lorsque l'état immunitaire est bon** (plus de 350 CD4), parce que le VIH accélère et aggrave l'hépatite. En cas de traitement simultané anti-VIH/ anti-VHC, la conférence met en garde contre les **interactions dangereuses entre certains analogues nucléosidiques (d4T, ddl) et la ribavirine**. Compte tenu de l'évolution rapide de l'hépatite chez une personne coinfectée, un traitement peut être proposé, même en présence d'une hépatite minime.

► biopsie du foie

La ponction biopsie hépatique (PBH) est une **biopsie effectuée, en cas d'hépatite chronique**, pour connaître le stade d'évolution de la maladie et la nécessité ou non d'un traitement. **Elle reste l'examen de réfé-**

rence parce qu'elle permet de connaître l'état du foie et la vitesse de progression de la maladie. Mais des **marqueurs sérologiques sont en cours de validation** ; ils pourraient s'y substituer. Mais il peut être bénéfique de commencer un traitement, quel que soit l'état du foie, donc sans biopsie, en présence d'un virus de l'hépatite C de **génotype 2 ou 3**. En effet, ces deux génotypes **présentent environ 80 % de réponse prolongée au traitement**.

► et les traitements ?

Le traitement contre l'hépatite a deux objectifs : **soit éradiquer le virus, soit permettre une amélioration de l'état du foie**, sans parvenir pour autant à éliminer le virus. Les avantages de l'interféron pégylé ont été reconnus, appelé également interféron retard ou peg-interféron, il ne nécessite qu'**une injection par semaine**. Il est associé à la ribavirine. Si on peut apprécier les effets bénéfiques de ce traitement, nous n'en oublions pas pour autant ceux handicapants : fatigue, céphalées, tremblements, douleurs musculaires, dépression, insomnie, douleurs, nausées, etc.

► toxicomanie et alcool

Le traitement de l'hépatite C s'intègre désormais dans une prise en charge globale ; traiter est insuffisant si on ne réfléchit pas à réduire la dépendance ou à repenser la stratégie de substitution. **Les indications au traitement s'élargissent**, les nombreuses personnes toxicomanes porteuses d'un VHC de génotype 2 ou 3 peuvent ainsi songer à une mise sous traitement. Par ailleurs, la conférence recommande **une réduction significative de la consommation d'alcool** et non plus un sevrage absolu, souvent impossible à obtenir.

► nouveaux schémas thérapeutiques

Avant 2002, **on ne traitait qu'à partir d'une certaine gravité** A2-F2 (Activité allant de 0 à 3 et Fibrose allant de 0 à 4). Les hépatites minimes pouvaient attendre... Aujourd'hui, l'indication au traitement intègre non seulement l'état du foie mais surtout l'infection par le virus lui-même. **Le but est donc de se défaire au plus vite d'une infection dont on ne souffre pas encore.**

► qualité de vie

Les effets secondaires des traitements ne doivent pas être sous estimés, compte tenu d'une éventuelle vulnérabilité psychique ou d'un affaiblissement physique. Le traitement s'associe aux préoccupations du patient, à sa démarche individuelle : l'environnement personnel, social ou professionnel sont considérés. Le rôle des associations est reconnu.

Toutefois, on peut dénoncer le fait qu'**une prise en charge à 100% des patients, dès la connaissance de l'infection au VHC n'a pas été retenue**, comme pour le VIH. Dans le cadre d'une prise en charge globale des problèmes liés à cette infection, cette mesure prend en effet toute sa pertinence. Pour l'instant, **le 100% n'est réalisée qu'au démarrage d'un traitement.**

► réveil tardif

En février dernier, Bernard Kouchner a lancé **son plan national contre les hépatites B et C pour la période 2002/2005**. Ce plan a été présenté comme un **renforcement des mesures déjà engagées. Mais il s'agissait plutôt d'une prise en compte des problèmes** liés aux hépatites B et C : faisabilité de l'Assistance Médicale à la Procréation, accès à la transplantation hépatique pour les personnes VIH, amélioration de la prévention et du dépistage, renforcement de l'épidémiologie, mesures en direction des personnes les plus exposées, prise de conscience des difficultés spécifiques aux personnes coinfectées, etc.

► le VHB sort de l'ombre

La grande nouveauté réside essentiellement dans **l'ajout de l'hépatite B**. Nos demandes réitérées ont été partiellement entendues. En effet, avec le Collectif Hépatites Virales (CHV) nous militons pour que le VHB et la coinfection VIH/VHB soient reconnus. Les courriers adressés, les rendez-vous, les articles, l'engagement associatif commencent à porter ses fruits. Reconnu comme un des domaines oubliés, **des mesures ont été prises dans ce sens**. Mais, concrètement, **dans le domaine thérapeutique et la recherche, aucune proposition vraiment sérieuse** n'est prévue pour l'instant dans ce plan.

* un compte rendu de cette RéPI sera bientôt disponible.

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®
	MKC 442	lopinavir	KALETRA®
inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse		névirapine	VIRAMUNE®
		delavirdine	RESCRIPTOR®
	DMP 266	efavirenz	SUSTIVA®

brèves

► enfin

L'essai **PUZZLE-2** (ANRS 107) qui permettra d'évaluer l'efficacité et la tolérance de l'association du **ténofovir DF** et de l'**atazanavir** potentialisé par du ritonavir, chez des patients en échecs virologiques multiples, sur une période de 6 mois, devrait commencer à inclure. **Deux nouvelles molécules seront donc accessibles à 50 patients en situation de multi-échecs.** Un essai PUZZLE-3 devrait suivre.

► et aussi

L'essai **COPHAR-1** (ANRS 102) dont le but était de **déterminer les concentrations plasmatiques de l'indinavir et de nelfinavir** chez des patients ayant une charge virale indétectable et ainsi de définir les concentrations-cible pour ces deux inhibiteurs de protéase, sera suivi de l'essai ANRS 111 **COPHAR-2**, essai pilote d'**adaptation posologique précoce**, chez des patients naïfs d'antiprotéase, afin de diminuer le pourcentage de malades en échec après un an de traitement.

► en encore

L'essai **NONUKE** (ANRS 108) recrute toujours. C'est une étude randomisée, multicentrique, comparative, évaluant l'impact de l'**interruption des analogues nucléosidiques** chez des patients infectés par le VIH et **présentant un syndrome de lipoatrophie** sous traitement antirétroviral. Il est prévu un recrutement de 100 malades, chiffre non atteint à ce jour.

► sperme, vih et contamination

La transmission par voie sexuelle reste le mode de contagion par le VIH le plus fréquent. Le sperme est le principal véhicule de ces contaminations. Chez les individus séropositifs non-traités, la présence du virus VIH dans le liquide séminal est mise en évidence dans plus de 80% des cas et les cellules de leur sperme sont infectées dans environ 50% des cas. Le sperme n'est pas en contact direct avec la circulation sanguine, il existe une barrière matérielle entre eux. De ce fait **la charge virale** (nombre de particules virales contenues dans un échantillon) **des deux cotés de cette barrière peut varier** de manière plus ou moins indépendante. Toutefois des études ont montré qu'il existe un **lien indéniable entre la diminution de la charge virale dans le sang et dans le sperme** chez des malades sous traitement, même si la charge virale sanguine diminue plus vite. La différence de cette diminution est très variable selon les individus. Certains patients qui ont une **charge virale dans le sang indétectable depuis plus d'un an, peuvent toujours avoir une charge virale détectable dans le sperme** et par conséquent être contaminent. Outre la présence du virus dans le sperme, d'autres cellules qui s'y trouvent, peuvent être infectées constituant également un risque de contamination. Dans tous les cas **l'usage d'un préservatif - féminin ou masculin - est la seule protection contre la transmission du virus.**

La présence du virus VIH dans le sperme est aujourd'hui bien étudiée et documentée toutefois ce n'est pas le cas d'autres sécrétions comme les sécrétions vaginales, la salive etc. **Il est donc indispensable que des études sur ces sécrétions soient systématiques.** Nous tenterons dans un prochain article de vous présenter une synthèse de l'état des connaissances dans ce domaine.

► idheal

Le docteur Piketty a annoncé début mars la décision de l'hôpital Georges Pompidou, de **renoncer à l'essai IDHEAL.** Cet essai avait pour but de démontrer l'effet de la **DHEA sur en traitement de la lipodystrophie et des troubles métaboliques** induits par les antiretroviraux chez les patients infectés par le VIH. La raison invoquée de cet abandon concerne les **délais trop longs pris par l'examen du dossier à l'AFSSaPS**, entraînant un dépassement des dates de péremptions du stock de DHEA préparé à cet effet. **Le coût de refabrication des hormones nécessaires s'est avéré trop élevé** pour les budgets prévus.

► autre annulation

BMS France a signalé récemment que l'essai 037 allait être annulé. Cet essai en double aveugle, **double placebo de nelfinavir versus atazanavir** chez des personnes en échappement d'un premier traitement sans inhibiteur de protéase sera donc interrompu. Les raisons invoquées concernent des débuts de **recrutement difficiles dus au double placebo.** En France seuls deux patients avaient été screenés mais n'avaient pas encore débuté le traitement.

► lipides et névirapine

Les résultats d'une étude espagnole évaluant le **bénéfice des non nucléosides sur les inhibiteurs de protéase** viennent d'être publiés en liaison **avec les problèmes d'hyperlipidémie.** Ces complications concernent beaucoup de séropositifs sous traitement. Les inhibiteurs de protéases ont clairement été impliqués mais l'action des analogues non nucléidiques restait floue. Cette étude réalisée à partir de 70 patients (dont 87% d'hommes) a permis de montrer qu'avec un régime alimentaire adapté, le switche des antiprotéases pour des non nucléosides, et une charge virale indétectable, **une trithérapie contenant de la névirapine aboutirait à un meilleur bilan lipidique qu'une trithérapie contenant de l'efavirenz.**

► névirapine et problèmes neuropsychiatriques

De **nouvelles complications neuropsychiatriques de la névirapine** viennent d'être publiées. Outre les effets secondaires déjà connus comme l'hépatotoxicité, des symptômes gastro-intestinaux et des réactions dermatologiques, il semblerait que la névirapine soit également **à l'origine de séquelles neuropsychiatriques.** Cette molécule à une structure similaire à l'efavirenz, autre non nucléosidique inhibiteur de la transcriptase inverse et qui peut provoquer des insomnies et des réactions

psychotiques. Trois cas graves, un delirium, un état affectif et une psychose, ont été rapportés chez des patients séropositifs mais sans antécédent de maladie mentale. La mise sous névirapine, doit être **l'objet d'une surveillance étroite**. Tous les cas ont été résolus par le retrait de la névirapine.

► 10% de cardiopathies silencieuses

L'ischémie est la diminution de la circulation artérielle dans un organe ou une partie du corps, elle augmente le risque d'attaques cardiaques ou d'accidents vasculaires. Ces ischémies myocardiques silencieuses, c'est-à-dire sans symptômes cliniques caractérisés, sont **prédictives d'événements coronariens plus graves**. Une étude française chez 99 patients sans histoire préalable de problèmes cardio-vasculaires recevant un traitement antirétroviral hautement actif (HAART) a révélé que plus de **10% d'entre eux avaient des problèmes de cœur**. Des signes précurseurs ont été mis en évidence chez certains : 2 diabètes antérieurs à la mise sous HAART, 7 hypercholestérolimies, 2 taux de cholestérol élevé avant de commencer l'HAART. Après la mise sous HAART, **l'accumulation de graisses centrale, un niveau élevé de cholestérol et de glucose s'est révélé toucher plus particulièrement les patients souffrant d'ischémie**. La conférence de Barcelone en juillet prochain nous en apprendra peut-être plus sur le lien entre accumulation de graisse et l'ischémie myocardique silencieuse.

► rien de neuf sous le soleil

Retour de la **conférence sur les lipodystrophies et les troubles du métabolisme** à Marbella. Il ne faudrait pas croire qu'en allant à une conférence médicale sur un sujet encore aussi trouble que les lipodystrophies (troubles de la répartition des graisses), on va forcément revenir avec de nouvelles certitudes.

En fait, quand nombre de présentations sont des **compilations d'essais déjà rendus publics** auparavant, ou bien ne sont accompagnées d'**aucun data** (données validées scientifiquement), ou encore sont présentées par des chercheurs dont l'élocution approximative et l'accent anglais exécrationnel **rendent le propos incompréhensible**, on peut se demander : à qui profite ce genre de messe ? Une fois qu'on a dit : les lipodystrophies, c'est un phénomène multifactoriel qui concerne 40% des personnes sous traitement antirétroviral et s'accompagne de désordres du métabolisme, on a fait le tour des données scientifiques. Ensuite on passe à l'étape « réparation » et c'est là que **la conférence se transforme en foire commerciale**.

Tout un après-midi a été consacré aux techniques de réparation, **sans qu'on puisse en tirer véritablement profit**. Au cours de cette session, ce fut une bagarre entre les différents produits de comblement présentés pour savoir lequel aurait les meilleurs taux de satisfaction auprès des malades, le meilleur rendu esthétique, etc., **sans convaincre**. La palme revient à la présentation de ce chirurgien esthétique brésilien qui pratique l'implant de fessiers en silicone. Le résultat est atroce, et il n'a pratiqué

cette opération que sur 5 malades séropositifs. Attentives, les 4 émissaires du laboratoire Biotech prenaient des notes au cours de cette session, en particulier lors de la présentation de Patrick Amard sur leur produit maison, le New Fill (voir Protocoles 14, 15 et 17). Parions qu'elles tirèrent satisfaction de cette présentation plus élogieuse (à défaut d'être satisfaisante) et que **les contacts sur leur stand furent fructueux**.

Car c'est une mini révolution dans le domaine des réparations : **après avoir longtemps rechigné à l'idée d'investir le marché du sida, Biotech se lance**. A la base, l'acide polylactique, utilisé en chirurgie esthétique, pour combler les rides par exemple. Culturellement et commercialement, il y avait un fossé à combler avant d'arriver au sida. Au début les contacts avec les associations sida furent difficiles. Aujourd'hui, Biotech est sorti du placard, et c'était l'un des sponsors de la conférence, et des associations ?

► barcelone

Du **7 au 12 juillet** prochain se tient la **14^{ème} conférence mondiale sur le sida** à Barcelone. Nous y serons présents en nombre et présenterons à la rentrée prochaine un **numéro Hors Série** sur l'actualité médicale et thérapeutique présenté aux différentes sessions.

► 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 **30 mai, 13 et 27 juin, et 25 juillet**. Une permanence téléphonique est assurée tous les jeudi et vendredi de 14H à 18H, au 01.49.29.44.82. Prochaine RéPI à la rentrée.

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®, CRIVIVAN®, NORVIR®, VIRACEPT®.

► antivirogramme

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

► aveugle

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

► B.P.C. (Bonnes Pratiques Cliniques)

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

► biodisponibilité

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

► biopsie

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

► CCPPRB

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

► CD4

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

► CD8

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

► charge virale

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

► cohorte

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

► compassionnel (accès)

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

► compliance

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

► consentement éclairé

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

► double aveugle

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

► échappement

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

► escalade de dose

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

► essai clinique

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

► galénique

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

► génotypie

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

► in vitro/in vivo

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

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

► INNTI

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

► lymphocytes T

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

► MEC

Moniteur d'études cliniques.

► phénotypie

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

► PCR

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

► placebo

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

► primo-infection

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

► protocole

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

► randomisation

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

► résistance

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

► synergie

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

► toxicité

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

► transcriptase inverse

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

► versus

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

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

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

10 €
20 €
30 €

autre montant :

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

Par chèque bancaire ou postal
(CCP Paris 561 41 D)
à l'ordre d'Act Up-Paris

30 €
50 €
80 €

autre montant :

* après déduction fiscale mon don
ne me revient qu'à 25 €

J'ai bien noté que je recevrai par
retour du courrier un reçu fiscal
me permettant de déduire 50% du
montant de ce don de mes
impôts.

Pour les prélèvements, je recevrai
un reçu récapitulatif des sommes
versées pendant l'année courant
janvier.

Act Up-Paris
BP 287

75525 Paris cedex 11

Tel : 01 48 29 44 75

Fax : 01 48 08 18 74

0815 actup 11 287 (min)

Email : actup@actup.org

Web : <http://www.actup.org>

afet : 294 695 669 00025 - APE : 913E

Par carte bancaire

30 €
50 €
80 €

autre montant :

numéro de carte :

date d'expiration : mm/aa

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

Signature :

BIEN VEZ AU PRÉLEVEMENT MENUEL.
LA FORMULE EST SOUPLE ET AINSI
VOUS CONCRÉTISEZ VOTRE SOUTIEN
TOUT AU LONG DE L'ANNÉE.

LES INFORMATIONS CONTENUES DANS LA PRÉSENTÉ EN MANÈRE NE SERONT UTILISÉES QUE POUR LES SEULES NÉCESSITÉS DE LA GESTION ET
POURRAIENT DONNER LIEU À UN EXERCICE DU DROIT INDIVIDUEL D'ACCÈS ET D'INFORMATION, DANS LES CONDITIONS PRÉVUES PAR LA
DÉLIBÉRATION N° 2004-203 DU 18 MARS DE LA COMMISSION INFORMATIQUE ET LIBERTÉS D'ADRESSE À ACT UP.

AUTORISATION DE PRÉLEVEMENT :

JA VOUSSE L'ÉTABLISSEMENT TENEUR DE MON COMPTE À PRÉLEVER SUR CE DÉBITER SI LA QUANTITÉ LE PERMET. TOUS LES PRÉLEVEMENTS
ORDONNÉS PAR LE CRÉANCIER CI-DESSOUS EN CAS DE LITIGE SUR UN PRÉLEVEMENT, JE POURRAI EN FAIRE SUSPENDRE L'EXÉCUTION PAR
SIMPLE DEMANDE À L'ÉTABLISSEMENT TENEUR DE MON COMPTE. JE RÉSERVE LE DROIT DE MODIFIER ÉVENTUELLEMENT LE CRÉANCIER.

N° NATIONAL D'ÉMETTEUR

421 849

NOM, PRÉNOM ET ADRESSE DU DÉBITEUR :

NOM ET ADRESSE DU CRÉANCIER :

ACT UP-PARIS
BP 287
75525 PARIS CEDEX 11

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

CODE ÉTABLISSEMENT

CODE GUCHE

N° DE COMPTE

CLÉ RB

DATE

Signature :

AUTORISATION DE LA POSTE :

PA / B / 07 / 96

PRÉRE DE RENVoyer CET IMPRIME À ACT UP, EN Y JOIGNANT,
SWP, UN RELEVÉ D'IDENTITÉ BANCAIRE (RIB), POSTAL (RPP) OU DE
CAUSE D'ÉPARAGNE (RCE)