

**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

**Ont participé  
à ce numéro**  
Hugues Fisher  
Catherine Kapusta  
Maryvonne Molina  
Alice Meier Oehlke  
Médéric Pouyé  
Mikaël Quilliou  
Gérald Sanchez

**Imprimerie**  
Autographe/Paris

**Tirage** 9.500 numéros

## [édito]

L'information des personnes atteintes par le VIH et/ou les hépatites virales nous a toujours paru primordiale, puisqu'elle donne les moyens nécessaires pour mieux comprendre la maladie, les stratégies ou essais thérapeutiques qu'on nous propose, et ainsi consentir librement aux soins, et devenir acteur de sa propre maladie. Dans ce but, toute initiative tendant à augmenter ou à améliorer l'accès à l'information ne peut être qu'applaudie, à condition toutefois qu'elle respecte certaines conditions, en particulier délivrer une information compréhensible et claire. La loi du 4 mars 2002 relative aux droits des malades s'inscrit indiscutablement dans cette volonté, puisqu'elle tend par plusieurs biais à augmenter et améliorer l'accès à l'information, en particulier dans le cadre d'une participation à un essai thérapeutique. Si l'information au malade est dans une large partie satisfaite avant l'entrée dans un essai, elle manque clairement dans une autre étape, pourtant essentielle : la fin d'un essai thérapeutique. Pour encourager l'information dans toute sa dimension, l'article L. 1122-1 du Code de la santé publique, introduit par la loi du 4 mars 2002, dispose : "A l'issue de la recherche, la personne qui s'y est prêtée est informée des résultats globaux de cette recherche". Cette communication des résultats d'un essai n'avait pas été prévue expressément dans la loi Huriet, loi relative aux essais thérapeutiques, et on ne peut que se féliciter de son insertion dans la loi de 2002. Elle répond à la demande de plus en plus insistante des associations et des malades que les résultats d'un essai soient transmis à son terme aux personnes qui y avaient participé, et traduit le souci d'associer plus étroitement les personnes qui se prêtent à la recherche.

Il faut maintenant que cette volonté se traduise concrètement et que soient précisées les modalités de la communication, afin que le principe de la loi ne reste pas lettre morte. Il en va ainsi dans l'intérêt des malades et dans l'intérêt de la recherche.

## [sommaire]

- 2 repères, vigilance, phases
- 3 essai **iliade**
- 4 essai **lipiocis**
- 5 essai **hépavac**
- 6 essai **cool**
- 7 étude **aramis**
- 8 et toujours **sérostim, alizé**
- 9 dossier **retour de la croi**
- 14 article **blips, bump**
- 15 article **cannabis thérapeutique**
- 20 news **brèves**
- 22 **glossaire**
- 24 **les médias d'act up-paris**

## [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 consacrés (pages 3 à 7), 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	ILIADÉ	LIPIOCIS	HEPAVAC	COOL	ARAMIS
<b>NAÏFS</b>	NON	INDIFFÉRENT	INDIFFÉRENT	INDIFFÉRENT	NON
<b>PRÉ-TRAITÉS</b>	OUI	INDIFFÉRENT	INDIFFÉRENT	OUISAUFVIREAD	OUI
<b>CHARGEVIRALE</b>	<50	INDIFFÉRENT	<50.000	<50	INDIFFÉRENT
<b>NOMBREDECD4</b>	>500	INDIFFÉRENT	>200 ET <500	INDIFFÉRENT	INDIFFÉRENT
<b>INFECTIONS OPPORTUNISTES</b>	NON	HÉPATITE C CHC	NON	NON	NON
<b>BÉNÉFICEDIRECT</b>	OUI	OUI ET NON	OUI	PAS EVIDENT	NON

# 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

# 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.

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.

- **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

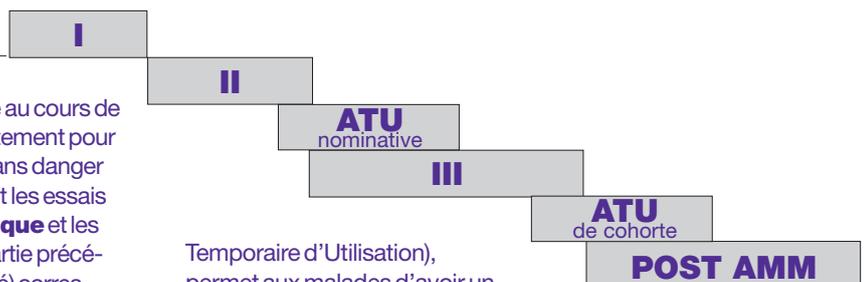
La participation à un essai vous permet de bénéficier de quelques avantages.

- **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 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.

# iliade

## [anrs 118]

**Essai de phase II/III d'évaluation de l'effet de l'interleukine-2 sur la préservation du taux de CD4 après interruption du traitement antirétroviral chez des patients infectés par le VIH ayant un taux de CD4 supérieur à 500/mm<sup>3</sup> et une charge virale < 50 copies/ml.**

### ► à qui s'adresse cet essai ?

A des personnes infectées par le VIH-1, **ayant reçu un traitement antirétroviral** depuis au moins un an, lequel aura permis un **contrôle de la charge virale** et une remontée des lymphocytes **CD4 au dessus de 500/mm<sup>3</sup>**. Ce traitement n'aura pas été modifié au cours des 3 derniers mois. Les personnes n'auront **jamais été traitées par de l'IL-2**, leur charge virale n'aura pas été auparavant supérieure à 10.000 copies/ml et leur taux de CD4 jamais inférieur à 200/mm<sup>3</sup>.

### ► commentaire

Des études sont en cours pour définir **les meilleures conditions d'un arrêt transitoire** des traitements antirétroviraux. On ne sait pas encore quelle est la meilleure façon d'interrompre ceux-ci et les complications possibles liées à cette stratégie. L'effet majeur de l'IL-2 est d'entraîner une **augmentation importante et durable du nombre et de la survie des CD4**. Cet essai a donc pour but de savoir si, à l'aide de l'IL-2, on peut prolonger l'arrêt des traitements en ayant ainsi la possibilité de retarder la baisse des lymphocytes. La toxicité de l'IL-2 est connue, elle est dépendante de la dose absorbée, et nécessite donc **une surveillance accrue**. Il est intéressant néanmoins de participer à cet essai qui étudie les bonnes questions en s'en donnant les moyens. Comme toujours lors d'une interruption de traitement, si celui-ci comprend un non nucléosidique (Viramune® ou Sustiva®), cet antiviral doit être interrompu 7 jours avant les autres car son élimination est plus longue. De même, avec la possibilité de rebond de la charge virale plasmatique, il faut rappeler, pour toute la durée de l'essai, la nécessité de rapports sexuels protégés et d'une contraception efficace.

### ► quel est l'objectif de cet essai ?

L'objectif principal est d'**évaluer l'efficacité de cures d'IL-2** ajoutées à une multithérapie antirétrovirale pendant 6 mois avant l'interruption programmée des traitements. **Les objectifs secondaires** sont de comparer les 2 groupes sur la durée du maintien du taux de CD4 au-dessus de 350/mm<sup>3</sup>, l'évolution des paramètres immunologiques et virologiques, l'évolution des troubles métaboliques et de la répartition des graisses avec une régression éventuelle. L'évolution des paramètres pharmacocinétiques des inhibiteurs de protéase et les non nucléosidiques avant et après injection d'IL-2. La progression vers le sida, en particulier l'apparition de maladies opportunistes. La qualité de vie.

### ► quels sont les critères d'évaluation ?

**L'évaluation sera faite à 18 mois, et un suivi à 30 mois sera proposé.** L'efficacité sera évaluée en termes de maintien des CD4 à un taux supérieur à 350/mm<sup>3</sup>, à 18 mois.

**Le critère principal** sera la proportion de patients en succès de la stratégie dans les deux groupes à 18 mois. L'échec sera défini : si les CD4 sont inférieurs à 350/mm<sup>3</sup> entre l'inclusion (M0) et M18, si on ne peut pas interrompre le traitement à M6, si le traitement doit être repris entre M6 et M18, si un patient est perdu de vue ou s'il décède.

**Les critères secondaires** sont le délai de survenue de l'échec, la cinétique de décroissance du taux de CD4 et la perte de CD4 / CD8, la moyenne de la charge virale et de l'ADN proviral dans les lymphocytes, le délai de la disparition des troubles métaboliques et cliniques. Une étude de pharmacocinétique sera menée pour apprécier l'interaction entre IL-2 et les antirétroviraux. La qualité de vie sera aussi évaluée.

### ► comment se déroule l'essai ?

Les 140 patients seront répartis en **2 groupes de 70**, par tirage au sort. **Chaque groupe connaîtra son traitement.** Les inclusions sont prévues sur une durée de 6 mois. Le suivi des patients sera de 30 mois.

**Groupe I** : de l'inclusion au 6<sup>ème</sup> mois, poursuite du traitement antirétroviral associé à 3 cures d'IL-2 de 5 jours toutes les 8 semaines (M0-M2-M4) à la posologie de 6 millions d'unités matin et soir.

**Groupe II** : poursuite du traitement antirétroviral seul jusqu'au 6<sup>ème</sup> mois.

Pour les deux groupes **le traitement sera arrêté de M6 à M30.**

### qui contacter ?

► **coordinateur clinique de l'essai**

**Pr Yves Lévy,**

**Hôpital Henri Mondor 94010 Créteil**

**01 49 81 24 55**

**01 49 29 44 82**

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

# lipiocis

## [ANRS HC 06]

**Essai thérapeutique randomisé, multicentrique, sans insu, proposant un traitement adjuvant du carcinome hépatocellulaire, associé au virus de l'hépatite C.**

### ► à qui s'adresse cet essai ?

A **100** personnes ayant **une cirrhose ou une hépatite C** (définie par une sérologie C positive) **et un ou deux nodules carcinomateux** de diamètre inférieur à 5 cm (histologiquement prouvés) éradiqués antérieurement par chirurgie ou par injection percutanée d'alcool dans le foie.

### ► commentaire

**Le lipiodol est un mélange d'acides gras iodés extraits de la graine de pavot.** Ce produit possède la propriété de se concentrer dans les cellules d'un hépatocarcinome (d'une taille de plus de 0,5 cm). Ce mécanisme n'est pas complètement élucidé. Une étude récente a suggéré que l'administration de **lipiodol radioactif** (marqué par un atome radioactif : l'iode 131) par voie intra-artérielle pourrait diminuer significativement l'incidence des récurrences tumorales après un premier traitement et amener une amélioration significative de la survie. Ceci mérite d'être confirmé, car **il n'existe pas actuellement d'autre alternative au traitement de la récurrence de carcinome hépatocellulaire.** Les traitements de référence sont la chirurgie ou l'injection percutanée d'alcool.

### ► quel est l'objectif de l'essai ?

**L'objectif principal** est de déterminer si l'administration par voie intra-artérielle de Lipiocis® à un groupe de patients comparé à un autre groupe de contrôle sans traitement, retarde ou diminue la récurrence tumorale.

**Les objectifs secondaires** sont d'évaluer la survie globale, la survie sans récurrence de la tumeur initiale, la survie sans un deuxième carcinome hépatocellulaire, ainsi que la surveillance d'une altération de la fonction hépatique et des effets toxiques du traitement.

## qui contacter?

► **investigateur principal**  
**D<sup>r</sup> Olivier Rosmorduc,**  
**Hôpital Saint Antoine 75012 Paris**

**01 49 28 23 82**

**01 49 29 44 82**

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

### ► quels sont les critères d'exclusion ?

L'existence d'une **cirrhose décompensée**, c'est-à-dire avec présence d'ascite, d'encéphalopathie ou d'hémorragie digestive non contrôlée, d'une bilirubinémie élevée. La présence d'une thrombose portale, de métastases extra-hépatiques, une consommation importante d'alcool, des antécédents de transplantation d'organes. Une **allergie connue à l'iode** est bien sûr une contre-indication. Une grossesse ou l'allaitement sont contre-indiqués, ainsi que la participation à un autre essai.

### ► quels sont les critères d'évaluation ?

**Le critère principal** est la survenue ou non d'un carcinome hépatocellulaire 24 mois après le traitement initial curatif, chirurgical ou radioactif. Ce nouveau carcinome hépatocellulaire, considéré comme un échec du traitement par Lipiocis®, pourra être une récurrence locale de la tumeur, un deuxième cancer ou une métastase à distance de la tumeur initiale.

**Les critères secondaires** sont : la survie globale, la survie sans un deuxième cancer ou sans récurrence, ou une fonction hépatocellulaire détériorée.

Les critères d'efficacité sont un taux d'alphafoetoprotéine inférieur à 20 ng/ml et une absence de progression à l'échographie de la taille du nodule détruit, ainsi que l'absence de prise de contraste au scanner hélicoïdal. Ces examens seront effectués 8 à 12 semaines après le traitement initial.

**Les deux modes de traitement n'éliminent pas une cirrhose pré-existante** dont le risque de récurrence est élevé, **ni la survenue d'un deuxième cancer.**

### ► comment se déroule l'essai ?

Les 100 patients seront répartis en **2 groupes parallèles de 50**, et **suivis pendant 24 mois** après l'inclusion.

**Groupe I :** le traitement consiste en une **injection intra-artérielle de lipiodol radioactif** (Lipiocis®), 8 à 12 semaines après le premier traitement. Auparavant une **artériographie** sera réalisée pour visualiser les vaisseaux du foie. Une **hospitalisation de 7 jours** est nécessaire après l'injection, **dont 5 jours en chambre radioprotégée et en isolement** dans le service de médecine nucléaire (les visites ne sont pas autorisées) puis 2 jours dans le service d'hépatogastroentérologie du même hôpital avec le respect des règles habituelles de radioprotection. **Les visites sont autorisées pendant 10 minutes avec un tablier de plomb**, à l'exception des femmes et des enfants. Par la suite, à la sortie de l'hôpital, il n'y a **plus aucun risque** lié à la radioactivité pour votre entourage.

**Groupe II :** c'est un groupe contrôle qui n'aura **pas de traitement.**

Un examen clinique approfondi et une échographie auront lieu **tous les 3 mois**. Un scanner sera effectué à 3, 12 et 24 mois après l'inclusion, un bilan biologique à 1 mois puis tous les 3 mois.

Les effets indésirables de Lipiocis® sont le plus souvent **modérés et transitoires.**

# hépavac

## [espoirs]

**Essai randomisé, sans insu, de phase III-IV, multicentrique, avec bénéfice individuel direct, comparant 2 schémas vaccinaux contre le virus de l'hépatite A pour évaluer l'immunogénicité de la vaccination chez des personnes infectées par le VIH ou coinfectées**

### ► à qui s'adresse cet essai ?

A **120** personnes séropositives au VIH, ayant entre 18 et 55 ans, **n'ayant pas contracté une hépatite A dans le passé.**

### ► commentaire

L'hépatite A est une **maladie virale, devenue rare en France** à la suite de l'amélioration des conditions d'hygiène ; elle est le plus souvent **bénigne**. Elle se signale par un ictère (jaunisse) et une fatigue parfois intense. Aujourd'hui, elle peut être contractée lors de voyages en Afrique, en Asie ou encore en Europe de l'Est. Elle peut se transmettre aussi en cas de toxicomanie intraveineuse ou lors de certains rapports sexuels non protégés. Elle peut être **cliniquement sévère si le sujet est âgé, ou ayant déjà une pathologie hépatique** (hépatites B ou C, cirrhose). Pour prévenir l'hépatite A on dispose en France actuellement de 2 vaccins : Havrix® (GlaxoSmith-Kline) et Avaxim® (Merck Sharpe & Dohme). Ils sont bien tolérés et actifs. Pour avoir une immunité durable (de 10 ans environ) un rappel vaccinal est recommandé. **Dans le cadre de l'infection par le VIH, la stratégie de vaccination n'est pas clairement établie**, l'effet du vaccin sur la charge virale n'a pas été évalué. Cette étude cherchera à déterminer le **schéma optimal de vaccination** chez des personnes infectées par le VIH ou coinfectées par le VHC, et à confirmer l'innocuité du vaccin par une mesure précoce de la charge virale. L'efficacité de la vaccination est liée principalement au nombre de CD4. Il s'agit d'un essai avec **bénéfice individuel direct**, faisant courir à chacun un **risque minime**, intéressant pour toute personne non vaccinée n'ayant pas connaissance de son statut sérologique de l'hépatite A.

### ► quel est l'objectif de l'essai ?

L'**objectif principal** est de comparer deux stratégies de vaccination contre l'hépatite A chez des patients séropositifs, ayant un taux de CD4 compris entre 200 et 500/mm<sup>3</sup>.

**Les objectifs secondaires** sont de comparer le titre (taux) moyen des anticorps anti-VHA obtenu par les 2 stratégies à la semaine 28 (S28) ; de comparer la durabilité de la séro-protection à S72 ; de comparer la tolérance clinique et biologique des 2 stratégies et évaluer les facteurs prédictifs de la réponse vaccinale.

### ► quels sont les critères pour y entrer ?

Etre séropositif au VIH, avoir entre 18 et 55 ans, **ne pas avoir d'anticorps anti-VHA (IgG)**, avoir des **CD4 compris entre 200 et 500/mm<sup>3</sup>**. En cas de traitement antirétroviral, celui-ci doit être identique depuis 3 mois ; en cas d'absence de traitement avoir une charge virale plasmatique inférieure à 50 000 copies/ml. Une recherche d'anticorps anti-VHA est pratiquée avant l'inclusion, leur présence rendrait la vaccination inutile. **Un taux de transaminases élevé peut être un critère de non inclusion.**

### ► comment se déroule l'essai ?

Les 120 patients seront répartis en **2 groupes de 60**.

**Groupe I** : injection du vaccin de l'hépatite A, Havrix® 1.440 UI / ml, rappel à 1 mois et à 6 mois,

**Groupe II** : injection du vaccin de l'hépatite A, Havrix® 1.440 UI / ml, rappel à 6 mois.

L'efficacité et la tolérance sont évaluées en consultation et par des prélèvements sanguins. **Les effets indésirables** sont parfois des maux de tête, une fièvre modérée et une fatigue, qui **régressent en 48 heures**.

Les inclusions débuteront en mai 2003. La durée du suivi est de 18 mois. La durée de l'essai est de 2 ans,

## qui contacter ?

### ► investigateur principal

**D<sup>R</sup> Odile Launay,**  
Centre Cochin Pasteur 75014 Paris

**01 43 25 38 67**

**01 49 29 44 82**

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

# cool

## [gilead sciences]

**Essai multicentrique randomisé, en ouvert, évaluant l'efficacité et la tolérance de l'association Sustiva®+ Epivir®+ Viréad® versus l'association Sustiva®+ Viréad® en administration quotidienne en relais d'une trithérapie antirétrovirale efficace chez des malades infectés par le VIH-1.**

### ► à qui s'adresse cet essai ?

A **140** personnes contaminées par le VIH-1 âgées de plus de 18 ans ayant une **charge virale inférieure à 50 copies/ml** depuis au moins 6 mois, sous traitement antirétroviral stable, **sans jamais avoir eu d'échec virologique** nécessitant une modification du traitement.

### ► commentaire

Cet essai évaluant une stratégie d'allègement est mené par une firme pharmaceutique. Il correspond à une nouvelle piste de réflexion sur la possibilité de mettre en place une **bithérapie efficace, en une seule prise quotidienne**. Cette stratégie peut permettre un soulagement dans la prise des traitements et une réduction des effets indésirables. La question que pose cet essai nous semble importante. Le Rapport Delfraissy 2002 est loin d'avoir recommandé les bithérapies ne comportant pas d'inhibiteur de protéase, il est donc nécessaire de **rester très vigilant**. Dans cet essai, **le seul bénéfice est un traitement allégé dans un environnement "sécurisé"**. Un comité indépendant de surveillance doit s'assurer que les risques encourus par les participants sont maîtrisés. La présence d'un représentant des associations de malades est un facteur de crédibilité en ce sens. Rappelons quand même que le Sustiva® est un antirétroviral qui appartient à la famille des non-nucléosidiques et qu'**une seule mutation du virus entraîne une résistance à toute une classe de médicaments**. Les promoteurs de l'essai évoquent un risque faible, il n'est pas inexistant. De plus, le nombre très important d'effets indésirables liés au Sustiva® et au Viréad® doit vous être clairement signifié. Ce choix doit être fait en étant totalement éclairé des conséquences de votre contribution à la recherche collective. N'hésitez pas à prendre du temps pour y réfléchir et à **prendre conseil** auprès de votre médecin et des associations de malades.

### ► quel est l'objectif de cet essai ?

L'**objectif principal** est d'évaluer le maintien de l'efficacité de l'association Sustiva®+Viréad® et de le comparer à l'efficacité de la combinaison de Sustiva®+Epivir®+Viréad® en relais d'une thérapie par HAART afin de maintenir une charge virale inférieure à 50 copies/ml à 48 semaines de traitement.

**Les objectifs secondaires** sont de comparer les deux bras pour définir le profil de résistance génotypique en cas d'échec virologique, de mesurer l'évolution des CD4, la répartition du tissu adipeux, les paramètres du métabolisme glucido-lipidique et l'ADN mitochondrial. Un recueil d'événements indésirables permettra d'évaluer le profil de tolérance. Enfin, l'observance et la qualité de vie seront mesurées.

### ► quels sont les critères pour y entrer ?

Cet essai s'adresse à des personnes ayant un poids supérieur ou égal à 45kg, **sans infection opportuniste aiguë**, n'ayant **jamais utilisé le Viréad®** et n'ayant **jamais eu d'échec virologique**. La **charge virale** doit être **inférieure à 50 copies/ml**, mais des "blips" (élévations transitoires de la charge virale non confirmées), jusqu'à 1.000 copies/ml sont tolérées.

**Ne peuvent participer à cet essai** les personnes participant à un autre essai thérapeutique, celles atteintes actuellement de toute autre pathologie grave (atteinte hépatique sévère, pathologie rénale sévère, etc.). Pour les femmes, la grossesse, l'allaitement ou le désir d'enfant dans l'année en cours sont de critères de non inclusion.

### ► quels sont les traitements proposés ?

Les patients seront répartis en deux bras et auront connaissance de leur traitement :

**Groupe I** : Epivir® (lamivudine) 300mg en une prise unique + Sustiva® (éfavirenz) 600 mg en une prise unique + Viréad® (ténofovir DF) 300 mg en une prise unique.

**Groupe II** : Sustiva® (éfavirenz) 600 mg en une prise unique + Viréad® (ténofovir DF) 300 mg en une prise unique.

### ► quels sont les critères d'évaluation ?

Le **critère principal** de jugement est le pourcentage de personnes infectées ayant une charge virale inférieure à 50 copies/ml à 48 semaines dans les deux bras du traitement.

**Les critères secondaires** comprennent en particulier l'évolution du profil génotypique de mutation. En cas d'échec, il sera réalisé un test génotypique pour évaluer les nouvelles mutations apparues. Si besoin, la recherche d'une résistance pré-existante sera menée sur un prélèvement réalisé au moment de l'inclusion.

### ► comment va se dérouler l'essai ?

22 centres participent à cet essai. Un **comité indépendant de surveillance** composé par un clinicien, un virologue, un bio-statisticien et un membre du TRT-5 examinera régulièrement les données de toxicité et d'efficacité, sans connaître les groupes de traitement, et reverra les données de deux analyses intermédiaires programmées à M3 et M24, afin de **juger de la possibilité ou non de poursuivre l'essai**.

Les inclusions commencent début 2003. L'essai se déroule sur 48 semaines, plus 4 semaines de suivi pour la pharmacovigilance (une année au total).

## qui contacter ?

► **coordinateur clinique de l'essai**

**P<sup>R</sup> Pierre Marie Girard,**

**Hôpital Saint Antoine 75012 Paris**

**01 49 28 24 38**

**01 49 29 44 82**

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

# aramis

## [bms]

**Etude observationnelle, multicentrique, prospective de l'évolution de la prise en charge thérapeutique au long cours de patients recevant leurs antirétroviraux en une prise unique par jour.**

### ► à qui s'adresse cette étude ?

A **500** personnes, séropositives au VIH-1, prenant leurs **traitements en une prise quotidienne unique**, suivies par 180 médecins dans 60 services cliniques hospitaliers.

### ► commentaire

Cette étude menée par un laboratoire pharmaceutique **ne nous semble pas satisfaisante**. Il est dommage de consacrer tant de temps, d'énergie et d'argent pour, au final, obtenir un maigre résultat. **Les questions concernant la qualité de vie sont insuffisantes** (même si on y trouve enfin de vraies questions sur la dépression), les questions sur l'observance ne pourront être comparatives (ce n'est pas un essai) et l'**absence de renseignement sur les symptômes et la toxicité ressentie des patients** n'apportera pas d'informations appropriées sur la qualité de vie. Ce manque de volonté à creuser la piste de la toxicité ressentie des patients ne nous étonne pas. En effet, les effets secondaires graves du Sustiva® ou du Zérit® ont été longtemps sous-estimés, voire niés par les laboratoires qui les ont développés. Le défaut de cette étude est qu'**à vouloir renseigner sur trop de sujets** (efficacité de la prise unique, observance, qualité de vie, effets secondaires, etc.), **elle les effleure**. Cette étude post-AMM, qui veut nous renseigner sur la vraie vie et le long terme, **doit s'en donner réellement les moyens** et ne pas s'arrêter aux deux ans initialement prévus. On se demande, une nouvelle fois si cette démarche n'est pas le fruit d'un service marketing en mal de représentation face à des associations tenaces sur la question des études post-AMM. Ceci est d'autant plus à craindre que des outils validés déjà existants ne sont pas utilisés ou ont été tronqués pour aboutir à des conclusions discutables, à la discrétion de la seule firme pharmaceutique.

### ► quel est l'objectif de cette étude ?

L'**objectif principal** est de décrire l'évolution de la prise en charge thérapeutique en une prise par jour.

**Les objectifs secondaires** sont l'évaluation de la satisfaction des patients, la description de l'observance et le suivi de l'évolution des marqueurs biologiques (charge virale et CD4).

### ► quels sont les critères pour y entrer ?

Etre âgé de plus de 16 ans, être séropositif au VIH-1, être suivi à l'hôpital, prendre ses traitements en une prise quotidienne unique, **ce traitement antirétroviral doit avoir été instauré récemment (entre 1 et 6 mois)**, et ne sera pas modifié à l'inclusion. Il peut s'agir d'un premier traitement ou non. Le stade de l'infection importe peu. Il n'y a pas de critères de non-inclusion.

### ► quels sont les traitements proposés ?

Le fait de rentrer dans cette étude ne modifiera pas votre traitement, il suffit qu'il soit pris en une prise unique quotidienne (once a day). Pour répondre à cette définition, les **traitements doivent être pris au même moment de la journée**, défini comme étant matin, midi et soir, **au moment du repas**. Quelques exemples : Epivir®+Videx®+Viramune®, ou Epivir®+Videx®+ Sustiva® ou Sustiva®+Videx®+Coviracil®. **Les prescriptions hors mention légale** de prise unique quotidienne non mentionnées dans l'AMM **sont donc acceptées**.

### ► quels sont les critères d'évaluation ?

**Les critères principaux** sont de décrire le pourcentage de patients ayant maintenu la stratégie de prise unique quotidienne tout au long du suivi et de décrire l'évolution clinique du patient.

**Les critères secondaires** sont l'évaluation globale de l'état de santé, le score de satisfaction globale des patients (grâce à un questionnaire), l'observance globale (grâce à un questionnaire), les marqueurs biologiques (charge virale et CD4) s'ils sont disponibles, et l'objet de l'entrée et de la sortie éventuelle.

### ► comment se déroule l'étude ?

L'entrée dans cette étude commence par un **questionnaire simple, à remplir par le patient**. Il n'y a pas de visite imposée, ni d'examen, tout se fait à l'occasion du suivi habituel, lors des consultations et **seules les données disponibles seront collectées**. 4 types de visites sont été définies : une visite d'entrée, des visites principales tous les 6 mois, des visites intermédiaires, un total de **9 visites sur 24 mois**. En cas de changement de prise des traitements, c'est-à-dire d'arrêt de prise unique quotidienne, le suivi dans la cohorte continuera. Les inclusions commencent en mai 2003 ; le suivi sera effectué jusqu'en décembre 2005 ; les résultats seront disponibles fin 2006.

### ► quels questionnaires vous seront distribués ?

Le questionnaire à remplir lors des visites principales fait **3 pages et comporte 6 à 7 questions**. Il faut compter **entre 10 et 20 minutes pour le remplir**, en étant aidé si besoin. Lors des visites intermédiaires, un questionnaire de 2 questions (sur la satisfaction du traitement et l'observance) sera également à remplir. Le questionnaire de qualité de vie n'est pas un modèle validé, il a été adapté afin d'en réduire la longueur (considéré comme un biais à l'entrée) et perd du même coup son caractère reconnu.

## qui contacter ?

► chef de projet BMS

D<sup>R</sup> Nora Berra,

**04 78 91 66 62**

**01 49 29 44 82**

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

# 8 et toujours

## ► sérostim

La fiche de cet essai a été publiée dans Protocoles 17. Les résultats de l'essai Sérostim ont été présentés lors de la 14<sup>ème</sup> Conférence Internationale sur le sida de Barcelone en juillet 2002. Les objectifs étaient de **vérifier l'efficacité de l'hormone de croissance de synthèse dans le traitement de la cachexie du sida** chez des séropositifs sous traitement antirétroviral.

Cet essai a inclus **757 malades** présentant un indice de masse corporelle inférieure à 20 ou une perte non intentionnelle de plus de 10% du poids total. 90% des participants ont été des hommes blancs, l'âge moyen était de 41 ans. Les malades inclus dans l'essai étaient répartis en **trois bras** :

**Groupe I** : 247 dans un bras contrôle sous placebo ;

**Groupe II** : 253 recevant 6 mg de Sérostim<sup>®</sup> en injection sous cutanée une fois par jour, pendant 12 semaines ;

**Groupe III** : 257 recevant 6 mg de Sérostim<sup>®</sup> en injection sous cutanée tous les deux jours, pendant 12 semaines.

Les résultats montrent un **accroissement significatif de la performance physique** pour les deux bras sous Sérostim<sup>®</sup>. L'**accroissement de la masse maigre** est significatif dans le bras traité tous les deux jours, et plus important encore dans le bras traité quotidiennement. Enfin, les questionnaires montrent une **nette amélioration de la qualité de vie**.

Malgré ces résultats encourageants, l'agence européenne du médicament vient de **refuser fin avril l'autorisation de mise sur le marché (AMM)** de Sérostim<sup>®</sup>, produit par le laboratoire Séroco, dans l'indication du traitement de la cachexie du sida (amaigrissement extrême et fatigue généralisée). En parallèle, lors de la dernière RéPI sur les lipodystrophies, nous apprenions que l'hormone de croissance a pour effet notamment de **stimuler la production de certaines cytokines**, dont le TNF- $\alpha$  **intervenant dans l'apoptose** (mort "naturelle" des cellules). **Les données manquent sur les effets secondaires à long terme** de l'hormone de croissance chez les malades VIH, on soupçonne notamment qu'elle favorise l'apparition de certains cancers. Par ailleurs, l'hormone de croissance n'a pas d'effet bénéfique sur les lipodystrophies, puisqu'elle participe à éliminer la masse grasse. Le métabolisme des lipides est encore méconnu et les études se reposent essentiellement sur des données cliniques plutôt que biologiques.

Alors que les malades ont besoin d'outils et de réponses pour se battre contre la maladie et les effets secondaires des traitements, **le laboratoire Séroco ne semble pas se poser les questions les plus intéressantes dans l'évaluation de son produit**, c'est d'ailleurs le manque de données sur le rapport bénéfice/risque du Sérostim<sup>®</sup> qui a motivé principalement le refus de l'AMM.

## ► alizé, anrs 099

La fiche de cet essai a été publiée dans Protocoles 14. **La première partie de l'étude est terminée**. Elle s'est déroulée dans toute la France, a recruté **355 personnes** au total, dans 58 hôpitaux en France, entre la fin mai 2000 et la fin avril 2001.

L'objectif principal de l'essai était de déterminer l'**efficacité d'une nouvelle trithérapie administrée en une seule prise par jour** associant le Videx<sup>®</sup> (didanosine), le Coviracil<sup>®</sup> (FTC emtricitabine, nouveau médicament proche de l'Epivir<sup>®</sup>) et le Sustiva<sup>®</sup> (éfavirenz) **dans le groupe relais**, par comparaison à une trithérapie associant deux analogues nucléosidiques et un ou deux inhibiteurs de protéase **dans le groupe maintien**.

Les premiers résultats après 48 semaines de suivi démontrent que la trithérapie Videx<sup>®</sup>+Coviracil<sup>®</sup>+Sustiva<sup>®</sup> administrée en une seule prise par jour est **aussi efficace** qu'une trithérapie classique.

Il a été mis en évidence qu'il n'y a **pas eu sensiblement plus d'échappements virologiques** (charge virale supérieure ou égale à 400 copies/ml) dans le groupe relais (6% des patients à 48 semaines) que dans le groupe maintien (8% de patients). Mais le délai de survenue d'un échappement virologique n'était pas différent entre les groupes.

La proportion de patients ayant une charge virale inférieure à 50 copies/ml après 48 semaines de traitement était **légèrement plus élevée dans le groupe relais** (95% des patients) **que dans le groupe maintien** (85% des patients).

**Le taux de CD4 est resté globalement stable** dans les deux groupes entre le début et la fin de l'essai (48 semaines) : gain de 16 CD4 dans le groupe relais et de 15 CD4 dans le groupe maintien.

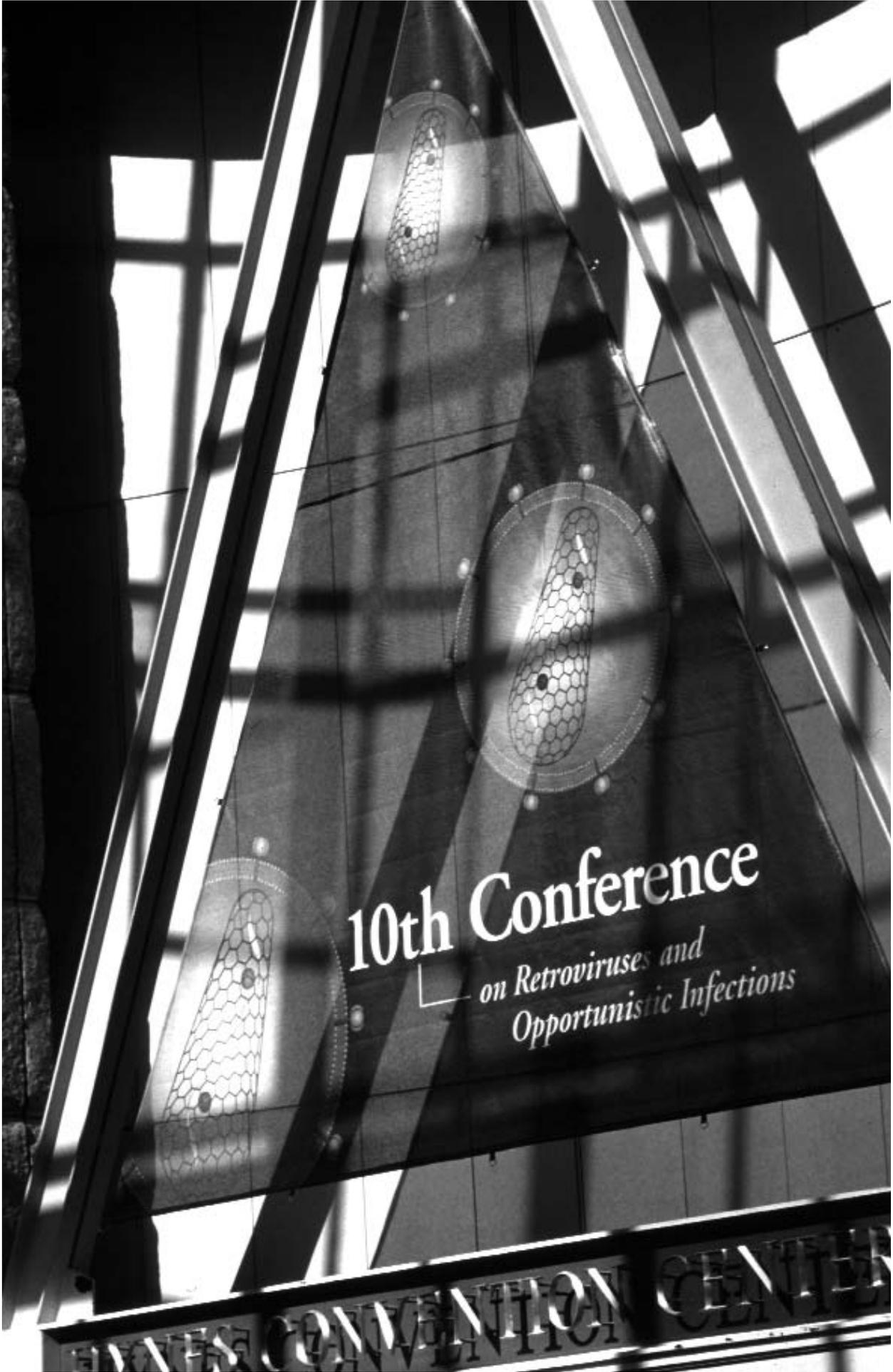
**Les arrêts définitifs de traitement ont été observés chez 40 patients** (18 dans le groupe relais et 22 dans le groupe maintien) en particulier, pour 24 événements indésirables (troubles neurologiques, digestifs, rénaux, au niveau du foie et quelques autres événements ainsi qu'un décès dans le groupe maintien lié à des convulsions), 6 échappements virologiques confirmés, 3 troubles de la répartition des graisses et 7 pour raisons diverses.

**8 patients** (dont 5 dans le groupe relais) ont **abandonné l'essai**, car déçus par leur groupe de traitement (3), souhait du patient et/ou raison personnelle (4), et 1 pour événement indésirable (malaise, céphalées...).

**Les effets indésirables graves liés au traitement ont été observés chez 24 patients** au total, avec une fréquence identique dans les 2 groupes : il s'agissait en particulier de 5 troubles psychiatriques, 4 du foie, et d'autres troubles divers. Ces effets indésirables graves ont conduit à 6 arrêts définitifs de traitement.

**La qualité de vie et l'observance au traitement n'ont pas encore été étudiés.**

Un suivi prolongé a été proposé afin d'observer si ces résultats se maintiennent à plus long terme et afin de fournir aux patients qui le souhaitent, du FTC, car **ce médicament n'est pas encore disponible en France**. Le FTC devrait être commercialisé fin 2003 ou début 2004, selon les informations actuellement fournies par le laboratoire.



**La tenue de la 10<sup>ème</sup> conférence sur les rétrovirus et les maladies opportunistes dans la ville de Boston, aux universités prestigieuses, devait être un bon présage d'une manifestation de haute qualité. Ce fut le cas.**

### ► impressions générales

Bon nombre de travaux de recherche fondamentale, de pistes nouvelles en cours d'exploration devaient aboutir lors de cette conférence à des présentations qui feraient date. Sans tomber dans un optimisme béat, ni sans pêcher par excès de critique, il faut dire que ce rassemblement des scientifiques qui travaillent sur le VIH a produit des débats montrant **la voie dans laquelle la recherche actuelle est engagée**. On ne peut pas dire qu'on ne les avait pas vu venir, il était seulement nécessaire que certains travaux aboutissent pour **vérifier que le chemin emprunté était le bon**. En effet, malgré les résultats extraordinaires des antiprotéases, suivis de l'apparition des HAARTs, on avait vu sombrer les hypothèses d'éradication puis apparaître les troubles métaboliques, les lipodystrophies et les problèmes cardio-vasculaires. Le strict respect des traitements a cédé la place aux interruptions programmées, de nouvelles molécules sont apparues et tout ceci concourt à permettre de nouvelles stratégies thérapeutiques plus efficaces, plus simples, plus sûres. Il faut bien comprendre que du temps est nécessaire pour permettre d'évaluer des stratégies au long cours. **L'apparition de nouvelles molécules** antivirales, par exemple, ne demande pas seulement un temps de validation pour leur emploi mais **bouscule aussi les stratégies de traitement** : elles permettent de mieux s'adapter aux cas particuliers, redonnent de l'espoir aux personnes dans l'impasse, complètent parfois un arsenal médicamenteux lacunaire. Rien d'étonnant donc qu'après une intense période de travaux de recherche, il faille faire un peu le point sur les nouvelles perspectives que nous offrent les résultats récemment acquis. Mais **cette 10<sup>ème</sup> CROI fut aussi l'occasion de découvrir de nouvelles pistes à explorer** : la difficile quête d'un vaccin a connu bien des déceptions mais les chercheurs poursuivent toujours plus avant des travaux dans des directions inexplorées jusque là et ce, grâce à des techniques qui ont fait leur apparition. Les travaux d'autres disciplines viennent aussi apporter des idées nouvelles, incitant les médecins à plus d'audace pour dépasser les limites atteintes par les techniques traditionnelles. **Et les malades ?** Les années passant, les perspectives changent, les habitudes et les envies aussi. Plus concrètement, faisons le tour des principaux domaines traités lors de cette 10<sup>ème</sup> CROI.

### ► réplication virale et pathogénèse

Des chercheurs se sont intéressés à divers facteurs qui limitent l'action des antiviraux. Parmi ceux-ci figurent certains mécanismes de nos cellules qui en

éliminent les antiviraux, une sorte de moyen de faire le ménage. Ces mécanismes, responsables de la limitation de nombreux traitements, notamment en cancérologie, sont plus ou moins influencés par les médicaments absorbés et concourent aux phénomènes d'interaction médicamenteuse. Ainsi, **un non nucléosidique entraîne la diminution des mécanismes d'élimination des non nucléosidiques**. Mais tout ceci est aussi fonction de prédispositions génétiques, ce qui ne facilite pas la tâche. Et pour parfaire la complexité du tableau, **il y aurait un lien entre l'expression des récepteurs CCR5 et CXCR4**, nécessaires à l'entrée du virus dans les cellules, et ces fameux canaux d'élimination. Ainsi, certaines prédispositions génétiques favoriseraient l'élimination des inhibiteurs de protéase mais aussi l'expression des récepteurs CXCR4, d'où un intérêt renforcé pour les médicaments qui empêchent l'entrée du virus par ce moyen. Evidemment, tout cela est de la technique de laboratoire et n'a pas encore de validation claire dans la « vraie vie ».

### ► nouveaux antirétroviraux

Dans les nouveautés de ce crû 2003 de la conférence américaine, un nouveau venu : **l'inhibiteur de maturation**. Son nom est pour l'instant PA457. L'effet antiviral de cette nouvelle molécule agit sur une étape tardive de la formation du virus dans les cellules infectées. **Elle agit en fait sur la formation des protéines qui forment l'enveloppe interne du génome viral, le core**, en empêchant leur constitution correcte. L'étude de cet antiviral en est à la phase de laboratoire et devrait être testée en clinique en 2003.

En essai clinique de phase III, l'emtricitabine (FTC) est étudié également chez l'enfant. Outre que la rapidité des études pédiatriques de nouveaux produits n'est pas chose courante, il y a ici un intérêt particulier dans la mesure où **l'emtricitabine est un analogue nucléosidique à longue durée de vie** : une seule prise par jour devrait permettre d'atteindre une efficacité suffisante.

L'usage du Ténofovir DF en lieu et place de la d4T semble se confirmer : à efficacité égale, la nouvelle molécule **se montre moins toxique pour les mitochondries**, ce qui est déjà un progrès, même si les troubles lipidiques n'ont pas l'air améliorés. Le tipranavir, inhibiteur de protéase à la forme originale, poursuit la longue route des essais de validation. Tout porte à croire qu'il sera **efficace chez des personnes ayant déjà subi pas mal d'autres inhibiteurs de protéase auxquels le virus est devenu résistant**.

Le TMC114 est un nouvel inhibiteur de protéase intéressant. Les premières études montrent une remarquable efficacité in vitro sur tous les virus résistants à sa classe de médicament. Testé chez des malades ayant un virus particulièrement résistant aux inhibiteurs de protéase, il semble tenir ses promesses de laboratoire puisqu'il a permis **une réduction importante de charge virale**. Ses effets indésirables semblent essentiellement d'ordre digestif.

La grande vogue, ce sont les moyens de combattre l'entrée du virus dans les cellules. Pour cela tout est en test : **des récepteurs CD4 solubles** qui, se fixant sur les virus, empêchent leur accroche sur les cellules cibles ; de plus en plus d'inhibiteurs de co-récepteurs CXCR4 et CCR5 sont proposés. Tous les laboratoires se pressent pour trouver leur formule. Peu de ces produits sont pour l'instant en étude clinique. Restent les inhibiteurs de fusion du laboratoire Roche, les fameux **T20 et T1249**.

Depuis que le T20 est en cours d'utilisation, les recherches sur la fusion et sur son mécanisme sont nombreuses. On étudie les mutations virales et leur effet positif ou négatif sur l'efficacité du T20. On étudie aussi ses associations avec les autres antirétroviraux : divers essais d'interaction médicamenteuse montrent qu'il n'y a pas d'interaction entre le T20 et les autres médicaments.

Les essais de validation du T20, désormais connu sous le nom de **Fuzéon®**, ont été publiés. On n'aura pas manqué cette nouvelle tant les discussions sur le **prix exorbitant** de ce produit ont été vives depuis la CROI. Comme on l'attendait, ce produit a montré une **efficacité intéressante** chez tous ceux qui sont en impasse thérapeutique. De plus, un phénomène intéressant intervient dans ce succès ; certaines mutations du virus, suite à la pression d'autres antiviraux, permettent au T20 d'être plus efficace : le virus est devenu moins efficace dans son processus d'entrée dans la cellule et le T20 a plus de temps pour agir. Mais cela ne doit pas nous faire perdre de vue que le **T20 a aussi ses faiblesses** et notamment celle de **provoquer une évolution facile du virus** qui, ainsi, lui échappe. Les essais présentés font aussi état de divers effets indésirables sans risque majeur.

Le **T-1249** est un nouvel inhibiteur de fusion mieux adapté au rôle qui lui est dévolu que son prédécesseur, le T20, avec lequel il partage le mode d'action. Son intérêt réside dans une **efficacité conservée** vis-à-vis de souches ayant acquis une résistance au T20. Les premiers essais sont encourageants.

## ► arni

Directement issue de la génétique, **la technique des « interférences ARN » ou ARNi** a fait fureur à Boston. Mais si cette technique fascine, elle reste encore dans le **domaine expérimental**. Tout au plus quelques souris de laboratoire ont pu en "bénéficier" pour l'instant. Sans vous exposer à quelque "crampe de cerveau", une petite explication sur ces phénomènes initialement découverts par les botanistes chez les pétunias.

Il s'agit de petits **fragments d'ARN** présents à l'état naturel sous forme d'ARN double brin. On estime que **leur rôle naturel peut être celui d'antiviral**, de protection contre l'expression de gènes étrangers et d'élimination d'ARN déficients ou altérés. Leur présence dans une cellule permet de supprimer la transcription d'un gène par inhibition de l'ARN messenger cible. Il suffit de connaître la séquence de l'ARN messenger que l'on veut éliminer pour produire l'ARNi correspondant. On imagine aisément (enfin après avoir consulté le glossaire,

s'être creusé un peu le crâne et avoir pris une aspirine pour s'en remettre) l'intérêt de cette technique dans le domaine de l'infection à VIH : il s'agit **ni plus ni moins que de cibler le gène du VIH introduit dans nos cellules** ou tout du moins un petit bout indispensable à sa production. Evidemment, le talon d'Achille de cette histoire n'est autre que de savoir comment amener les fameux ARNi entiers dans nos cellules. Et ironie de l'histoire, à quoi a-t-on pensé pour cela ? à des virus bien sûr ! **Ce n'est probablement pas pour demain matin**. On arrive péniblement pour l'instant à bricoler quelques gènes faciles à identifier chez des souris de laboratoire. Mais c'est une affaire à suivre.

## ► thérapies basées sur l'immunité

Tant d'encre a coulé dans la presse française au sujet des résultats d'essais Vacciter (ANRS 094) et Vacc-ii2 (ANRS 093) que le sujet est bien connu. Il s'agissait pour ces deux essais de faire usage d'**un vaccin à but curatif pour voir si l'on pouvait obtenir une prolongation du contrôle immunitaire lors d'arrêts de traitement antirétroviral**. Les résultats présentés montrent que cette piste est intéressante mais demande à être confirmée tant sur le plan de la méthode de vaccination que sur les résultats obtenus. Pas de quoi enfiévrer la France entière ni d'ailleurs les congressistes rassemblés à Boston. Cela reste un résultat de recherche attendu et prometteur mais ne doit surtout pas inciter les malades à se précipiter vers le prochain centre de vaccination.

## ► effets indésirables

De nombreux travaux ont été présentés à la CROI 2003 qui ont permis de mieux cerner les problèmes d'effets indésirables des traitements mais aussi de la présence du virus. A côté des inévitables cohortes qui montrent **la dure réalité des risques cardio-vasculaires, des cancers, des atteintes neurologiques nettement accrues chez les séropositifs**, il faut noter un exposé particulièrement complet de Jacqueline Capeau (Faculté de médecine Saint Antoine, Paris) sur les progrès dans la compréhension des lipodystrophies. Cela lui vaut d'ailleurs d'être très sollicitée pour présenter à nouveau ce remarquable travail de synthèse comme nous n'avons pas manqué de le faire lors de notre récente RéPI (Réunion Publique d'Information).

## ► transmission materno-fœtale, pédiatrie

Les essais de réduction de la transmission mère-enfant se poursuivent principalement dans les pays en développement où la mise sous traitement n'est de loin pas la règle comme on le sait si bien. Mais cela présente des **inconvenients majeurs** dans ce type de **traitement à court terme**. En particulier, diverses études montrent bien maintenant le risque non seulement de **développement de résistances** aux produits employés chez la mère





traitée pour l'accouchement, l'AZT et la névirapine, mais aussi de transmission de ces souches résistantes à l'enfant lorsqu'il est contaminé. Le principal problème posé est que ces produits plus répandus que d'autres dans les pays pauvres ne seront plus utilisables pour soigner les personnes ainsi devenues résistantes. Il est clair, par ailleurs, que **l'allaitement naturel des enfants est aussi une source de contamination**, y compris par les souches éventuellement résistantes, et ce d'autant plus que la mère a un système immunitaire dégradé. Cependant, les résultats montrent que cette voie de transmission donne heureusement **moins de cas qu'on aurait pu le craindre**.

### ► **coinfection VIH et hépatites**

L'originalité en la matière a été apportée cette année avec ce résultat surprenant : l'infection par le **virus GBV-C dit virus de l'hépatite G** confère au porteur séropositif au VIH une certaine protection. Les études présentées montrent que la mortalité est moindre chez ces coinfectés. Il s'avère cependant que ce virus « protecteur » n'infecte pas longtemps son porteur, notre système immunitaire nous en débarrasse assez facilement.

Dans le domaine de la coinfection VIH – VHB, un intérêt certain se porte actuellement sur le Ténofovir DF. En effet, **cet agent anti-VIH nouveau est actif contre le VHB**. Des études complémentaires sont en cours.

Une autre présentation a permis d'apprendre que la **morphine réduit l'effet des thérapies à l'interféron chez les personnes coinfectées VIH-VHC** ainsi que l'effet naturel des lymphocytes CD8 qui sont la principale réponse immunitaire à l'infection virale.

### ► **vaccins**

Décidément, les recherches sur les vaccins sont difficiles et avancent très lentement tant le VIH est variable et échappe facilement aux stratégies vaccinales testées. La dernière en date consiste à se baser sur les anticorps naturels produits par les personnes infectées et à **produire des substances vaccinales avec une technique qui pourrait s'apparenter à la prise d'empreintes**. Ainsi, on « moule » l'anticorps pour produire un antigène servant de vaccin afin que la personne vaccinée puisse en fabriquer un anticorps.

Reste à savoir si cette technique ne risque pas d'être à nouveau battue en brèche : il nous a été expliqué **la course folle des anticorps produits par nos défenses immunitaires et les mutations du virus pour y échapper**. Il semble que cette poursuite est sans fin. A chaque progrès du système immunitaire le virus répond par une mutation, parfois même très petite, qui lui permet d'échapper à la vigilance de nos défenses.

### ► **résistances**

Certaines mutations du VIH diminuant sa capacité

répliquative, **il n'y a pas que du négatif à avoir un virus résistant et un traitement moins efficace**. Ainsi, l'apparition de certaines mutations dont la plus célèbre est baptisée M184V peut réduire la capacité répliquative du virus jusqu'à moins de 30%. L'apparition de résistances est fonction des traitements, du suivi régulier de ces traitements mais aussi de la variabilité des virus (dit polymorphisme génétique).

La **coinfection par deux souches VIH différentes** a été étudiée par une équipe suisse auprès d'usagers de drogues intraveineuses. On note dans les résultats que tous, asymptomatiques à long terme, se sont retrouvés avec une perte accélérée de CD4 et une charge virale galopante due à une **surinfection liée à une deuxième contamination** par un virus différent. Cela permet de rappeler que la surinfection est dangereuse et que les relations sexuelles non protégées entre séropositifs exposent à ce risque.

Ce résultat pourrait être tempéré par un autre dans le domaine de la transmission de virus résistants : il apparaît que **les virus résistants se transmettent plus difficilement que les virus sauvages**.

### ► **stratégies de traitement**

Les interruptions de traitement étaient évidemment au cœur des présentations de stratégies thérapeutiques.

Pour ce qui est de la mise sous traitement des personnes en **phase de primo-infection**, les résultats donnés par la cohorte Primo ou l'essai Primstop (ANRS 100) semblent confirmer qu'il est **réaliste de recommander un traitement plus tardif**, comme le conseille le rapport Delfraissy. Tout au plus faudra-t-il encore attendre cet été, à la conférence de Paris, les résultats de l'étude Interprim pour savoir si l'usage d'interleukine 2 améliore ces résultats.

Une étude a particulièrement capté l'attention des congressistes de Boston, puisqu'elle comparait traitement continu, interruption et reprise basée sur le nombre des CD4 et interruptions régulières, une semaine avec, une semaine sans. Le meilleur résultat est sans conteste celui de la **stratégie de reprise basée sur l'immunité**. En effet, si chez ces malades, le compte des CD4 est au final plus bas que chez les autres, dû à la technique employée, en revanche il ne s'avère pas plus dangereux (minimum d'échecs) et reste celui qui soumet les malades à la plus petite quantité de médicaments (33%). Seule originalité de cet essai : conduit en Thaïlande, la difficulté majeure a été d'ordre psychologique. Il s'agissait de faire comprendre aux patients surpris l'intérêt d'arrêter leur traitement, eux pour qui c'était une chance d'avoir pu en obtenir un.

Une autre étude a été menée en collectant des données sur 1.784 personnes incluses dans 13 études de cohorte de nombreux pays. Tous les malades

inclus étaient **en échec de traitement** avec une charge virale mesurable depuis au moins 4 mois. Les observations rapportées par cette étude permettent de savoir quelle est la meilleure conduite à tenir dans ce cas. Or, si l'on constate que la disparition des CD4 est d'autant plus rapide que la charge virale est élevée, **cette diminution est moindre sous traitement qu'en absence de traitement** et ce, malgré des résistances parfois fortes du virus aux médicaments pris. Cela s'explique par la perte d'efficacité du virus muté par rapport à un virus qui n'est pas soumis à la pression des antiviraux. Cela a d'ailleurs conduit certains cliniciens à étudier la possibilité d'employer **des allègements de traitement dans le but de maintenir le virus dans un état amoindri par des mutations**. Quelques résultats sont encore à attendre, comme notamment ceux de l'essai ANRS Vista. La controverse a fait rage entre l'étude californienne CPCRA064 de J. Lawrence et les résultats de l'essai Gighaart de Christine Katlama. Refusée l'année dernière, la clinicienne a pu partager ses résultats, cette année. Rappelons qu'il s'agissait de montrer l'intérêt qu'il y a ou non à **utiliser une interruption de traitement avant un traitement dit de sauvetage**, c'est à dire chez des malades totalement en impasse thérapeutique. On voit aussitôt la perfidie des organisateurs puisque les résultats de Gighaart sont contradictoires avec ceux de l'étude californienne : cette dernière considère **l'interruption**

**comme délétère** tandis que l'autre recommanderait plutôt cette stratégie. Un certain nombre de choses permettent d'expliquer ces différences de résultat. Principalement, **le peu de bénéfice** et la perte en nombre de CD4 dans le premier essai sont probablement dûs au fait que les malades en avaient encore à perdre (inclusions à 180 CD4 en moyenne) tandis que ceux de Gighaart ne risquaient plus grand chose de ce côté-là (26 CD4 en moyenne). L'autre différence est le traitement de sauvetage employé qui est réellement plus puissant dans Gighaart avec **une moyenne de 7 médicaments**.

### ► internet

Comme toujours, les anglophones qui veulent poursuivre leurs investigations sur cette passionnante conférence peuvent consulter son site internet au <http://www.retroconference.org>



# blips, bumps, air du temps

**Presque chaque jour, de nouvelles études, de nouveaux résultats sont publiés et apportent ainsi la possibilité de cerner encore mieux l'incroyable complexité de l'infection à VIH. De quoi parle-t-on essentiellement en ce moment ? Des nouveaux antirétroviraux, des essais d'immunothérapie et des interruptions de traitements. Les virémies transitoires et les "réservoirs" sont deux sujets qui reviennent souvent au devant de l'actualité, ils sont source d'interrogations et les réponses sont loin d'être définitives. Nous nous faisons ici l'écho des questionnements actuels.**

## ► les virémies transitoires

A quoi correspondent-elles ? Il s'agit d'une **variation brusque de la charge virale** plasmatique avec un retour à la valeur initiale, le tout sur une brève période. On donne à ces épisodes le nom de "**blips**" (en anglais : éclair, spot). Ces blips peuvent se produire à des **fréquences très variables**, deux blips peuvent être constatés à quelques jours, ou quelques semaines de distances. Un **autre phénomène de plus grande ampleur**, dans la variation de la charge virale, est désigné sous le nom de "**bump**" (en anglais : choc, heurt). Un rebond progressif de la charge virale peut annoncer un échec thérapeutique dû à un traitement sub-optimal : **il ne s'agit pas dans ce cas d'une virémie transitoire.**

Les virémies transitoires peuvent être dues parfois à une **courte interruption du traitement** sans qu'il s'agisse vraiment d'une mauvaise observance, d'une **altération du métabolisme** des médicaments (troubles de l'absorption, nouvelles interactions), d'une **variabilité du laboratoire** dans le rendu des résultats (un contrôle est alors nécessaire), **etc.**

En cas de virémies intermittentes, il faut **rechercher rapidement les causes possibles**, en vérifiant l'observance par un questionnaire simple (rupture de stock, voyage, malaise, fatigue, etc.), en confirmant les résultats de la charge virale. En cas de récurrence on pourra envisager l'intensification du traitement, c'est-à-dire **augmenter la pression médicamenteuse.**

Pour le moment **le questionnement concernant les blips reste entier.** Quelles en sont les conséquences ? Que faire en cas de blips ? Ces phénomènes sont-ils associés à un échec ultérieur

du traitement ? Sont-ils des facteurs prédictifs ? Sont-ils associés à une apparition de résistances, des tests de résistance ultrasensibles seraient nécessaires ? Quel impact sur l'évolution de l'ADN proviral ? Bien que l'on pense que la majorité des blips sont sans conséquences graves, des études spécifiques nous diront peut-être le contraire.

## ► les réservoirs

Que faut-il entendre par la notion de réservoirs ? Il ne faut pas se limiter à la simple notion de **réservoirs anatomiques**, comme par exemple le cerveau, les sphères génitales, là où les antirétroviraux pénètrent de façon variable, souvent insuffisante pour être efficaces. En fait, il est fondamental de s'attacher à la notion de **réservoirs cellulaires.** Le VIH a pour cible privilégiée les CD4 qui sont les cellules mémoires de l'immunité de l'organisme. Celles-ci ont une durée de vie très longue et de ce fait, une fois infectées, elles vont attendre longtemps d'être à nouveau stimulées : **elles constituent de fait un réservoir idéal pour le virus.** Notre système immunitaire a pour fonction principale de conserver en vie notre mémoire immunitaire. En conséquence, c'est donc lui qui protège le réservoir viral constitué par tous les CD4 infectés au repos, c'est ce qu'on appelle le **réservoir latent.**

La notion d'éradication de l'infection reposant sur la destruction complète du réservoir latent inclus dans ces cellules est aujourd'hui abandonnée. On constate aussi, que **les antirétroviraux actuels n'atteignent pas l'ADN proviral des cellules au repos**, ils ne détruisent pas ces cellules mémoires, spécifiques du VIH. Des études récentes nous apprennent que des analyses intracellulaires comparatives réalisées à différents instants de suivi des patients, montrent l'accumulation de virus résistants correspondant aux échecs thérapeutiques antérieurs. Elles montrent l'archivage des formes virales anciennes et même du virus sauvage présent au début de l'infection. Tout ceci confirme la **grande stabilité du réservoir latent.** Ce réservoir n'est donc ni éliminé, ni modifié au cours du temps.

Cette notion d'archivage des différents virus produits au fil des années semble capitale et aura sans doute des répercussions importantes au moment des choix thérapeutiques et du suivi au long terme. **Affaire à suivre.**



**Le dernier numéro d'Action=Vie était consacré au cannabis thérapeutique. Nous approfondissons ici, les données médicales et scientifiques.**

L'intérêt de la recherche dans ce domaine est d'utiliser cette plante, **non plus à des fins psychotropes** ou récréatives, mais de trouver les dosages et mode d'emploi, ainsi que les différentes indications médicales possibles de cette plante avec ou sans effets psychoactifs, selon les goûts. **Toutes les parties de la plante**, coupées et séchées, peuvent être utile d'un point de vue thérapeutique, **même les graines**.

Les hollandais en légalisant l'usage et la vente du cannabis à des fins récréatives ont créé l'empire du "**CannaBusiness**". Les multinationales pharmaceutiques vont envahir le marché avec des produits assez éloignés des bénéfices thérapeutiques de la plante.

## bases scientifiques

### ► c'était dans les graisses

L'isolement, dans les années 1940 par le Dr. Adam, du cannabinoïde et du cannabidiol révéla la structure du principe actif du cannabis. Ce n'est qu'en 1965, que le **Dr. Mécoulam** et ses collègues isolèrent tout d'abord la molécule **D9-THC** (delta-9-Tétrahydrocannabinol). Le THC s'avéra par la suite

être le principal responsable des propriétés psychoactives de la plante. Hormis dans des débats sur les différentes formes de THC, le THC est synonyme du D9-THC (delta9-tétrahydrocannabinol). A la différence de la plupart des autres drogues, les composants du cannabis ne sont pas des alcaloïdes, ni des glucosides, mais des motifs moléculaires beaucoup plus complexes, de la **famille des terpènes**. Le THC, principal composant psychoactif, ainsi que les **soixante cannabinoïdes** qui l'accompagnent, sont des corps gras qui se diluent mal dans l'eau, mais qui se dissolvent facilement dans **d'autres corps gras**. C'est pourquoi il y a de plus faibles taux de THC dans le sang que dans les tissus gras. Afin d'extraire plus de composants actifs, les infusions sont plutôt faites au lait et dans la cuisine au beurre. Il faut alors faire très attention aux dosages, à cause des **risques d'hallucinations**, parfois traumatisantes.

### ► thc et variétés

Les taux de THC de la plante permettent de faire la différence entre plusieurs variétés et dérivés : le chanvre "textile" en contient moins de 0,3%, le cannabis classique de 0,5 à 4%, la marijuana ou la sensemilla de 7 à 15 %, la skunk ou netherweed 20%, le haschich de 2 à 20%, l'huile de 15 à 50% et même certaines variétés de laboratoire de **recherche agronomique et génétique** peuvent en contenir jusqu'à 70 à 90 %.

## ► des effets, connus depuis le secondaire

Les principaux effets secondaires du cannabis sont les effets psychotropes : **l'euphorie ou la psychose**. Il provoque aussi une accélération du rythme cardiaque, une pression intraoculaire, momentanée, une sudation accentuée et une respiration légèrement plus intense.

## ► mode d'administration et galéniques

Fumé : il existe plusieurs techniques pour fumer, les plus toxiques étant le chillum indien et le **rituel « trois feuilles »** pour rouler et faire tourner un joint, car pour améliorer la combustion, beaucoup d'usagers y ajoutent du tabac. Pour fumer le cannabis pur et sans tabac, **à moindres risques**, il vaut mieux envisager des petites pipes, comme les Sepsi marocains, permettant de fumer de petites doses d'herbe pure, ou plus sages, **les pipes à eau**, permettant de filtrer et de refroidir la fumée. Toutefois quel que soit le mode de combustion, même pur et sans tabac, on consomme des goudrons qui favorisent notamment **les cancers**.

Inhalé : une décoction avec la méthode de la serviette sur la tête est possible, mais faites attention au "plongeon mystique", l'eau est chaude. Les vaporisateurs utilisés en phytothérapie, atteignent une température supérieure à 200°C, température à laquelle la combustion du cannabis génère des goudrons. Grâce aux **différents « vaporizer »** spécialement adapté, à 150-200°C, le cannabis étant brûlé avec la vapeur d'eau (hydrolyse), il produit une fumée, sorte de vapeur d'huiles essentielles, réellement safe et sans goudrons.

Ingéré : de nombreux **livres de cuisine spécialisée** pourront alors vous être d'une grande utilité pour redécouvrir l'appétit, la cuisine et les crèmes brûlées. En cas de cirrhose du foie, certaines préparations sous formes liquides (ampoules, fioles, etc.) contiennent des taux d'alcool qu'il convient d'éviter.

## ► mécanisme d'assimilation

**Fumés**, les cannabinoïdes passent des poumons dans le sang, puis atteignent le cerveau en **moins d'une minute**, et à une dose maximale, quinze minutes après inhalation, coïncidant avec le pic d'effets psychologiques et physiologiques. C'est un processus très rapide, **il dure deux à trois heures**. Environ 50% du THC "**part en fumée**", dont une partie se transforme en goudrons, et seul 25% sera réellement présent dans le sang. A dose égale, un fumeur expérimenté aura un dosage de THC plus élevé dans le sang qu'un novice.

**Ingéré**, le cannabis est plus lent à procurer les premiers effets puisqu'il passe par le système digestif (**30 à 90 minutes**), il est assimilé par l'intestin puis métabolisé par le foie. Il procure aussi des taux de THC sanguins deux à trois fois plus faibles que

fumé. Il faut encore compter deux à trois heures avant d'atteindre le niveau d'effet maximal, le temps de la métabolisation par le foie d'une grande partie du THC. Les effets du cannabis ingéré durent de **quatre à huit heures**, voire plus, exceptionnellement. En effet, grâce à la digestion, les cannabinoïdes sont stockés dans les graisses, puis se redifussent lentement dans le sang, permettant d'assurer une durée d'effet nettement supérieure à la fumée, avec des dosages et des effets vraiment différents.

## ► mécanisme d'action

Une fois absorbés, les cannabinoïdes sont redistribués et stockés dans le corps, vers les tissus des organes les plus irrigués par le sang (cerveau, poumons, foie, glandes surrénales, reins, ovaires et testicules). **Le THC a une demie-vie dans le sang, de 4 jours** environ. Le THC est essentiellement métabolisé par les cytochromes P450 du foie. Il est transformé en métabolite, le **11-OH-THC** (11-hydroxy-THC), trois fois plus psychoactif que le THC lui-même et ayant une demie-vie de 30 heures, lequel est à son tour transformé en THC-COOH (9-carboxy-THC) très présent dans les urines, mais inactif comme la plupart des autres métabolites du cannabis connus à ce jour. Le **THC-COOH** disparaît en une semaine, voire en un mois pour des gros fumeurs quotidiens et de longue date. C'est ce métabolite qui est principalement recherché dans les systèmes de **dépistages rapides utilisés sur la route par les services prépressifs**.

## ► laboratoire et dépistage

L'élimination complète, du corps humain, de tous les composants d'une seule prise de cannabis peut **prendre plus d'un mois**. Les dosages des métabolites de cannabis dans les urines ne permettent pas de situer précisément le moment de la prise ou de **l'effet psychoactif** du cannabis, faute de corrélation avec les traces de cannabis dans les urines. Le THC reste plus longtemps dans le cerveau que dans le sang, ce qui explique que fumé, les effets psychoactifs durent jusqu'à quatre heures, alors que **les taux sanguins de THC** sont déjà devenus quasiment indétectables. Toutefois, il arrive qu'une part négligeable de THC, non métabolisée par le foie, puisse être détectée dans les urines.

## ► surdose et tolérance

Tout comme la morphine, le cannabis utilisé à des seules fins thérapeutiques, n'a pas provoqué de problème de dépendance dans le cadre d'essais cliniques. Ces deux produits ont en commun, le fait de pouvoir être facilement et efficacement autodosé par le malade, quand on lui en laisse la possibilité. D'après des calculs pronostics, la dose létale de cannabis pourrait être provoquée par **la prise unique de 7,5 kg de cannabis séché !** Comparée avec la dose moyenne de THC utilisée dans le cadre des essais thérapeutiques, le rapport dose thérapeutique / dose létale est de **1/40 000**.

Sachant que pour le cannabis, les doses thérapeutiques sont généralement **inférieures aux doses “récréatives”**.

Au sens pharmacologique du terme, la tolérance signifie la capacité acquise progressivement de supporter des doses croissantes d'un produit sans effet indésirable grave. Le cannabis a une bonne tolérance, quand il est utilisé sous sa forme naturelle, grâce à l'un de ses cannabinoïdes, autre que le THC, naturellement présent dans la plante. Ainsi, avec l'utilisation des formes synthétiques de THC seul (la majorité des médicaments actuellement disponibles), des problèmes de tolérance apparaissent.

### ► neurologie

Dans le corps humain, deux types de **récepteurs biologiques, spécifiques aux cannabinoïdes** ont été identifiés, les CB-1 et les CB-2. **Les CB-1** sont des systèmes de récepteurs situés dans plusieurs régions **du cerveau** et dans les tissus périphériques (cœur, prostate, utérus, ovaires, testicules, moëlle épinière et amygdales), ils sont appelés **récepteurs centraux**. **Les CB-2** sont des récepteurs fixés aux macrophages du système immunitaire **dans la rate**, mais aussi dans les amygdales, ils sont appelés **récepteurs périphériques**. Il y a autant de CB-2 dans la rate que de CB-1 dans le cerveau.

Les cannabinoïdes endogènes dans le cerveau, jouent un rôle majeur dans la gestion du stress et de la peur. Ils sont très présents dans les amygdales baso latérales dans la région du cerveau **qui gère la mémoire et la peur**. Ils permettent d'oublier, puis de dépasser les mauvais souvenirs traumatiques, permettant à l'expérience de servir de leçon. Ceci permettrait d'expliquer le **rôle auto-thérapeutique** du cannabis, utilisé par certains consommateurs récréatifs. Certains chercheurs évoquent le **rôle neuroprotecteur** de certains cannabinoïdes ; on vient ainsi de démontrer qu'ils joueraient le rôle d'**antioxydants potentiels**. Il est capital de comprendre que la plupart des essais thérapeutiques, aujourd'hui, ont été réalisés avec des cannabinoïdes synthétiques, copiés à partir de la plante, et non pas avec tous les composants naturels. Ce qui a créé de nombreux effets secondaires que d'autres éléments, présents à l'état naturel dans la plante, permettent de contrer efficacement. L'industrie pharmaceutique le sait, mais préfère étudier chaque composant un par un, quitte à étayer un savoir n'ayant rien à voir avec les effets ou les risques liés au **cannabis naturel, utilisé à des fins thérapeutiques**.

### ► cannabis et immunité

Le rôle et l'incidence immunitaire des récepteurs CB-2, liés aux macrophages du système immunitaire, est encore un mystère aujourd'hui, provoquant les **surenchères médiatiques** quant aux risques éventuels de dépressions majeures du système immunitaire. Ils n'ont jusqu'à aujourd'hui été constatés que sur des cobayes à qui des chercheurs

avaient injecté une forte dose de THC. Aux dosages récréatifs classiques, les incidences immunitaires ne sont pas mesurables, mais pour d'éventuels futurs traitements à très fort dosage, la question méritera alors d'être étudiée. Alors qu'il est notoire que **nombre de séropositifs** et de malades fortement immunodéprimés utilisent du cannabis à des fins récréatives ou thérapeutiques, les **incidences immunitaires** de cette plante n'ont toujours pas fait l'objet d'une **revue de la littérature scientifique**. Pourtant plus d'un million de malades immunodéprimés (sida, hépatites, cancers, sclérose, etc.) sont prêts à participer à des essais sur le cannabis thérapeutique en France. **Ils attendent encore** des essais en nombre suffisant.

### ► botanique

Les composants psychoactifs sont majoritairement présents dans les terminaisons fleuries (**les têtes**) du plan femelle du cannabis sativa. Ceci explique qu'avec l'aide des dernières techniques de modifications génétiques (OGM), les pieds cultivés pour une production intensive et une rentabilité maximale mesurent moins d'un mètre et n'ont quasiment plus de feuilles, juste des têtes, sortes de bonzaïs gluants.

### ► marketing

Le haschich est obtenu après tamisage, permettant ainsi de récolter le pollen qui une fois compressé, se présentera sous l'aspect de tablette de “chocolat”. Pour les Hollandais, inconditionnels du haschich, il existe des systèmes (**Pollinator<sup>®</sup>**, **Ice-O-Lator<sup>®</sup>**) qui permettent, à partir de production personnelle de cannabis en quantité modeste, de fabriquer son propre **haschich thérapeutique**, afin de garantir la pureté et la qualité du produit.

A partir du pollen, on peut aussi fabriquer différents types d'extraits sous forme liquide. **L'huile de cannabis** est à utiliser avec grande précaution, à cause de taux de THC très élevés. Elle est surtout prise en infusion. Les bières et autres boissons dites “à base de cannabis” ne sont que des **produits de marketing**. En phytothérapie, il existe aussi **des onguents, des baumes, de la teinture-mère, des extraits d'huiles essentielles**, à partir desquels il devient plus facile pour l'industrie pharmaceutique de produire **des gélules et des cachets, des aérosols et des sprays, des gouttes pour l'œil et diverses formes de suppositoires**, à base de cannabis.

### ► bigpharma

Le manque d'intérêt pour la plante de la part de l'industrie pharmaceutique s'est longtemps expliqué par le fait que le cannabis, étant un produit naturel, **appartient au domaine public** : il ne peut donc pas être breveté. Il faut tout d'abord être capable de produire des plants dont la composition soit connue, précise et surtout stable et reproductible. Il ne reste plus alors qu'à trouver **des modes d'administration**, faciles d'emploi pour n'importe

quel malade, surtout pour les non fumeurs et ceux qui ne veulent pas d'effets psychotropes. C'est seulement suite à ces étapes, que des essais thérapeutiques ont pu commencer. La recherche sur les dérivés du THC est nécessaire, ou du moins des tentatives de modifications génétiques de sa structure, afin de pouvoir en **ôter l'effet psychoactif**, mais surtout de pouvoir déposer des brevets. Le Dr. Mechoulam indique que si le cannabis était légal, **il remplacerait immédiatement 10 à 20% de tous les médicaments** sur ordonnance, et que peut-être 40 à 50% des remèdes actuels pourraient être à base d'extraits de cannabis.

## les essais thérapeutiques

### ► accès compassionnel

**L'AFSSaPS** (Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé), dans le rapport annuel 2001 du comité de coordination des vigilances des produits de santé, au chapitre **"Cannabis et dérivés : usage thérapeutique"**, fait une mise à jour des dernières informations en matière d'essais thérapeutiques : *"Actuellement, le Royaume-Uni fait figure de précurseur puisqu'il est le seul pays en Europe à utiliser le Cannabis et ses dérivés dans un but thérapeutique. Effectivement, deux agonistes synthétiques, le dronabinol (Marinol®) et la nabilone (Cesamet®) sont déjà commercialisés comme médicaments en Grande-Bretagne et aux Etats-Unis. Ces deux spécialités pharmaceutiques sont indiquées dans le traitement des vomissements induits par la chimiothérapie anticancéreuse (après échec des antiémétiques de référence). Le dronabinol est également indiqué comme orexigène chez les patients atteints du sida.*

*Ces deux cannabinoïdes sont en France, inscrits sur la liste des stupéfiants. Ils peuvent être prescrits sous la forme d'autorisations temporaires d'utilisation (ATU) nominatives. Le cannabis ou ses dérivés pourraient également avoir des vertus thérapeutiques dans les traitements symptomatiques des douleurs résistant aux traitements conventionnels du glaucome à angle ouvert, de la sclérose en plaques, de l'asthme et de l'épilepsie. Le Royaume-Uni semble actuellement le seul pays à conduire des essais cliniques dans ce cadre. Le laboratoire britannique **GW Pharmaceuticals** est en train de développer un médicament à base de dérivés de cannabis (THC et Cannabidiol) sous la forme de **spray sublingual** pour lutter contre la douleur aiguë neurogène et spastique. Ce médicament est actuellement en phase III (70 patients). Le laboratoire souhaiterait obtenir une autorisation de mise sur le marché (AMM) au Royaume-Uni au troisième trimestre 2002, avant d'engager une procédure de reconnaissance mutuelle. Durant l'été 2001, le laboratoire (GW Pharmaceuticals) fait savoir qu'il*

*était intéressé par le développement d'expérimentations cliniques en France. Depuis, trois équipes médicales françaises ont pris contact avec ce laboratoire afin de faire des recherches biomédicales dans trois indications différentes, la sclérose en plaque, le glaucome, l'état cachectique chez les séropositifs. Le laboratoire a également indiqué qu'il s'intéressera à d'autres indications et formes galéniques ultérieurement.*

**L'Unité "stupéfiants et psychotropes"** a transmis en janvier 2002 au directeur général une étude bibliographique sur l'utilisation thérapeutique du cannabis. Environ **10 ATU de Marinol® (THC) ainsi qu'une ATU pour du THC en spray** ont été délivrées par l'Afssaps depuis juillet 2001. "

Cette liste d'ATU (Autorisation Temporaire d'Utilisation) est la preuve d'un travail assidu de l'AFSSaPS sur les pistes prometteuses du cannabis thérapeutique. Une ATU a été oubliée, la première pour un produit à base de dérivés de THC, celle que nous avons défendue, obtenue et annoncée dans les pages de Action (N°52) et Protocoles (N°6) dès mars 1998 : il s'agit du Cesamet® (**nabilone**), distribué par Cambridge Laboratories, comme **anti-vomitif** couramment employé en Grande Bretagne. De nombreuses études comparatives ont établies la faible toxicité de ce produit, **son absence d'effets secondaires** et son efficacité pour une grande majorité de malades, précisément là où les autres anti-vomitifs classiques échouent, comme le Vogalène® de Schwarz Pharma, le Kytril® de Roche, le Primpéran® de Sanofi-Synthelabo et le Zophren® de GlaxoSmithKline.

En août 1998, l'AFSSaPS a tranché. Les études de Cambridge Laboratories sur les **interactions avec les traitements VIH**, finalement, n'étaient plus suffisantes et ne permettaient donc pas la mise en place d'une ATU de cohorte. Une bonne chose pour les laboratoires concurrents qui ont pu finir la mise au point de leur propre version "stupéfiante" à base de cannabinoïdes.

### ► rimonabant®

Sanofi Synthelabo a intégralement sponsorisé le **symposium sur les cannabinoïdes de l'ICRS** (International Cannabinoids Research Society), satellite du 13<sup>ème</sup> congrès international de pharmacologie à la Grande-Motte du 23 au 25 juillet 1998. En effet, ils avaient découvert, peu de temps avant, la clé des **antagonistes aux récepteurs cannabinoïdes CB-1 et CB-2**, première étape indispensable pour étudier avec précision les mécanismes de ces récepteurs.

Le **Rimonabant®** (SR141716), antagoniste du CB-1 et CB-2, a été isolé en 1994, à Paris, avec une équipe de l'**Hôpital de la Salpêtrière**. En recrutant des **fumeurs de joints de Toulouse**, ils avaient déjà pu démontrer dès avril 2001, qu'avec cet antagoniste, ils pouvaient réduire de 60% l'effet "High" et de 40% l'effet "Stone" de la plante fumée. En bloquant les CB-1 on s'aperçoit que l'attrance vers des nourritures sucrées et des bois-

sons alcoolisées, que **provoque fréquemment le cannabis**, diminue. Cette molécule, baptisée Rimonabant®, est aujourd'hui en étude de phase III comme traitement éventuel de la schizophrénie, du sevrage tabagique ou même de l'obésité. En 2001, Gérard Lefur, directeur exécutif, explique que si le cannabis a la vertu de **stimuler l'appétit**, les antagonistes, en bloquant nos récepteurs aux cannabinoïdes endogènes, peuvent par contre avoir la vertu de nous **couper l'appétit**. En novembre 2002, le département de recherche sur le système nerveux central de Sanofi, basé à Toulouse, confirme que suite à une semaine de traitement, ils arriveraient à obtenir une **baisse de nourriture de 50%**, une perte de poids moyenne de 20%, et une perte de tissu graisseux de 50%. Qui dit mieux ? D'autres essais avec le Rimonabant® ont cherché à vérifier son efficacité sur le contrôle de la prise de poids, aux dosages de 5 ou 20 mg, comparé à placebo. Les participants de cet essai, n'auraient **perdu que 4 kg en 16 semaines**, en moyenne. Un autre essai de phase III teste l'efficacité chez des personnes diabétiques ou ayant des problèmes lipidiques. En fait, en 1997, Sanofi-Synthélabo avaient déjà découvert mieux, l'**antagoniste "sélectif" du CB-1 ou du CB-2**, le fameux SR 144528.

### ► **cesamet®**

La compagnie pharmaceutique américaine, **Eli Lilly, qui a breveté la nabilone en 1971**, a mis au point, plus tard, son propre antagoniste, le LY 320135. Ils n'ont donc pas défendu ce trop simple agoniste. C'est alors qu'une démonstration est faite au sujet de la nabilone : **sa structure chimique n'a rien de comparable au THC**, et ne doit donc pas être classée comme un stupéfiant, précise alors l'OMS. Cependant, activant les récepteurs endogènes, elle produit **un léger "high"**, moitié moins fort que le THC, mais qui conduit néanmoins la FDA à la classer comme stupéfiant. Pourtant, en Angleterre, où Cambridge Laboratories a pu distribuer cette molécule, aucun cas d'abus ou de dépendance n'a jamais été signalé, alors même qu'elle était accessible sur simple prescription médicale.

### ► **marinol®**

Aux Etats-Unis, le Marinol® (dronabilone) a été découvert **par le National Cancer Institute en 1971**, puis breveté par les laboratoires Roxanne. Il a été testé pour ne pas provoquer de "high", et donc ne pas occasionner de dépendance ou même d'attrait de la part d'usagers de cannabis. Mais elle a provoqué autant d'effets secondaires que ceux qu'elle devait alléger, donc il n'a pas convaincu les malades.

### ► **cp-55,940**

Le laboratoire Pfizer a peut-être abandonné trop tôt un projet concernant le CP-55,940, qu'ils ont mis au point **eux aussi au début des années 70**, en même temps que la nabilone, le dronabilone aux

Etats-Unis **et la loi de 70 en France**. Il avait la particularité attrayante de **se dissoudre facilement dans l'eau** contrairement au THC qui se dissout mieux dans les corps gras. Il a donc été testé **en injection intramusculaire**. Baptisé par la suite **levonantradol**, il avait une efficacité plus grande que le THC pour activer les CB1 et CB2. Mais ce produit s'est montré environ **soixante fois plus puissant que le THC**. Ces études étaient donc faites avec une dose équivalente à la **consommation mensuelle** d'un usager récréatif classique, **en une seule injection** ! L'idéal, si on avait cherché à "démontrer" les risques de crises de schizophrénies foudroyantes. N'arrivant pas à **annuler les effets psychotropes**, Pfizer décide d'abandonner cette molécule vers les années 80. Mais comme elle représente un excellent **marqueur radioactif**, elle est utilisée pour ses qualités de traçabilité au scanner, qui permettent de faciliter l'identification du premier récepteur endogène aux cannabinoïdes, le CB1. Les chercheurs expliquant qu'un des challenges était de trouver le mode d'administration permettant d'avoir les taux de **THC les plus élevés possible dans le sang**.

### ► **intox et fumée**

Le Dr. Francis de l'Université McGill à Montréal a mené un essai sur la sclérose en plaque avec 600 patients, dont le but était de **comparer la fumée de joints et celle d'un vrai placebo, ayant le même goût et la même saveur**, pour contrôler les spasmes douloureux liés à cette maladie. Les résultats déclaratifs des patients étaient formels **en faveur des joints**, mais selon lui il s'agissait d'un effet psychosomatique non étayé par un examen approfondi et mesurable de ces résultats ! **La fumée, c'est nettement moins bon que fumer**.

Très prochainement, plusieurs laboratoires pharmaceutiques vont lancer des campagnes marketing visant à améliorer la **perception des médecins** quant à l'utilisation de cannabinoïdes à des fins thérapeutiques. Si quelques **grosses compagnies pharmaceutiques** ont été les pionniers en la matière, aujourd'hui quasiment toutes ont en développement des produits à base de cannabinoïdes. Nous allons entendre parler prochainement de **l'AM-251, du HU-210, du CT-3, du JWH-133, du Dexanabinol et du Cannador®**, à base d'un seul cannabinoïde. D'autres laboratoires comme **GW Pharma, Pharms Corporation ou des universités allemandes** produisent déjà des traitements comprenant l'ensemble des cannabinoïdes naturels, permettant des résultats nettement supérieurs et démontrant enfin les **véritables progrès médicaux qu'il est possible d'obtenir** avec du cannabis, quand on écoute les patients.

# brèves

## ► inhibiteurs de protéase, diabète et femmes

Parmi les effets secondaires des inhibiteurs de protéase, **la perturbation du métabolisme des glucides est souvent rapportée**, aboutissant parfois à une hyperglycémie prolongée. Dans un fonctionnement correct de l'organisme, le pancréas produit une hormone, **l'insuline qui fait baisser le taux de sucre dans le sang**. Chez certains, l'organisme résiste à l'effet de l'insuline. Celle-ci ne devenant pas assez efficace, le pancréas doit surproduire de l'insuline en plus grande quantité. **Cette résistance insulinaire épuise le pancréas et peut à terme provoquer le diabète.**

Une recherche menée aux Etats Unis vient de mettre en évidence que les femmes séropositives sous inhibiteur de protéase couraient près de **trois fois plus de risques de contracter un diabète** que les femmes qui n'en prenaient pas. **1.785** femmes séropositives ont participé à cette étude entre 1994 et 1998, avec une durée moyenne de participation de trois ans. **Suivies tous les 6 mois**, les données concernant leur traitement, leur état de santé, etc. ont ainsi été recueillies régulièrement. L'âge moyen des participantes est de 37 ans, 55 % d'entre elles sont noires, 30 % hispaniques, 27 % comptaient moins de 200 CD4 à l'inclusion et avaient une charge virale moyenne de 56.000 copies. Les femmes utilisant des corticostéroïdes, de la pentamidine (Pentacarinat®), ayant des antécédents de diabète ou étant enceintes étaient exclues de l'étude, ces conditions pouvant contribuer à augmenter le risque de diabète.

**69 cas de diabète ont été enregistrés.** Le risque de diabète est beaucoup plus élevé chez les femmes qui prennent des inhibiteurs de protéase (**2,8%**) que chez celles qui ne prennent que des nucléosides (**1,2%**) ou que chez celles qui ne sont pas séropositives (**1,4%**). D'autres facteurs semblent jouer un rôle important : **le poids** (les femmes obèses courent davantage de risques de développer un diabète que celles ne souffrant pas de problème de surpoids), et **l'âge** (le risque de diabète augmentant avec les années). Ainsi les analyses multivariées montrent que l'utilisation d'inhibiteur de protéase constitue un facteur de risque qui multiplie le risque d'apparition d'un diabète par 2,9, tandis que l'âge multiplie ce risque par 1,75 pour 10 ans, et que l'indice de masse corporelle le plus haut multiplie ce risque par 2,7.

Il est donc **essentiel de procéder à des tests de dépistage du diabète** chez les femmes les plus âgées et les plus lourdes qui suivent un traitement par inhibiteur de protéase, notamment chez celles qui utilisent cette classe de médicament depuis longtemps.

## ► le syndrome respiratoire aigu sévère (sras)

Depuis plus d'un mois, on entend beaucoup parler du SRAS. Comme toute maladie infectieuse transmissible, elle doit être connue des personnes séropositives au VIH, plus sensibles à en développer la maladie, **afin de mieux l'éviter.** Aujourd'hui, la nature précise de l'agent responsable du SRAS n'est pas connue de façon certaine. Les cher-

cheurs s'orientent vers la piste d'un **nouveau virus de type Coronavirus**, couramment impliqué dans des infections ORL bénignes chez l'homme. Mais il ne s'agit actuellement que d'une hypothèse non définitive. Le 2 mai dernier, des chercheurs ont découvert le codage génétique du virus.

**Les signes cliniques du SRAS sont banaux** et peuvent être également observés au cours d'autres infections respiratoires : le syndrome commence par une **fièvre supérieure à 38°C** d'apparition brutale associée généralement à des **signes respiratoires** (toux sèche, essoufflement, difficultés respiratoires). D'autres symptômes peuvent être constatés comme des maux de tête, des douleurs musculaires et un malaise général. **Le syndrome justifie systématiquement une hospitalisation.** Chez 10 à 20% des personnes, les troubles respiratoires nécessitent une assistance respiratoire. **Dans la majorité des cas, l'évolution est favorable.** Le taux de mortalité est aujourd'hui estimé à 4%.

Actuellement, le seul mode avéré de transmission est le **contact rapproché avec une personne malade.** L'agent du SRAS se transmet de personne à personne principalement par le biais des postillons issus d'une personne malade de SRAS. D'après les données actuelles, la période d'incubation de la maladie varie de 2 à 10 jours après contamination (la moyenne étant de sept jours).

**Aucun traitement curatif ou préventif spécifique n'existe à ce jour.** Les antiviraux sont utilisés du fait de l'hypothèse virale de la maladie, mais ils n'ont pas fait la preuve de leur efficacité. Les antibiotiques, actifs uniquement sur les bactéries, ne sont pas indiqués pour traiter les infections virales, sauf en cas de surinfection bactérienne. Pour le moment, aucun test de dépistage n'est disponible en pratique courante, le diagnostic de SRAS est posé sur l'évolution clinique et les résultats d'examens (prise de sang, radio et scanner pulmonaire, etc.). Deux méthodes diagnostiques sont en cours de validation : un test PCR et une technique sérologique (recherche dans le sang d'anticorps dirigés contre l'agent responsable du SRAS).

## ► l'ans renouvelée pour 6 ans

Le Conseil d'administration de l'Agence nationale de recherche sur le sida a voté à l'unanimité en faveur du **renouvellement de l'agence pour une durée de six ans et d'un élargissement de ses missions à tous les domaines de recherche sur les hépatites B et C.** Ce renouvellement sera effectif au 1er janvier 2004, à l'expiration de la convention actuellement en vigueur et après décision des ministres chargés de la recherche et des finances.

L'ANRS est un groupement d'intérêt public qui a été créé en 1992, pour une durée initiale de 6 ans, renouvelée ensuite pour une période de 2 ans puis de 3 ans. L'ANRS coordonne et finance, en France, les recherches sur le VIH/sida dans toutes les disciplines (recherche biologique fondamentale, vaccinale, clinique et épidémiologique, en santé publique et sciences de l'homme et de la société). Elle anime et soutient également des programmes de recherche dans les pays en développement. Elle est

maintenant chargée d'animer et de financer la recherche clinique, thérapeutique et en santé publique sur l'hépatite B et C. La question de son renouvellement a fait l'objet d'un débat au sein du gouvernement qui envisageait notamment son rattachement à l'INSERM. C'est pour cela que les associations se sont mobilisées et ont pu remettre au gouvernement plus de **5.000 signatures de la pétition** relayée par les revues associatives, dont Protocoles.

## ► l'office national d'indemnisation des accidents médicaux (oniam)

L'Oniam vient de mettre en place un **numéro vert 0800.779.887** pour l'information et le préenregistrement des personnes concernées. Depuis octobre 2002, **l'ONIAM indemnise au titre de la solidarité nationale l'aléa thérapeutique** (l'accident médical qui n'est dû à aucune faute).

Selon la loi, **toute personne qui croit être victime d'un accident médical pourra s'adresser à cette commission régionale, qui instruit la demande et diligente une expertise**. Si celle-ci juge que l'accident n'est pas lié à une faute, l'indemnisation sera établie et attribuée par l'Oniam. L'Oniam compte 21 membres titulaires, représentant les usagers, la Fédération hospitalière de France, la Fédération des hôpitaux privés, la Caisse nationale d'assurance maladie, le Centre national des professions de santé, ainsi que les services administratifs du ministère de la Santé. Il est essentiellement financé au moyen d'une dotation de la sécurité sociale.

## ► deuxième répi lyonnaise

**Le mercredi 21 mai 2003** de 19h à 22h, Act Up-Lyon vous invite à sa 2<sup>ème</sup> Réunion Publique d'Information sur le thème "**Sexualité et séropositivité**". Quand ça ne bande pas ou ne mouille pas, quand ça fait mal ou que ça ne jouit pas, ce n'est ni en gardant le silence, ni en nous opposant un silence que les problèmes s'arrangeront : problèmes fonctionnels, problèmes d'interactions avec nos traitements, problèmes psychologiques, affectifs, sociaux, problèmes liés à l'absence de parole privée ou publique. Comment évaluer la nature de ces problèmes qui concernent à la fois les hommes et les femmes, à qui s'adresser et que faire ? Pour tenter de répondre à ces questions, **plusieurs spécialistes seront présents** : Dr Pierre-Louis Chiarello (médecin de ville et vacataire au service infectieux de HEH), Dr Sophie Rochet (médecin sexologue et psychothérapeute en cabinet privé ainsi qu'à HEH et à l'Hôtel Dieu), Dr Christine Fernandez (Présidente de l'association Cabiria, et médecin généraliste intervenant aux CIDAG porte 17 et Espace Prévention Santé ainsi qu'au Planning familial) et un membre de la commission Traitements & Recherche d'Act Up-Paris. Cette RéPI aura lieu au **Palais de la Mutualité, Place Jutard à Lyon III<sup>ème</sup>**. Métro : Guillotière. Cette RéPI est organisée par Act Up-Lyon [[actuplyon@free.fr](mailto:actuplyon@free.fr)], en partenariat avec Act Up-Paris et avec le soutien de Ensemble contre le sida.

## ► plus cancéreux que moi, tu meurs (Pierre Desproges)

Le **4 juin** prochain, nous organisons notre **43<sup>ème</sup> RéPI** sur le thème "**Cancers et VIH**".

De plus en plus d'informations nous parviennent sur les risques de cancer augmentés chez les personnes séropositives. Le système immunitaire attaqué par le VIH se défendra moins efficacement contre l'invasion cancéreuse. Le mot cancer fait peur, pourtant on sait l'intérêt d'un dépistage précoce pour réduire la prolifération des cellules cancéreuses. En s'y prenant à temps on peut éviter de sérieuses complications, car les techniques de prise en charge progressent (radiothérapie, chimiothérapie, chirurgie, greffe, immunothérapie, etc.).

Lymphomes, carcinomes hépatocellulaires, cancers dus aux papillomavirus, cancers du poumon : cette RéPI nous permettra de faire le point sur les cancers les plus fréquents, leur prévention, les facteurs de risque, la prise en charge, etc. Pour cela plusieurs spécialistes viendront répondre à nos questions.

Rendez-vous le mercredi 4 juin de 19h à 22h, au **Centre Wallonie Bruxelles, 46, rue Quincampoix, Paris IV<sup>ème</sup>**, Métro : Châtelet Les Halles ou Rambuteau.

## ► errata

L'essai **Dapd 202** : des informations erronées ont été publiées dans le dernier numéro de Protocoles. Nous reviendrons sur cet essai au moment de son démarrage. L'essai **ANRS 116** ne s'intitule pas Autokar, comme initialement décidé, mais a été baptisé "**Salto**".

L'essai **Véga**, n'a pas exclu la seule femme comme nous l'écrivions dans le dernier numéro, une autre participante se trouve toujours dans l'essai.

## ► calendrier

La commission Traitements & Recherche se réunit tous les 15 jours **le jeudi à 19h**. Vous pouvez nous rejoindre, le travail ne manque pas. Les prochaines réunions se tiendront les **15 et 22 mai, 5 et 19 juin, 3 et 17 juillet**. Une permanence téléphonique est assurée tous les après midi de 14h à 18h, au 01.49.29.44.82. **Les prochaines RéPI** prévues d'ici la fin de l'année 2003 porteront sur **cancers et VIH, pédiatrie, prostitution, femmes**.

# 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 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.

# 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, 18 €).

## ► 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.

## ► 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 & Recherche d'Act Up-Paris. Disponible par **abonnement** (équivalent à la couverture des frais d'envoi) **8 € pour 6 numéros**.

## ► 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, 2,50 €). Des RéPI sont aussi organisées en province.

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

Elle regroupe les principaux articles parus dans la presse française et internationale commentant des actions d'Act Up ou des sujets sur lesquels nous travaillons. Disponible sur demande contre frais de port, 2 €.

## ► 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 €).**

## ► site internet

<http://www.actupparis.org>

Retrouvez Protocoles en ligne, mais aussi Action, Action = Vie, les communiqués de presse, les infos médicales et sociales, les rendez-vous d'Act Up-Paris.

**Sur notre site : <http://www.actupparis.org/>**

## réunion publique d'information

► la 43<sup>ème</sup> RéPI  
d'Act Up-Paris  
aura pour thème :

**cancer et vih**

Elle se déroulera le mercredi 4 juin  
de 19H00 à 22H00  
au Centre Wallonie Bruxelles.