

protocoles
est le 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**
Nicolas Auzell
Hugues Fisher
Jérôme Martin
Maryvonne Molina
Stéphane Pasquay
Médéric Pouyé
Gérald Sanchez
Claire Vannier

Imprimerie
Autographe / Paris

Tirage
10.500 exemplaires

[édito]

Paris accueille du 13 au 16 juillet 2003 au Palais des Congrès de Paris la 2^{ème} conférence de l'International Aids Society (IAS) sur la pathogénèse et les traitements du VIH.

L'Agence nationale de recherche sur le sida (ANRS) en assure la co-direction scientifique. Cette conférence réunira les chercheurs mondiaux pour faire le point des connaissances scientifiques et des controverses actuelles.

Mais elle s'est aussi dotée d'un « Comité international de liaison avec les communautés » avec lequel nos associations nationales, regroupées au sein du TRT-5, se sont beaucoup mobilisées pour organiser un forum communautaire qui aura lieu en préambule, le 13 juillet. Ce forum a pour objectif de pointer les attentes des malades en matière de recherche et de traitements à travers 3 axes de travail : la connaissance du VIH et des traitements, les essais thérapeutiques et l'accès aux traitements.

Les réflexions des participants communautaires porteront sur la manière de faire évoluer les relations entre soignants et malades afin que ces derniers deviennent acteurs de leur prise en charge ; sur la question de l'éthique dans la recherche, avec comme impératif absolu la protection des malades ; sur leur participation dans les instances pilotant les essais thérapeutiques. Nous débattrons également du défi permanent que constitue l'information aux malades. La session sur l'accès aux traitements exposera la situation actuelle, catastrophique, de l'accès aux médicaments dans les pays du Sud. Il sera question de la cohésion des malades pour accéder aux traitements et aux soins, dans chaque pays. La réflexion devra permettre de dégager les objectifs à atteindre auprès des décideurs politiques et les initiatives internationales dans lesquelles les représentants des malades doivent peser.

Affirmer la manière de mener la recherche,

du moins donner une idée de ce qu'on peut en attendre, faire profiter de ses résultats le maximum de malades dans le monde et établir des revendications communes, c'est l'objectif que s'est fixé ce forum, à la veille de l'ouverture d'un des grands rendez-vous mondiaux de la recherche sur le sida.

[sommaire]

- 2 repères, vigilance, phases**
- 3 essai lopilip**
- 4 essai résist 2**
- 5 essai a-peg**
- 6 et toujours vespa, amp, cophar 1**
- 8 dossier vih-2**
- 13 questionnaire femmes**
- 14 article loi huriet**
- 15 tableau appellations**
- 16 article traitement d'urgence**
- 18 article resultats coinfection**
- 19 tableau**
- 20 news brèves**
- 22 glossaire**
- 24 médias et outreach**

[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	LOPILIP	RÉSIST2	A-PEG			
NAÏFS	NON	NON	NON			
PRÉ-TRAITÉS	OUI	OUI	OUI			
CHARGEVIRALE	INDIFFÉRENT	> 1.000	< 400			
NOMBREDECD4	INDIFFÉRENT	INDIFFÉRENT	INDIFFÉRENT			
INFECTIONS OPPORTUNISTES	INDIFFÉRENT	NON	HÉPATITE B CHRONIQUE			
BÉNÉFICEDIRECT	OUI	OUI ET NON	OUI			

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.

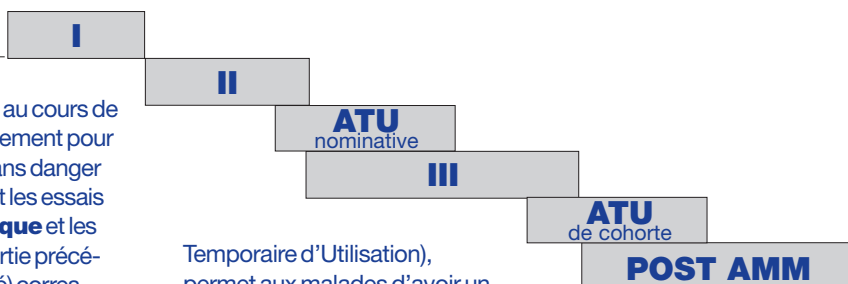
- **remboursements de frais de transport** (défraiement).

- **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.

lopilip [espoirs]

Etude de phase IV, multicentrique, de pharmaco-épidémiologique prospective de l'incidence et de la prévalence des troubles glucido-lipidiques chez des malades recevant une multithérapie antirétrovirale incluant le lopinavir/ritonavir.

► à qui s'adresse cet essai ?

A **150 personnes**, naïves de tout traitement antirétroviral ou déjà traitées, mais naïves d'antiprotéase, ou déjà traitées et dont le traitement comprenait une antiprotéase.

► commentaire

Il ne faut pas oublier que le laboratoire Abbott est évidemment présent dans la conception et la mise en place de cette étude où le **bénéfice du patient est relatif** !

Au départ, cet essai devait être complémentaire des essais de l'ANRS, Cophar I et Cophar II, (lire pages 6-7) donc essentiellement d'ordre pharmacologique. Alors que'il nous semble important de connaître la corrélation entre les effets indésirables et les concentrations plasmatiques du lopinavir, l'objectif d'ordre pharmacologique est passé au **second plan**. De plus, les objectifs principaux que sont l'apparition, l'importance des troubles métaboliques et la clarification de leur prise en charge, ne pourront sans doute pas être atteints au vu de la durée de l'étude. La durée de 48 semaines prévue est **trop courte** pour mettre correctement en évidence les modifications biologiques et morphologiques liées aux antirétroviraux, 60 semaines ou plus aurait été évidemment mieux !

► quel est l'objectif de cet essai ?

L'objectif principal est l'évaluation de l'incidence et de la prévalence d'apparition ou d'aggravation des troubles glucido-lipidiques chez des personnes débutant une multithérapie comprenant le lopinavir/ritonavir (Kaletra®).

Les objectifs secondaires sont : la relation entre les concentrations plasmatiques résiduelles du lopinavir et les troubles métaboliques ; l'évolution des troubles métaboliques sous traitement hypolipémiant (régime et/ou traitement médicamenteux) ; l'évaluation de la survenue ou de l'aggravation des troubles lipodystrophiques ; l'étude des facteurs de risque de survenue de ces troubles (âge, sexe, poids, traitement antirétroviral antérieur et sa durée, charge virale, CD4, concentration plasmatique de lopinavir et de ritonavir, antécédents familiaux, etc.).

► quels sont les traitements proposés ?

Les participants seront répartis en 2 bras :

Groupe 1 : 75 personnes naïves de tout traitement antirétroviral ou déjà traitées mais naïves d'antiprotéase.

Groupe 2 : 75 personnes déjà traitées par antiprotéase. Le traitement prescrit est lopinavir (400 mg) et ritonavir (100 mg) sous forme de 3 capsules molles de Kaletra® 2 fois par jour au moment des repas. Si le traitement

comprend un inhibiteur non nucléosidique (névirapine ou éfavirenz) la posologie sera de 4 capsules molles de Kaletra® 2 fois par jour au moment des repas. Sont autorisés aussi les traitements antirétroviraux concomitants suivants : AZT, 3TC, abacavir, ddI, d4T, ténofovir. La mise sous traitement pour les patients naïfs se fera selon les recommandations du rapport Delfraissy.

► quels sont les critères pour y entrer ?

Avoir plus de 18 ans, être infecté par le VIH, quelle que soit la charge virale et le taux de CD4, l'**observance** devra être **optimale**. Il s'agit de patients naïfs de tout traitement, ou de patients prétraités, mais **naïfs de Kaletra®**.

► quels sont les critères d'évaluation ?

Le critère principal est l'incidence et la prévalence d'apparition ou d'aggravation des troubles glucido-lipidiques chez des patients débutant Kaletra® au sein d'une multithérapie.

Les critères secondaires sont l'incidence et la prévalence d'apparition des troubles glucido-lipidiques nécessitant une prise en charge thérapeutique ; la relation entre les concentrations plasmatiques résiduelles du lopinavir et du ritonavir avec les troubles métaboliques ; l'évolution de ces troubles sous traitement hypolipémiant ; les troubles lipodystrophiques (changement morphologiques évalués par le questionnaire de CARR, poids et mesures périmétriques).

► comment se déroule l'essai ?

La durée pour chaque participant est de **48 semaines**, la durée totale de l'essai de 18 mois.

A chaque visite prévue, après un mois (M1), puis à M3, M6, M9, M12, sont prévus : un **examen clinique**, un **bilan biologique** et une **prise de sang** pour la mesure de la charge virale, des CD4, les dosages plasmatiques de certains antirétroviraux (antiprotéases et non-nucléosides). Au début et en fin d'étude, une hyperglycémie provoquée nécessitera de rester **2 heures au laboratoire**. **En cas de troubles un régime sera instauré** avec ou sans statines pour une hypercholestérolémie un régime sera instauré avec ou sans fibrate pour une hypertriglycéridémie, avec ou sans antidiabétiques non insulino-sécréteurs type metformine pour une hyperglycémie. Une **étude génétique** concernant certains marqueurs de l'ADN responsables de la variabilité pharmacologique des antirétroviraux sera menée. Enfin un questionnaire est prévu, mais il semble trop succinct pour être vraiment utile. **7 centres** sont prévus en région parisienne.

qui contacter ?

► **coordinateur clinique de l'essai**
Pr Dominique Salmon-Céron,
Hôpital Cochin 75014 Paris

01 58 41 21 29

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

résist 2

[boehringer ingelheim]

Etude randomisée, en ouvert comparant l'efficacité et la tolérance du tipranavir/ritonavir, à celles de l'association d'une autre antiprotéase/ritonavir chez des patients en multi-échec thérapeutique.

► à qui s'adresse cet essai ?

A des personnes, ayant déjà pris plusieurs antirétroviraux de **chacune des trois classes**. Le virus doit être **résistant aux antiprotéases**, c'est-à-dire porteur d'une à deux mutations de résistance déterminées par génotype.

► commentaire

Résist 2 est le 3^{ème} essai de phase III, proposé, en France, aux personnes séropositives en impasse thérapeutique. Il inclura 808 malades dans le monde, dont **180 en France**. Cet essai est dit « compétitif », si le rythme des inclusions est plus rapide en France, un nombre plus important de patients pourront y être inclus. Ce système est très défavorable pour les pays les moins performants dans la recherche VIH qui se retrouvent souvent être les mêmes pays dans lesquels l'accès aux soins et aux traitements est le plus difficile.

Résist 2 permet à 60 malades d'accéder au tipranavir, c'est peu, mais les 60 autres participants pourront se voir proposer cette nouvelle molécule **après 8 semaines** de traitement, si leur charge virale n'a pas diminué de plus de 0.5 log, si elle reste supérieure à 10 000 copies, ou enfin si après diminution elle remonte. Ces personnes sortiront alors de l'essai et entreront dans une étude « roll over ».

Aux personnes incluses qui présentaient plus de deux mutations affectant la protéase virale, il a été proposé de rentrer dans l'essai 1182.51, une étude de phase II de pharmacocinétique. Mais, depuis le 15 mai 2003, **les inclusions sont terminées**, les malades inclus dans Résist 2, porteur des mutations n'ont donc **plus de chance d'accéder au tipranavir** dans l'immédiat. Qu'arrivera-t-il à une personne exclue de Résist 2 dont les CD4 sont inférieurs à 100 ?

Un essai compassionnel devrait démarrer, après 6 mois de retard, en septembre 2003 mais il n'est ouvert qu'à **43 personnes**, alors que pour au moins 300 malades en impasse thérapeutique ont besoin d'urgence d'une nouvelle molécule. Ce retard dans l'accès au tipranavir est d'autant plus choquant qu'avec l'ouverture de l'ATU de cohorte pour le T20, fin avril 2003, ces malades auraient pu bénéficier de deux nouvelles molécules, augmentant considérablement les chances de réponse virologique.

qui contacter ?

► investigateur principal

P^R Bruno Hoen,
CHU 25030 Besançon

03 81 21 85 33

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

► quel est l'objectif de l'essai ?

Le but de cet essai est d'évaluer **l'efficacité et la tolérance du tipranavir**, associé à une faible dose de ritonavir. Pour cela les résultats obtenus seront comparés à ceux d'une association d'antirétroviraux comprenant une autre antiprotéase boostée par une faible dose de ritonavir. Cette antiprotéase aura été déterminée par un génotype (analyse de la sensibilité de votre virus aux différents antirétroviraux) et définie comme étant le traitement optimal pour vous.

► quels sont les critères pour y entrer ?

Etre âgé de plus de 18 ans, avoir une **charge virale supérieure à 1.000 copie/ml**, être porteur d'un virus résistant aux antiprotéases, avoir pris durant 3 mois minimum un traitement antirétroviral contenant un médicament de chacune des 3 classes disponibles, avec au moins deux associations différentes contenant une antiprotéase, dont votre traitement actuel, ce dernier devant être suivi depuis au moins 3 mois lors de l'inclusion, avoir un taux de cholestérol total de 4 g/l maximum, avoir un taux de triglycérides de 7,5 g/l maximum. Pour les femmes avoir un test de grossesse négatif et utiliser une contraception efficace durant la durée de l'essai. Les personnes naïves de tout traitement antirétroviral ou celles ayant déjà pris du tipranavir ne peuvent pas participer à cet essai. Le recrutement devait se terminer fin août, mais vu du retard dans les inclusions, le laboratoire pense pouvoir en repousser le terme.

► quels sont les traitements proposés ?

Les participants seront répartis en deux bras :

- **Groupe 1** : tipranavir (250mg) + ritonavir (Norvir®, 100mg) deux fois par jour en prise orale.

- **Groupe 2** : il s'agit d'une thérapie de fond optimisée, comprenant une antiprotéase au choix en combinaison avec de faibles doses de ritonavir (100-200mg).

Les participants du groupe 2 ne présentant pas de réponse virologique ou se trouvant en échec thérapeutique pourront, à partir de la 8^{ème} semaine de l'essai, prendre l'association tipranavir/ritonavir.

► quels sont les critères d'évaluation ?

Le **critère principal** est la proportion de patients chez lesquels le traitement est efficace au bout de 48 semaines. Les critères **secondaires** sont la baisse de la charge virale d'au moins 1 log après deux mesures consécutives, la remontée des CD4 et des CD8 (à 16 et 48 semaines), la durée conduisant à l'échec virologique. Des profils de résistance génotypique et phénotypique seront également réalisés.

► comment se déroule l'essai ?

Il s'agit d'un **essai ouvert** (vous et votre médecin connaîtrez les traitements prescrits). A l'inclusion, un test génotypique permettra de déterminer la sensibilité de votre virus aux différents antirétroviraux et suivant les résultats, si vous rentrez dans le bras témoin, votre médecin sélectionnera l'antiprotéase **la plus adaptée**. Vous serez affecté de façon aléatoire soit au bras tipranavir/ritonavir soit au bras témoin.

a peg [armhv]

Etude pilote ouverte de l'efficacité et la tolérance de l'adéfovir associé à l'interféron alfa-2a pégylé pour le traitement de l'infection chronique par le VHB résistant à la lamivudine chez les patients infectés par le VIH.

► à qui s'adresse cet essai ?

A des coinfectés VIH-VHB, qui ont développé une hépatite B chronique active devenue **résistante à la lamivudine**.

► commentaire

Le VHB se diagnostique par un antigène « AgHBs » positif et par un antigène « AgHBe » lui aussi positif ; ces deux antigènes sont **les signatures génétiques du virus** de l'hépatite B. Chez les patients coinfectés VIH/VHB, la disparition de ces deux antigènes est plus difficile à obtenir que chez des patients mono-infectés par le VHB seul. Jusqu'à présent les monothérapies proposées aux patients ont fourni de faibles résultats : le traitement par la lamivudine expose le patient à des résistances virales du VHB ; le traitement par l'interféron seul ne fournit pas de résultats très significatifs (entre 8 et 12 % de séroconversion des patients avec l'apparition d'un anticorps dirigé contre le virus, selon les études). D'où l'idée de recourir à des multithérapies. L'intérêt de cet essai est de mettre en place une **action thérapeutique musclée** contre le VHB, en associant l'interféron alpha 2-a, l'adéfovir et la lamivudine, qui malgré la résistance des souches mutantes du VHB demeure efficace contre les souches sauvages. C'est le pari intéressant de cet essai.

► quel est l'objectif de cet essai ?

L'objectif est d'évaluer la tolérance et l'efficacité de la bithérapie adéfovir-PEG interféron alpha 2-a chez des patients infectés VIH/VHB recevant des antirétroviraux contre le VIH, qui ont développé une résistance du VHB à la lamivudine, mais dont le VIH reste sensible à cette molécule. Le but de cette étude est donc de déterminer les effets bénéfiques de l'**association de ces 3 molécules** sur le VHB.

► quels sont les critères pour y entrer ?

Avoir plus de 18 ans, avoir une charge virale inférieure à 400 copies, être sous traitement antirétroviral comprenant de la lamivudine. A cause des **effets tératogènes de l'interféron**, les femmes en âge de procréer, doivent présenter un test de grossesse négatif et avoir une contraception efficace pendant toute la durée de l'essai.

► quels sont les traitements proposés ?

Il s'agit d'associer une bithérapie pendant 48 semaines composée d'**interféron alpha 2-a pégylé** (Pegasys® **180microgrammes/semaine**) et du nouvel antiviral (**adéfovir 10 mg/jour**), en plus du traitement VIH contenant de la **lamivudine** (Epivir® ou Zeffix®).

Il semblerait en effet que le Pegasys® ait une efficacité supérieure aux autres interférons actuellement disponibles dans le traitement de l'hépatite B. L'intérêt de l'interféron alpha-2a est de **stimuler l'immunité et de favoriser l'apparition d'anticorps**.

L'adéfovir dipivoxil est une molécule active contre les souches mutantes du VHB qui ne sont plus sensibles à la lamivudine. Son intérêt réside dans le contrôle de la multiplication du VHB. Mais, l'adéfovir peut aussi provoquer des résistances du VHB, moins fréquemment et à plus longue échéance que la lamivudine (1,6% des patients sous adéfovir, contre 30% des patients sous lamivudine rencontrent des problèmes de résistance dans un délai de deux ans). La combinaison adéfovir/lamivudine devrait pouvoir **contrer ces problèmes de résistance thérapeutique**.

Le traitement anti-VIH doit comporter au moins de la lamivudine, toujours efficace contre le VIH, mais dont on espère une action sur les souches sauvages du VHB. Les participants nécessitant une modification du traitement antirétroviral VIH, et notamment l'arrêt de la lamivudine, ne seront pas pour autant exclus de cette étude. Hormis les examens biologiques, une échographie du foie sera faite à l'inclusion.

► quels sont les critères d'évaluation ?

Les critères sont la **tolérance clinique et biologique de la bithérapie** adéfovir/PEG-interféron alpha-2a ; la modification de la charge virale VHB et VIH, des transaminases et des taux de CD4 ; la proportion de patients ayant obtenu une baisse de la charge virale VHB ; la proportion de patients ayant négativé l'antigène Hbe (AgHbe) ; la proportion de patients présentant l'apparition d'un anticorps dirigé contre le virus, l'anticorps Hbe (Ac Hbe).

► quels sont les critères d'exclusion ?

Le ténofovir (Viread®), autre antirétroviral VIH, en cours d'étude pour son efficacité contre le VHB, est de la même famille que l'adéfovir (analogue nucléotidique). Le ténofovir, comme l'adéfovir, sont actifs contre la mutation YMDD du VHB à l'origine de la résistance à la lamivudine. En présence du ténofovir, on ne peut pas évaluer l'efficacité de l'adéfovir car ces deux molécules remplissent le **même objectif thérapeutique contre le VHB**. Les patients ayant déjà pris du ténofovir ne pourront donc pas bénéficier d'une inclusion prioritaire dans le cadre de cet essai, ils pourront cependant bénéficier d'une multithérapie et seront suivis spécifiquement. Pour des raisons de sécurité et de tolérance aux traitements, l'essai n'est **pas ouvert aux patients souffrant d'une cirrhose décompensée**.

qui contacter ?

► coordinateur clinique de l'essai

D^R Yves Benhamou,

**Service d'hépatogastroentérologie
Hôpital Pitié Salpêtrière 75013 Paris**

01 42 16 10 35

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

et toujours

► vespa

L'enquête Vespa, lancée à l'automne dernier, cherche à dresser une **cartographie de tous les aspects de la vie** des personnes atteintes par le VIH : historique de l'infection et de sa prise en charge, vie familiale, affective et sexuelle, situation sociale et professionnelle, etc. Aucune donnée n'est encore disponible. En effet, l'étendue de l'enquête rend sa mise en place effective très lente. Des premiers résultats pertinents devraient arriver **en septembre 2003**.

L'ANRS, qui supervise cette étude, a informé les associations à la fin avril de problèmes rencontrés dans les services hospitaliers où elle a lieu. Le principal problème tient à la **durée de l'entretien**, qui décourage bon nombre de personnes, parmi lesquelles les séropositifs exerçant une activité professionnelle. De même, il semblerait que la collecte d'informations auprès des **femmes et des migrants** soit plus difficile que pour le reste de la population.

Cela risque de biaiser les résultats de l'étude, même si les promoteurs tentent de pallier ces phénomènes par d'autres moyens (notamment par un **auto-questionnaire, plus rapide** qu'un entretien). C'est donc l'occasion pour nous de rappeler l'intérêt que peut représenter cette enquête. Certes, elle est longue et contraignante, mais elle ne pourra être réellement utile que si l'ensemble des personnes atteintes, avec leurs problèmes spécifiques, y sont représentées. N'hésitez pas à vous rendre disponible pour répondre à cette enquête. La coordinatrice principale est France Lert, directrice de Recherche INSERM, 01 45 18 38 63.

► amp pour couples sérodifférents

Après 18 mois de travail, l'équipe du SIHCUS-CMCO de Schiltigheim (lire Protocoles n°18) vient de publier les **premiers résultats** des techniques d'insémination artificielle, de fécondation in vitro ou de micro-injection de spermatozoïdes chez des couples sérodifférents. Le protocole dans sa forme initiale a été modifié du fait de l'arrêté autorisant l'AMP pour les personnes atteintes par le VIH et/ou une hépatite (10 mai 2001). Il s'est ainsi ouvert aux couples dont la femme est atteinte, ce qui n'était pas autorisé auparavant. Parmi les **57 couples** participants, 10 se composaient de femmes séropositives/hommes séronégatifs, pour les 47 autres, c'est l'homme qui était contaminé. Tous avaient un taux de CD4 supérieur à 200 copies/mm³ et une charge virale stable depuis au moins 4 mois. Les résultats sont globalement bons : **15 naissances** chez 13 couples, aucun cas de transmission du VIH, ni aux femmes, ni aux enfants.

Deux cas de figure se distinguent.

- Pour les couples où **l'homme est séropositif**, le sperme est « lavé », c'est-à-dire décontaminé et trié,

testé virologiquement, puis injecté suivant l'une des trois techniques proposées.

- Pour les couples où **la femme est séropositive**, le liquide de ponction folliculaire est également traité avant l'utilisation d'une des trois techniques de procréation.

Malgré les manipulations supplémentaires nécessaires dans le premier groupe, les résultats sont meilleurs ; 14 naissances pour 12 couples. Par contre une seule naissance pour les couples où la femme est séropositive. Des **hypothèses** expliquent le faible taux de réussite, elles sont nombreuses (fonction ovarienne affaiblie par le virus ou les traitements, stress important, etc.), mais le faible nombre de couples où la femme est séropositive peut également biaiser les résultats.

► cophar I, ans 102

Toute personne, au moment de son inclusion dans un essai, a **droit à l'information**, la plus détaillée possible, la plus impartiale aussi. Cette information, rédigée par l'investigateur et son équipe, doit permettre à chacun et chacune de prendre la décision de participer à l'étude qui lui est proposée en toute connaissance de cause, avec le maximum de renseignements sur son devenir au cours de la recherche pour laquelle il ou elle est pressenti. Au cours de l'essai, lors des visites régulières, **le clinicien doit informer son patient** des événements qui en jalonnent le déroulement. Ce qui n'est pas toujours le cas. Le rythme des inclusions, les retards éventuels, les nouvelles orientations ne sont pas toujours au rendez-vous !

A la fin de l'essai, ainsi qu'il en est fait mention au moment de la signature du consentement, le patient doit être informé par l'équipe responsable de la recherche. Ce rendu des résultats est **indépendant de la démarche scientifique** et de toute annonce prévue au cours des congrès internationaux. Ainsi il est écrit en clair : "Lorsque cette étude sera terminée, vous serez tenu informé personnellement des résultats par votre médecin dès que ceux-ci seront disponibles". Cette information, une fois transmise aux patients par l'investigateur et ses collaborateurs, peut être **relayée et expliquée par les associations de malades**, si elles y ont eu accès, avec tous les moyens dont elles disposent, lignes téléphoniques, périodiques ou autres. Nous avons tous en mémoire certains scénarios calamiteux, mal vécus par les patients, où les médias se sont emparés des résultats de certains essais, pour en faire l'annonce d'une façon lapidaire et parfois inexacte. Ce fut le cas de l'essai "Concorde" en 1992 et, plus récemment, le 12 février 2003, les mauvaises interprétations concernant les essais français d'immunothérapie (lire Protocoles Hors-Série Etat de la recherche). Comme cela arrive parfois, nous avons reçu la

RÉSULTATS

note d'information qui allait être proposée aux personnes ayant participé à l'essai Cophar 1 (ANRS 102). Nous avons été agréablement surpris de la qualité de ce travail. En voici quelques paragraphes, à titre d'exemple. Cette information, en termes compréhensibles pour tous, rappelle l'objectif de l'essai, commente les résultats et développe les conclusions. **Cette démarche doit être exemplaire.**

note d'information aux patients sur les données de cophar I

Vous avez participé à un essai ANRS appelé Cophar I (ANRS 102) entre 2000 et 2001. Cet essai est aujourd'hui terminé, il sera suivi de l'essai Cophar II (ANRS 111), qui utilisera ces résultats pour adapter les posologies des antiprotéases, dès la mise sous traitement, et ainsi obtenir des traitements efficaces avec un minimum de risques.

Cet essai avait pour objectif de mesurer les concentrations de médicaments antirétroviraux dans le plasma chez des patients contrôlés virologiquement, afin de déterminer la fourchette des concentrations optimales, en particulier pour 2 antiprotéases : indinavir (Crixivan[®]) et nelfinavir (Viracept[®]).

Rappel de l'objectif de l'essai

Nous souhaitions étudier le devenir des médicaments antirétroviraux dans votre sang, les taux sanguins d'antirétroviraux paraissant liés à l'efficacité du traitement et à sa tolérance. Quand la concentration est trop haute, la toxicité semble plus importante et lorsque les concentrations sont trop faibles, l'efficacité n'est pas forcément garantie.

Pour certains médicaments, le suivi des concentrations est habituel et permet d'adapter les posologies, pour minimiser la toxicité et optimiser l'efficacité. Dans le cadre des médicaments antirétroviraux, cette démarche est nouvelle et doit être étudiée scientifiquement avant de l'utiliser chez tous les patients.

L'étude Cophar I proposait d'étudier l'évolution des dosages des antirétroviraux chez des personnes traitées par des associations comportant une antiprotéase de type indinavir (Crixivan[®]) ou nelfinavir (Viracept[®]), et ayant un bon résultat virologique sous traitement, c'est-à-dire une charge virale VIH inférieure à 200 copies/ml, et sans effets secondaires importants. De plus, une étude particulière de tolérance a été envisagée pour rechercher un seuil éventuel de concentration d'antirétroviraux qui serait associé à des effets indésirables particuliers ou à une toxicité augmentée (hépatite, colique néphrétique par exemple).

Cette étude avait donc pour but de définir les intervalles de concentration associée au succès virologique et au maintien de ce succès sans toxicité sur une période de 8 mois.

Résultats de l'essai

Sur les 95 personnes analysables (c'est-à-dire dont on a pu exploiter les résultats), 6 ont eu une charge virale supérieure à 200 copies/ml au cours du suivi, et une personne a présenté un colique néphrétique

attribuable au traitement ; toutes les autres personnes traitées ont bien toléré leur traitement poursuivi durant toute l'étude Cophar 1.

Les concentrations en médicament ont été mesurées chez 88 patients en efficacité virologique permanente et sans toxicité (42 patients étaient traités par indinavir et 46 par nelfinavir).

Les concentrations résiduelles (prélevées avant la prise matinale) et maximales (prélevées au pic) ont été mesurées.

Pour l'indinavir, les concentrations résiduelles mesurées ont été comprises entre 17 et 1 252 ng/ml ; les concentrations mesurées au pic ont été comprises entre 541 et 13 175 ng/ml.

Pour le nelfinavir, les concentrations résiduelles mesurées ont été comprises entre 25 et 5 976 ng/ml ; les concentrations mesurées au pic ont été comprises entre 998 et 7 638 ng/ml.

Une variation importante a été observée pour les concentrations des 2 antiprotéases, à la fois chez une même personne entre 2 prélèvements et d'une personne à l'autre.

Pour les autres médicaments du traitement, les mêmes mesures ont été faites, pour la plupart en concentrations résiduelles et au moment du pic :

lamivudine (Epivir[®], Combivir[®])

stavudine (Zérit[®])

zidovudine (Rétrovir[®], Combivir[®])

abacavir (Ziagen[®])

didanosine (Videx[®])

Une variabilité importante d'une personne à l'autre a aussi été observée sur les mesures des concentrations de ces médicaments.

Conclusions

Les résultats de cette étude ont permis :

1/ De montrer que la distribution des concentrations plasmatiques d'indinavir et de nelfinavir est large.

2/ De vérifier par l'expérience que les variabilités d'un sujet à l'autre et chez une même personne entre 2 prélèvements sont importantes.

3/ De montrer qu'en moyenne les concentrations retrouvées dans l'étude étaient supérieures au seuil d'efficacité définie pour la commercialisation des médicaments (il s'agit des posologies recommandées par les firmes pharmaceutiques à la suite d'essais conduits par celles-ci).

4/ D'étudier pour la première fois de façon aussi complète la pharmacologie des autres antirétroviraux (Rétrovir[®], Epivir[®], Combivir[®], Zérit[®], Videx[®], Ziagen[®]) chez des patients en succès thérapeutique.

5/ De continuer la réflexion sur la détermination de ces concentrations dites « cibles », permettant de proposer une adaptation de la prise quotidienne des médicaments pour une personne, en augmentant ou diminuant les doses.

Et ainsi de mettre au point un autre essai clinique pour évaluer le bénéfice du suivi Thérapeutique précoce sur la toxicité et l'efficacité long-terme.

9/ Cophar I a donné naissance à Cophar II, qui utilisera les intervalles ainsi définis des concentrations plasmatiques pour adapter les posologies en fonction des concentrations de chaque patient.



vih-2
une géographie
singulière



histoire

En 1986, trois ans après la découverte du VIH, un deuxième type appelé VIH-2 est isolé à son tour. Selon divers spécialistes, le VIH-2 serait depuis plusieurs générations présent au sein des populations africaines ; peu fréquent, peu pathogène, il est demeuré longtemps inaperçu. De nombreuses recherches sont encore menées aujourd'hui pour mieux connaître les origines du virus, mais on sait déjà que ces deux virus (VIH-1 et VIH-2) sont très proches, 42 % de leur patrimoine génétique (homologie au niveau de leur génome). Pour chacun de ces virus, il en existe un, très proche, qui infecte les singes ; le SIV du chimpanzé est comparable au VIH-1 et le SIV du macaque est l'équivalent du VIH-2, l'infection par le VIH-2 est d'ailleurs endémique dans les régions où vivent les mangabeys, des macaques noirs, chassés pour leur viande ou employés comme animaux domestiques. Ce SIV est génétiquement très proche du VIH-2. De nombreuses études sont menées pour déterminer les origines de ces virus. Cette hypothèse semble retenue à l'heure actuelle, mais beaucoup de publications à ce sujet se succèdent et révisent totalement ou partiellement les hypothèses précédentes.

► épidémiologie

Avec la progression de l'épidémie à travers le monde, différents types et sous-types du VIH se sont différenciés, et ont été identifiés selon une certaine distribution géographique. Les sous-types sont regroupés selon leurs différences génétiques, un sous-type rassemblant des souches ayant plus

de 80% d'homologie génétique entre elles. Le VIH-1 est subdivisé en trois groupes : M (Majeur responsable de la pandémie), O (Outlier) ou N (Ni O ni M). Le groupe M se divise lui-même en sous-type allant de A à K. Le VIH-2, lui, se subdivise en 7 sous-types (A, B, C, D et E, F et G).

Cette variabilité des virus explique les situations épidémiologiques, même si ce n'est pas la seule explication. Ainsi le VIH-1, essentiellement le groupe M, se retrouve sur tous les continents, les groupes O et N sont rares et retrouvés quasi exclusivement en Afrique centrale.

Le VIH-2 est très présent en Afrique de l'Ouest, et touche plus de 1 % parmi la population générale au Cap Vert, en Côte d'Ivoire, en Gambie, en Guinée-Bissau, au Mali, en Mauritanie, au Nigeria et en Sierra Leone, à moins de 1 % au Bénin, au Burkina Faso, au Ghana, en Guinée, au Libéria, au Niger, au São Tomé, au Sénégal et au Togo. Dans le reste du monde, le VIH-2 peut aussi être présent à plus de 1 %, comme en Angola ou au Mozambique et à moins de 1 % comme au Portugal, en France, et sporadiquement ailleurs en Europe de l'Ouest et Etats-Unis. Le sous-type B est le plus répandu en Occident, le sous-type C en Afrique de l'Est et en Inde, le sous-type E dans le Sud-Est asiatique ; quant à l'Afrique, tous les sous-types y sont représentés.

La répartition des VIH dans le monde n'est pas stable. Avec le temps, il y a de plus en plus de virus différents dans une même région du monde car l'homme voyage et transporte avec lui le VIH lorsqu'il est contaminé.

► géographie

Une étude française, publiée en décembre 1998, recensait avec difficultés les maigres données concernant le VIH-2 dans le monde. Parce qu'elle est plus développée sur le continent africain, cette épidémie est davantage étudiée, mais dans de nombreux pays, il n'existe aucune donnée. C'est en Afrique de l'Ouest (Guinée-Bissau, Gambie, Sénégal, Côte d'Ivoire, Burkina Faso), dans le Golfe de Guinée et au Mozambique (où la prévalence peut atteindre 3% dans certaines régions), que se localisent d'importants foyers (dont la prévalence est en moyenne de 0,5 %). Ailleurs elle est retrouvée sporadiquement (Angola, Djibouti, Tanzanie, Somalie, etc.). En Asie, quelques foyers sont isolés à l'intérieur de vastes territoires (Corée, Inde), le virus n'est pas repéré en Thaïlande, à Taïwan, au Japon. La situation de l'infection demeure pour l'essentiel inconnue du Moyen-Orient (à part quelques cas en Israël) au Pacifique (à part en Nouvelle-Zélande). En Amérique Centrale et du Sud, c'est au Brésil qu'on en retrouve le plus. D'autres pôles ont été localisés dans des régions qui semblaient épargnées (Equateur, Uruguay, Venezuela, Haïti, Jamaïque). En Europe occidentale, le VIH-2 est dépisté de façon plus ou moins occasionnelle, c'est au Portugal que l'infection est la plus vive, suivi de la France qui recense quelques centaines de cas ; il est repéré ailleurs de façon sporadique (Norvège, Hollande, Angleterre, Espagne, Allemagne). Enfin, en Amérique du Nord, une centaine de cas étaient dénombrés aux États-Unis en 2001.

L'infection à VIH-2 s'est diffusée dans des conditions épidémiologiques, historiques et sociales particulières. Associées, elles lui confèrent une géographie singulière. Après avoir fait l'objet de vives inquiétudes, l'infection à VIH-2 n'est plus guère considérée comme un problème majeur de santé publique. En Europe, une étude transversale a analysé 186 études de séroprévalence du VIH incluses dans la base de données européenne, 45 fournissant des données tant sur le VIH-1 que sur le VIH-2. Ces études ont été menées dans 22 pays entre 1989 et 1995, et renseignent sur le VIH-2 et les différents modes de transmission. Relativement rare en Europe, le VIH-2 est responsable de moins de 1% du total des infections à VIH, et c'est au Portugal, qu'il est le plus répandu.

► cohorte française vih-2

En France, l'infection par le VIH-2 concerne un faible nombre de personnes, les trois quarts des cas répertoriés sont originaires d'Afrique de l'Ouest. Le DMI-2, qui renseigne sur les personnes suivies en milieu hospitalier en France, suit un peu plus de 80.000 personnes ; 93,9 % sont infectées par le VIH-1, 0,4 % par le VIH-2 et 0,6 % par les deux, les autres n'étant pas documentées. Aucun chiffre de prévalence de l'infection due au VIH-2 en France n'est aujourd'hui disponible, on estime cependant que 70% des patients infectés sont des femmes.

L'ANRS a mis en place une cohorte, multicentrique dès 1994, afin de documenter au mieux cette infection mal connue. Il s'agit de la Cohorte VIH-2 française. En juin 2003, elle recensait 380 participants, dont 70 % sont des femmes. Les critères pour y entrer sont : être infecté par le VIH-2 uniquement, être majeur (c'est-à-dire qu'elle ne renseigne pas sur les enfants), avoir un suivi clinique en France, et avoir signé le consentement. Le suivi clinique a lieu tous les 6 mois ; le suivi virologique est semestriel si la charge virale est indétectable et en l'absence de traitement ; et trimestriel si la charge virale est détectable et/ou si les personnes sont traitées. Rentrer dans cette cohorte permet aussi de bénéficier de charge virale gratuite (ailleurs, elles ne sont pas remboursées par la sécurité sociale et coûtent environ 150 euros). La directrice de la cohorte est Sophie Matheron ; la coordinatrice pour la région parisienne est Pauline Campa (Hôpital Bichat, Paris 01.40.25.80.80) et Sophie Pueyo (Inserm, Bordeaux 05 57 57 14 65) pour la province.

L'infection par le VIH-2 reste cantonnée dans les populations hétérosexuelles et se répand peu dans les autres régions du monde, contrairement à l'infection par le VIH-1. Dans les pays où se côtoient les deux virus, la progression du VIH-1 est plus rapide que celle du VIH-2, dont la prévalence demeure assez stable. Ce virus, moins agressif, se transmet moins que le VIH-1, tant par voie sexuelle ou que de la mère à l'enfant. Les différentes pathologies observées avec le VIH-2 sont les mêmes que celles qui surviennent avec le VIH-1.

En raison du faible nombre de personnes infectées par le VIH-2, il est difficile d'apprécier directement chez l'homme, d'un point de vue statistique, sa virulence et l'effet des traitements.

► biologie

L'infection par le VIH-2 est généralement comparée à l'infection par le VIH-1, qui permet d'établir les points communs et les différences entre les deux infections. Le virus est une structure complexe, composé de matériel génétique (constitué des gènes nécessaires à sa réplication et d'une enveloppe de protéines). Ainsi, les VIH-1 et 2 ont 40 % d'homologie au niveau de l'enveloppe et 60% au niveau des gènes gag. Les deux virus partagent le même mode de transmission, s'attaquent aux mêmes cibles, les CD4, et sont l'un comme l'autre à l'origine du sida.

Une des caractéristiques des VIH est leur grande variabilité. Celle-ci tient au processus même de multiplication de ces virus qui sont obligés de transformer leur ARN génomique en ADN pour s'intégrer dans la cellule hôte. La transcriptase inverse fait des erreurs lors de la copie de l'ARN, et provoque les mutations. Mais tous les virus ne se multiplient pas à la même vitesse ni avec la même intensité dans une cellule hôte, et tous n'utilisent pas les mêmes cibles pour se multiplier. C'est pourquoi tous les VIH ne se multiplient pas de façon identique dans l'organism-

me. En évoluant dans l'organisme, au bout de quelques mois, les virus circulant chez une même personne peuvent être différents entre eux, de l'ordre de 2 à 3% et différents des virus provoquant l'infection.

On a constaté très vite que le VIH-2 est moins pathogène que le VIH-1. L'explication de cette différence n'est toujours pas déterminée. Le VIH-2 diffère surtout du VIH-1 par ses protéines d'enveloppe. Une technique de quantification pour ce virus a démontré que la charge virale VIH-2 est 30 fois plus faible en moyenne que celle du VIH-1, ce qui expliquerait la différence de virulence. Par ailleurs, il semble exister un profil immunitaire différent chez les patients infectés par le VIH-2, par rapport aux patients infectés par le VIH-1. L'activité du système immunitaire contre l'infection par le VIH-2 paraît plus soutenue que pour le VIH-1. Des résultats in vitro ont montré que la gp105 du VIH-2 (la principale protéine d'enveloppe) contrairement à son homologue, la gp120 du VIH-1, entraîne la production de TNF-alpha par les monocytes, favorisant sans doute le contrôle de la réplication du VIH-2 par le système immunitaire.

► **controverse**

Des données de 1995, recueillies au Sénégal, entre 1985 à 1994, à partir d'une cohorte de 756 prostituées vivant à Dakar, suggèrent que l'infection par le VIH-2 offre une protection significative, bien que partielle, contre le risque d'une infection ultérieure par le VIH-1.

À l'inclusion, 618 femmes étaient séronégatives et 138 infectées par le VIH-2. Parmi les premières, 49 ont été infectées par le VIH-2, et 61 par le VIH-1, parmi les 187 femmes infectées par le VIH-2, 7 ont été infectées par le VIH-1. Après avoir écarté les différents biais, le risque de contamination par le VIH-1 apparaît significativement inférieur chez les femmes infectées par le VIH-2 par rapport aux femmes exposées et séronégatives. Cela reste une étude préliminaire.

Des hypothèses tant immunologiques (immunité croisée entre des épitopes conservés entre les deux virus, cytotoxicité croisée entre les deux virus, mise en évidence d'anticorps neutralisants) que virologiques (inhibition de la réplication d'un virus par l'autre) tentent d'expliquer la protection observée. Ces observations épidémiologiques pourraient avoir, si elles s'avéraient vérifiées, des implications vaccinales importantes.

Cependant, une étude de mai 2002 donne des résultats contraires. En 1989, 2 300 participants ont été dépistés, 110 étant porteurs du VIH-2. En 1998, un nouveau dépistage a été effectué sur beaucoup d'entre eux, 17 personnes s'étaient infectées en plus avec le VIH-1. Sur les 1 250 personnes initialement séronégatives au VIH-1, 24 étaient contaminées. Les résultats de cette étude montrent que les risques d'infection par le VIH-1 étaient 3 fois supérieurs dans le groupe des personnes séropositives au VIH-2, sans donner de raisons biologiques (sen-

sibilité accrue au VIH-1 en présence du VIH-2, hérité) ou comportementales (rapports sexuels plus fréquents ou plus risqués).

Plus récemment, un article publié dans AIDS, juillet 2003, contredit et rejette également l'hypothèse d'une « protection » du VIH-2, en se basant sur plusieurs études effectuées, elles aussi, dans la sous-région du Sénégal et sur une revue récente de la littérature.

La double infection par le VIH-1 et 2 reste peu fréquente, l'impact de la maladie VIH-1 est dominant par rapport à la maladie VIH-2.

► **dépistage**

Le VIH-2 est donc caractérisé par un temps de latence plus long (où il ne se passe rien) avant l'apparition du syndrome, le cours de la maladie est moins agressif, les fonctions des cellules sont moins attaquées et il y a moins de virus dans le sang.

Depuis une dizaine d'années, le VIH-2 est connu depuis 1986, les techniques mises au point permettent d'affirmer une infection par le VIH-2, et recourent toutes celles utilisées pour le diagnostic du VIH-1. Le développement des anticorps est semblable dans le VIH-1 comme dans le VIH-2, ils deviennent généralement détectables dans les 3 semaines qui suivent l'infection (même si quelques patients complètent leur W Blot en trois mois). Aujourd'hui, le diagnostic est aussi sûr, accessible et fiable que pour le VIH-1. Mais s'il est possible d'isoler le VIH-2 en culture dans des laboratoires de virologie spécialisés (uniquement ceux impliqués dans les cohortes de l'ANRS), cela ne peut pas être fait en pratique courante. Et rappelons-le, la charge virale n'est pas remboursée par la sécurité sociale, le dépistage, lui, l'est. La charge virale n'étant pas un critère pour la mise sous traitement dans l'affection du VIH-1 elle l'est d'autant moins pour le VIH-2.

► **prise en charge**

Depuis plusieurs années, le rapport d'experts qui émet les recommandations pour la prise en charge du VIH en France, comporte un chapitre consacré au VIH-2.

L'infection par le VIH-2 progresse plus lentement que l'infection à VIH-1. Elle évolue d'autant plus vite que la charge virale augmente et que l'âge avance. Sur le plan clinique, les infections par le VIH-1 et par le VIH-2 sont toutes les deux associées aux mêmes infections opportunistes, affections tumorales ou pathologies directement liées au virus. L'initiation d'un traitement antirétroviral est préconisée en cas de signes cliniques, à la suite au diagnostic de pathologie indicative de sida et/ou en présence d'un taux de CD4 inférieur à 350/mm³. En l'absence de ces critères, une charge virale proche de 250 copies/ml doit faire rapprocher la surveillance clinique et immunologique. Avec les techniques actuellement disponibles, une charge virale supérieure à 1.000 copies/ml est à considérer comme très élevée et prédictive d'un risque évolutif clinique.



Il faut alors penser à débiter un traitement en tenant compte, comme dans l'infection à VIH-1, de l'évolution des CD4.

Parmi les antirétroviraux actuellement disponibles, seuls les analogues nucléosidiques (abacavir, AZT, 3TC, ddC, ddl, d4T, FTC, TNF) et les antiprotéases (amprénavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir) sont efficaces contre le VIH-2. En effet, ce virus est naturellement résistant à tous les analogues non nucléosidiques (delavirdine, éfavirenz, névirapine). En cas de coinfection VIH-1/VIH-2, il convient de lancer un traitement qui doit être actif contre les deux virus. La réponse au traitement et les effets indésirables des molécules semblent identiques à ceux décrits pour le VIH-1. Ainsi une étude issue de la cohorte française VIH-2 a documenté la prévalence de lipodystrophies chez les personnes infectées par ce virus. Les résultats indiquent un taux de 39%, similaire aux 40% des personnes touchées par le VIH-1.

Le suivi virologique mis en place dans la cohorte française du VIH-2 (charge virale tous les 6 mois pour les personnes asymptomatiques et non traitées, tous les 3 mois pour les personnes traitées, même si la charge virale devient indétectable, comme pour VIH 1) est celui que recommande le Rapport Delfraissy. Cependant en début de grossesse et en cas d'événement lié au VIH, la charge virale doit être mesurée.

► enfants

Peu de cas d'infection au VIH-2 ont été recensés chez les enfants. La Cohorte Pédiatrique Française étudie les facteurs de risque immunologiques, virologiques et obstétricaux de la transmission mère-enfant du VIH-1, mais aussi du VIH-2. Le taux de transmission materno-foetale du VIH-2 est estimé, en dehors de toute intervention thérapeutique, à 3 à 4 % dans les études de cohorte (contre 20 % pour le VIH-1, 30% en cas d'allaitement). Comparé au VIH-1, la transmission du VIH-2 de la mère à l'enfant semble donc moins effective, sauf en cas de primo-infection durant la grossesse.

En France, les indications de prise en charge de la grossesse sont les suivantes : si l'infection de la mère nécessite la mise en place d'un traitement, les recommandations sont identiques à celles de l'infection par le VIH-1, en tenant compte de la **résistance naturelle du VIH-2 à la névirapine**. Mais la charge virale étant moins élevée, le virus est moins transmissible, du moins au début de l'infec-

tion. En l'absence d'indication maternelle, le traitement préventif de la transmission materno-foetale repose sur l'AZT en monothérapie chez la mère et chez l'enfant. L'indication d'une césarienne à visée préventive doit être discutée chez ces femmes, si la charge virale est détectable en fin de grossesse. L'allaitement n'est pas recommandé.

Enfin, la coinfection VIH-1/VIH-2 est un critère d'exclusion pour bénéficier de l'AMP. On sait quantifier la charge virale plasmatique depuis plus d'un an, mais cela reste difficile pour la charge virale dans le sperme. D'emblée la charge virale VIH-2 est inférieure à la charge virale VIH-1.



Femmes

quelques questions

En vue de la préparation des Etats généraux interassociatifs sur le thème "Femmes et VIH", les associations Act Up-Paris, Aides, le Kiosque Info Sida, le Mouvement Français pour le Planning Familial et Sida Info Service ont souhaité diffuser ce questionnaire afin de préparer au mieux cette rencontre qui aura lieu en mars 2004.

Parmi les thèmes suivants, quels sont ceux que vous souhaiteriez voir aborder en priorité lors d'Etats généraux sur le thème "Femmes et VIH" ?

- (cocher les 5 thèmes qui vous paraissent les plus pertinents)
- l'évolution de la maladie
- l'état de la recherche appliquée aux femmes
- les effets secondaires des traitements particuliers aux femmes
- la transmission mère / enfant, la grossesse
- la co-infection chez les femmes (sida / hépatites)
- séropositivité et sexualité
- séropositivité et vie professionnelle
- le rapport à la parole : annoncer sa séropositivité, la vivre et en parler au quotidien
- le vécu avec les proches (informés ou non)
- la prévention
- séropositivité et usages de drogues
- la séropositivité, le sida et autres infections sexuellement transmissibles
- le sida et les femmes d'origine étrangère / sida et immigration
- autre :

► votre connaissance de la maladie

Vous estimez-vous bien informée sur le VIH et ses effets ?
 oui non

Vous estimez-vous bien informée sur les traitements ?
 oui non

Sur quels thèmes vous estimez-vous bien / mal informée ?
.....
.....

Comment vous procurez-vous de l'information ?
.....
.....

Pensez-vous qu'il existe des questions / problèmes spécifiques aux femmes séropositives ?
 oui non
Lesquels ?

A qui parlez-vous de ces questions ?
.....
.....

► votre rapport au médecin

Etes-vous suivie par plusieurs médecins ? combien ?
__ médecin(s) de ville ou __ médecin(s) hospitalier(s)

Quelles sont leurs spécialités ?

Communiquent-ils entre eux d'une façon qui vous paraît satisfaisante ?
 oui non

Vous estimez-vous bien informée ? oui non
bien suivie ? oui non
bien écoutée ? oui non
bien comprise ? oui non

Quel est le sexe de votre (vos) médecin(s) ?
 homme femme

Est-ce important pour vous ?
.....
.....

► votre engagement

Etes-vous engagée dans une association ?
 oui non
si oui, laquelle ?
depuis combien de temps ?
qu'y faites-vous ?

Avez-vous des commentaires ou des attentes particulières ?
.....
.....
.....

Vous pouvez renvoyer ce questionnaire à Act Up-Paris, commission Femmes, BP 287, 75525 Paris Cedex 11, ou par fax au 01.48.06.16.74. Nous vous remercions d'avoir bien voulu le remplir.
Si vous souhaitez recevoir de l'information sur les Etats généraux "Femmes et VIH", merci de laisser un contact (adresse postale ou e-mail). Vous pouvez aussi contacter la commission Femmes d'Act Up par mail : femmes@actupparis.org ou en laissant un message au 01.48.06.13.89.

Loi 88-1138 dite loi Huriet-Sérusclat

Avant le procès de Nuremberg, la question de l'expérimentation humaine était un domaine où chacun faisait ce qu'il voulait. En 1964, la déclaration d'Helsinki fait entrer l'éthique dans la recherche au niveau international. En France, c'est en 1988 que la loi Huriet-Sérusclat impose un cadre juridique et définit la responsabilité des différents acteurs de la recherche. Aujourd'hui, c'est au niveau de l'Europe que se dessine une nouvelle directive sur les bonnes pratiques cliniques. Elle doit entrer en vigueur en France en mai 2004.

► chronologie

La loi du 20 décembre 1988 a régi pendant 15 ans les conditions de réalisation des recherches biomédicales en France. Avant elle, aucune législation ne venait organiser cette recherche et ne garantissait la protection des patients. Un an auparavant, en 1987, la réflexion sur les bonnes pratiques cliniques aboutit à une nouvelle réglementation. Une directive parue en 1975 réglementait les essais de médicaments de phase I menés par l'industrie pharmaceutique, sur des volontaires sains. Mais les industriels réclamaient une loi légalisant pleinement ces études, afin notamment de **faire le point sur la responsabilité civile et pénale des investigateurs et des promoteurs**. D'autre part, la protection des patients s'imposait, après que certaines formes de recherche contestables furent été révélées au public. Finalement, les sénateurs Claude Huriet et Franck Sérusclat présentèrent un projet de loi devant la commission des affaires sociales du Sénat, projet inspiré par la déclaration d'Helsinki et le guide des Bonnes Pratiques Cliniques. Cette loi concernait "les essais, chez l'homme, d'une substance à visée thérapeutique ou diagnostique, destinée à faire l'objet d'une demande d'autorisation de mise sur le marché". La loi sera votée le 20 décembre 1988, les décrets d'application entreront en vigueur en 1990. Elle ne concernait au départ que les essais médicamenteux, mais toute une série de textes vont élargir son champ d'application à la totalité de la recherche biomédicale, en 1990, 1991, 1994, 2002. Elle prévoyait **l'information des patients et l'obtention du consentement**. Cette loi était indispensable, ses effets bénéfiques ont fait qu'il existe, en France, aujourd'hui, une recherche clinique, universellement reconnue, menée par des organismes publics tels que l'ANRS, l'INSERM, les centres hospitaliers, etc.

► législatif

Depuis le 4 avril 2001, une directive européenne vise à harmoniser les procédures des essais cliniques pour les

médicaments. Elle aurait dû être transposée en mai 2003 et doit être applicable en mai 2004. Sa transposition dans la législation française est nécessaire.

Un nouveau projet de loi d'orientation en santé publique est en préparation actuellement en France, visant à reprendre en profondeur le dispositif de la loi Huriet, permettant à la recherche biomédicale de garder sa pertinence et surtout d'assurer au mieux la protection des personnes qui se prêtent à cette recherche. La discussion de ce projet, d'abord prévue cet été, a été reportée à la rentrée 2003, pour cause de retard dû à la loi sur les retraites. En attendant, les associations de patients, en particulier le TRT-5, ayant pris connaissance en détail des textes proposés, font de leur côté leurs commentaires et leurs propositions.

► amendements

Des points importants sont débattus :

- Il s'agit d'abord d'**élargir le champ d'application** de la directive européenne, limité actuellement à la recherche sur les médicaments, à toute la recherche biomédicale, comme le préconise la loi Huriet.
- En accord avec la directive, remplacer la distinction entre les recherches avec et sans bénéfice individuel direct (BID et SBID) par **l'évaluation de la balance bénéfique / risque** pour chaque protocole.
- Définir dans la loi le **représentant légal du patient incapable de fait** (maladie d'Alzheimer, comas, handicapés mentaux, etc.), qui ne peut consentir à la recherche biomédicale et qui sera habilité à consentir à sa place. Ici se place un débat important à propos des essais en prison et des essais pédiatriques.
- Définir dans la loi les **deux types de promoteurs** (industriels ou institutionnels).
- Préciser dans la loi **quelles instances sont responsables** de l'évaluation scientifique des projets de recherche. Revoir le fonctionnement, la composition et la compétence scientifique des CCPPRB (Comités Consultatifs de Protection des Personnes se prêtant à des Recherches Biomédicales), qui deviendraient des CPPR (Comités de Protection des Personnes dans la Recherche), avec la présence d'experts et de représentants de patients, pour rendre un avis explicite et non plus seulement consultatif, sur la teneur des protocoles soumis, avis sans lequel la recherche ne peut pas se faire. Possibilité de contester les avis des CCPPRB.
- Préciser les modalités du **consentement à la recherche en génétique**. Clarifier et harmoniser les différentes dispositions concernant les banques et collections de matériel biologique.
- Préciser dans un texte explicatif les conditions concrètes de **l'information des participants** ou de leur famille sur les résultats d'un essai.
- Mettre à la disposition du public sur un site internet **une banque de données** où figureraient au minimum l'intitulé de tous les essais cliniques déclarés, le nom de l'investigateur principal, le début des essais et éventuellement leur

interruption. Par son accessibilité, cette banque pourrait indiquer les résultats des essais terminés.

- Tous les protocoles contenant des données nominatives doivent être **soumis à la CNIL**, la directive européenne sur le traitement des données à caractère personnel conduit à un projet de modification de notre loi, en vue d'en améliorer le fonctionnement.

- Préciser le **rôle des autorités compétentes**, c'est à dire l'AFSSaPS et la DGS vis à vis des CCPPRB (évaluation et contrôle de ceux-ci).

► place des malades

Il est donc **crucial pour les représentants de patients** de suivre l'élaboration de ces textes qui seront présentés à l'automne au gouvernement et aux parlementaires. L'organisation de la recherche et la protection des patients sont des thèmes récurrents dans le discours et les écrits des associations et en particulier d'Act Up. Notre rôle, encore une fois, est d'informer et de **défendre les droits des malades**.

appellations

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

Type d'antirétroviral	Abréviation de la formule chimique	Dénomination Commune Internationale	Nom commercial
inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse	AZT	zidovudine	RETROVIR®
	ddl	didanosine	VIDEX®
	ddC	zalcitabine	HIVID®
	d4T	stavudine	ZERIT®
	FTC	entricitabine	COVIRACIL®
	3TC	lamivudine	EPIVIR®
	1592	abacavir	ZIAGEN®
	AZT + 3TC	zidovudine + lamivudine	COMBIVIR®
	AZT + 3TC + 1592	zidovudine + lamivudine + abacavir	TRIZIVIR®
inhibiteurs de la protéase		saquinavir	INVIRASE®
		saquinavir	FORTOVASE®
		ritonavir	NORVIR®
		indinavir	CRIXIVAN®
		nelfinavir	VIRACEPT®
	PNU 140690	tipranavir	
		atazanavir	REYATAZ®
	141 W 94	amprenavir	AGENERASE®
	ABT 378	lopinavir + ritonavir	KALETRA®
inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse		névirapine	VIRAMUNE®
		delavirdine	RESCRIPTOR®
	DMP 266	efavirenz	SUSTIVA®
inhibiteurs de la fusion		T20	enfuvirtide FUZEON®
inhibiteurs nucléotidiques de la transcriptase inverse		ténofovir DF	VIREAD®



traitements d'urgence 4 heures pour réagir

En mai 2002, nous attirions votre attention dans Protocoles sur le contenu possible de cette circulaire alors en discussion entre les pouvoirs publics et les associations de lutte contre le sida. Nous craignons alors une mauvaise estimation de ce dispositif d'accès aux traitements d'urgence pour lequel nous nous étions battus en 1997.

Depuis les discussions ont avancé et le 2 avril 2003 est sortie la circulaire mise à jour, texte de référence définissant le cadre du dispositif d'urgence et les recommandations aux médecins et soignants pour la prise en charge des personnes. Simple rappel du dispositif : il s'agit pour les **personnes séronégatives ayant été exposées** au virus VIH de pouvoir s'adresser aux services d'urgence de tous les hôpitaux de France pour **recevoir un traitement antirétroviral d'un**

mois en vue d'éviter l'infection. Ce traitement n'a pas une efficacité absolue, mais **sur près de 6 902 expositions** déclarées entre juillet 1999 et juillet 2001, **seulement 2 personnes ont été contaminées** malgré le traitement. Dans ce nouveau texte, plusieurs choses très importantes sont à noter.

► réagir plus vite après un risque

Il faut réagir très vite après l'exposition pour éviter l'infection. Les recommandations précédentes donnaient un délai de **48 heures maximum** pour commencer le traitement. Ce délai maximum n'a pas changé, mais des études virologiques ont montré que l'efficacité de la trithérapie est maximale si les **médicaments sont pris dans les 4 heures qui suivent l'exposition**. Il faut donc réagir très rapidement. Très concrètement, si on est exposé à un risque de contamination pendant la nuit, il ne faut pas attendre le lendemain matin pour aller aux urgences.

► mieux choisir les médicaments

Certains médicaments peuvent provoquer des **effets secondaires graves** dès les premières prises. Ces médicaments ont été écartés des traitements de référence (traitements standards qui sont donnés, si on ne dispose pas d'information permettant de choisir plutôt tel ou tel autre médicament). Les médicaments écartés sont :

- l'**abacavir** (Ziagen[®]), inhibiteur non-nucléosidique de la transcriptase inverse, peuvent provoquer des réactions d'hyper-sensibilité.
- les inhibiteurs non-nucléosidiques de la transcriptase inverse : la **névirapine** (Viramune[®]) a pour effets secondaires graves notamment des hépatites aiguës et des syndromes de Lyell ; l'**efavirenz** (Sustiva[®]) peut provoquer des angoisses et des hallucinations.
- l'**indinavir** (Crixivan[®]) est un inhibiteur de protéase qui provoque des coliques néphrétiques violentes si on ne s'hydrate pas énormément.
- l'association **ddl+d4T** (Videx[®] et Zerit[®]), deux inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse, risque de provoquer des acidoses lactiques.

La circulaire prévoit quand même **un cas particulier** : si la personne exposée se présente aux urgences avec la personne séropositive avec qui elle a pris un risque, si cette personne est sous traitement avec l'un de ces médicaments écartés et que ce traitement est efficace pour elle, on pourra faire exception et choisir un traitement certes moins bien toléré, mais dont on sait qu'il est efficace sur le virus éventuellement transmis.

► mieux accueillir les malades

C'est une particularité de cette circulaire que d'insister à juste titre sur la **qualité de l'accueil et des soins** donnés aux personnes se présentant pour un traitement d'urgence : trop de personnes abandonnent le traitement en cours de route parce qu'elles ont été mal accueillies ou mal conseillées. Trop de personnes n'ont pas été prévenues des effets secondaires inévitables des traitements et de la nécessité impérieuse de le poursuivre jusqu'au bout pour qu'il soit efficace. Il s'agit là d'un traitement d'un mois pouvant éviter d'être séropositif pour le restant de sa vie, ça mérite qu'on le suive correctement.

► pour savoir, ne pas être pressé

Cependant nous avons plusieurs critiques :
Pas de hotline

Nous avons demandé la mise en place d'une hotline d'information pour les médecins urgentistes : les médecins urgentistes ne sont pas des spécialistes du sida, ils connaissent mal les médicaments. Il était donc important de leur

assurer les moyens d'obtenir rapidement un conseil auprès d'un spécialiste sous forme d'une astreinte téléphonique permanente en cas de doute ou d'incertitude. Les pouvoirs publics ont préféré faire l'économie de cette garantie alors même qu'ils insistent dans la circulaire sur l'importance d'un meilleur accueil. Incohérence.

Pas d'information

Les pouvoirs publics refusent de voir dans ce dispositif un moyen de prévention alors même qu'il s'agit de l'ultime moyen de prévention de l'infection, une fois qu'il est trop tard pour mettre un préservatif. Ils ne communiquent pas sur ce dispositif qui reste encore largement inconnu du grand public. Alors qu'il y a trop peu de campagnes de prévention, les pouvoirs publics refusent d'informer la population d'un moyen d'éviter l'infection en cas d'exposition. Irresponsabilité.

► source

Vous pouvez retrouver le texte de la circulaire sur internet à l'adresse suivante :

<http://nosobase.univ-lyon1.fr/legislation/AES/ci020403.pdf>



essai coinfection lecture univoque

Mi-juin, plusieurs journalistes ont repris une dépêche annonçant les premiers résultats officiels d'un essai espagnol de traitement de l'hépatite C chez les coinfectés VIH-VHC, par bithérapie PEG-interféron et ribavirine. Décidément, les avis divergent.

► angle de vue

L'institut de santé Carlos III de Madrid annonçait ses résultats, **attendus mais décevants**, comme prévu. Ils se glorifient d'être les premiers à publier des résultats finaux sur ce traitement, mais leur étude n'incluait que 68 patients. Résultats décevants car, cette bithérapie ne permet de maintenir une **charge virale VHC indétectable**, 6 mois après l'arrêt du traitement, que chez **28% des coinfectés VIH-VHC**, comparativement aux 61% chez les mono-infectés VHC, tous génotypes confondus. Aujourd'hui, certains journaux évoque trop rapidement une "élimination du VHC", chez les coinfectés, il s'agit plutôt d'un "contrôle de la virémie". En effet, même si la charge virale est devenue indétectable, elle nécessite quand même un suivi réel.

► posologies

Dans l'essai espagnol, les posologies utilisées n'étaient pas conformes au standard de référence qui est de 150 microgrammes de PEG-interféron alfa-2b par semaine pendant les plus de 75 kilos, 120 microgrammes pour ceux pesant entre 75 et 65 kilos, et 100 microgrammes pour ceux de moins de 65 kilos. La concentration prescrite pour tous dans cet essai était donc de

- 150 microgrammes de **PEG-interféron alfa-2b** par semaine pendant les trois premiers mois, suivi, les six mois suivants, d'une posologie réduite de 100 microgrammes, selon le génotype VHC

- 800 mg de **ribavirine** une fois par jour, dose, elle aussi, non adaptée au poids.

L'idée était d'essayer de maintenir des **posologies basses** espérant limiter la survenue des effets secondaires, qui sont essentiellement doses-dépendant. En effet, il est préférable de traiter les patients à l'aide de posologies légèrement inférieures aux doses thérapeutiques idéales, afin de permettre une meilleure tolérance des traitements et d'**éviter le risque d'une interruption**. Car on a constaté que toute pause de traitement, même d'une semaine, rend le succès thérapeutique aléatoire, tant sur le plan de la fibrose que de la virémie.

► effets pesants

À écouter l'équipe madrilène, cette stratégie serait un succès, avec "seulement" 10% des patients souffrant d'effets secondaires. Ils annoncent que cette bithérapie est "relativement bien tolérée", mais en étudiant plus en détail le rendu des résultats, on découvre que **70% des**

patients ont subi des **pertes de poids sévères**, sans autres détails. Perdre plus de cinq kilos en un mois serait-il secondaire ? Les conclusions nous paraissent douteuses, et illustre sans doute une sombre stratégie marketing.

► confusions

En effet, au vu des **30% de rechute** qui font suite à l'arrêt du traitement, l'équipe du Dr Vicente Soriano ne trouve rien de mieux que de proposer un allongement de la durée du traitement afin d'obtenir de meilleurs résultats. Il s'agit là de suppositions hâtives basées sur une confusion.

- Envisager ce qu'on appelle des traitements VHC suspensifs : l'idée est qu'en cas d'échec de traitement antiviral, comme chez 72% des coinfectés VIH de cette étude, on essaye de continuer à bloquer l'évolution de la fibrose par une monothérapie à base de PEG-interféron, administré "au long cours", puisque des durées de trois ans et plus ont été évoquées pour certains essais.

- Proposer tout simplement d'allonger la durée du traitement de référence par bithérapie pour les patients coinfectés VIH-VHC. En effet, supporter cette bithérapie est impossible déjà sur un an, pour environ 40% de patients qui ont abandonné, comme cela a été publié lors des résultats intermédiaires de Ribaviv. Nous savons que la ribavirine provoque à elle seule de nombreux effets secondaires et risques d'interactions. Prolonger la durée de cette bithérapie chez les coinfectés, au lieu de permettre une augmentation d'efficacité, ne servirait peut-être que de fantasmes pour espérer booster la vente d'actions Schering-Plough.

► chercher plus loin

D'autres études, comme **Ribaviv** (ANRS HC 02 avec le Viraféron-PEG® de Schering-Plough) ou **Apricot** (essai de Roche avec leur Pégays®) ont déjà publié des résultats intermédiaires. Ces essais sont nettement plus significatifs puisqu'ils ont inclus non pas 70, mais plus de 400 patients coinfectés VIH-VHC chacun. Nous attendons avec impatience les résultats qui devraient être **publiés au printemps 2004**. Nous saurons alors les raisons des arrêts de traitement, les effets secondaires et leurs conséquences, et surtout nous attendons la confirmation du taux de réponse antivirale (inférieur à 30%).

C'est là le point central de nos revendications en la matière car les laboratoires Schering-Plough refusent de publier et de prendre en compte le possible effet antifibrosant de leurs traitements. Les **72% des patients** qui n'ont pas pu obtenir une charge virale indétectable, six mois après l'arrêt du traitement, ont donc été considérés **en échec de traitement**. Mais une biopsie de contrôle permettrait de vérifier si à défaut d'effet antiviral, ces malades n'auraient pas bénéficié d'une **régression de la fibrose et de l'activité de leur hépatite C**. Dans ce cas, il s'agirait d'un réel bénéfice dû au traitement, permettant de pouvoir attendre l'arrivée des antiprotéases VHC, dont les essais de phase III ne sauraient tarder à démarrer, au moins pour les mono-infectés VHC.

Traitement/dosage	Effets secondaires	Associations contre-indiquées et déconseillées	Recommandations
Inhibiteur analogue nucléosidique de la transcriptase inverse			
Epivir® (3TC, lamivudine) Glaxo Smith Kline 300 mg/jour (150 mg deux fois par jour) en solution pour usage pédiatrique	maux de tête, fatigue.	zalcitabine.	pas de surveillance particulière.
Hivid® (ddC/zalcitabine) Laboratoires Roche 0,75 mg trois fois/jour approuvé pour usage pédiatrique	rashes, aphtes, neuropathie, maux d'estomac, nausées, pancréatites.	lamivudine, didanosine, stavudine.	surveiller les risques de neuropathie et de pancréatite.
Rétrovir® (AZT/zidovudine) Glaxo Smith Kline 500-600 mg/jour approuvé pour usage pédiatrique	anémie, neutropénie.	stavudine, ribavirine.	suivi sanguin pour surveiller l'apparition éventuelle d'anémie (baisse des globules rouges) ou de neutropénie (baisse des globules blancs).
Videx® (ddI/didanosine) Bristol-Myers Squibb 400 mg/jour approuvé pour usage pédiatrique	maux d'estomac, diarrhées, pancréatites, neuropathies, maux de tête.	ganciclovir, stavudine, zalcitabine.	prendre à jeun et à distance des autres médicaments, éviter l'alcool qui augmente le risque de pancréatite.
Zerit® (d4T/stavudine) Bristol-Myers Squibb 60 à 80 mg /jour en solution pour usage pédiatrique	neuropathie, pancréatite, troubles métaboliques (dai-bète, lipotrophie, et.).	didanosine, zidovudine, doxorubicine, zalcitabine.	surveiller les risques de neuropathie et pancréatite. Il peut être impliqué dans l'apparition de lipotrophies (perte de graisse sous-cutanée).
Ziagen® (abacavir) Glaxo Smith Kline 600 mg/jour approuvé pour usage pédiatrique	fatigue, douleurs abdominales, hypersensibilité, rash, fièvres, nausées.	éthanol.	problèmes d'hypersensibilité qui peuvent nécessiter l'arrêt du traitement. Ne jamais reprendre le traitement.
Inhibiteur non-nucléosidique de la transcriptase inverse			
*Rescriptor® (delavirdine) Pharmacia & Upjohn 400 mg trois fois/jour à l'étude pour usage pédiatrique	éruption cutanée sévère (rash).	rifampicine, rifabutine, astémizole, cisapride, dihydroergotamine, ergotamine, terfé-nadine, carbamazépine, phénytoïne, phé-nobarbital.	surveiller l'apparition d'éruption cutanée sévère (rash).
Sustiva® (efavirenz, DMP-266) DuPont Pharma 600 mg une fois/jour à l'étude pour usage pédiatrique (0-3 ans)	troubles système nerveux central : ébriété, vertiges, cauchemars. Eruption cutanée parfois sévère (rash).	saquinavir, astémizole, cisapride, midazolam, terfé-nadine, triazolam, ethynil-oestradiol, ritonavir.	à prendre au coucher. Si les effets secondaires sur le système nerveux se prolongent, parlez-en à votre médecin.
Viramune® (névirapine) Boehringer Ingelheim 200 mg /jour pendant 14 jours puis 200 mg deux fois/jour approuvé pour usage pédiatrique	Fièvres, éruption cutanée sévère (rash).	saquinavir, kétoconazole, ethynil-oestradiol, rifampicine.	vous ne devez pas prendre Viramune en cas d'insuffisance hépatique sévère.
Inhibiteur nucléotidique de la transcriptase inverse			
Viréad® (ténofovir) Laboratoires Gilead 300 mg/jour non étudié pour usage pédiatrique	troubles digestifs, nausées, diarrhées, flatulences, vomissements, diminution du phosphate sanguin d'où problèmes rénaux et osseux	lopinavir, didanosine, antibiotiques de la famille des aminosides, foscarnet sodique, amphotéricine B, vancomycine, iséthionate de pentamidine, ganciclovir	à prendre au moment du repas, est contre indiqué en cas d'antécédents d'allergie au ténofovir, et si insuffisance rénale
Inhibiteur de protéase			
Agénérase® (amprénavir) Glaxo Smith Kline 1200 mg deux fois par jour non recommandé pour enfants de -4 ans	Eruptions cutanées, troubles gastro-intestinaux, paralysie autour de la bouche.	terfé-nadine, astémizole, cisapride, pimozide, triazolam, diazépam, flurazépam, midazolam, dérivés de l'ergot de seigle, rifampicine, millepertuis.	à prendre avec précaution pour les personnes souffrant d'insuffisance rénale ou hépatique.
Crixivan® (indinavir) Merck Sharpe & Dohme-Chibret 800 mg trois fois/jour à l'étude pour usage pédiatrique (-4ans)	calculs rénaux, sécheresse cutanée, allopécie (perte de cheveux).	rifampicine, astémizole, cisapride, dihydroergotamine, ergotamine, terfé-nadine, ethynil oestradiol.	à prendre à jeun, avec de l'eau, toutes les huit heures. Boire au minimum 1,5l d'eau pour éviter les calculs rénaux.
Fortovase® (saquinavir nouvelle formule) 3,600 mg/jour Invirase® (saquinavir) 1,800 mg/jour Laboratoires Roche non étudié pour usage pédiatrique	Peu. La mauvaise biodisponibilité nuit à l'efficacité.	carbamazépine, efavirenz, névirapine, phénobarbital, phénytoïne, primidone, rifabutine, rifampicine, astémizole, cisapride, terfé-nadine.	à prendre dans les 2 heures qui suivent le repas. L'association Invirase + Norvir en baby dose est recommandée pour améliorer ses concentrations plasmatiques.
Kalétra® (ABT 378/lopinavir+ritonavir) Laboratoires Abbott 400 mg/100 mg deux fois/jour non recommandé pour enfants de -2 ans	diarrhées, hypertriglycéridémies, pancréatites.	astémizole, terfé-nadine, midazolam, triazolam, cisapride, pimozide, amiodarone, alcaloïdes de l'ergot de seigle, millepertuis, rifampicine, disulfirame, metronidazole.	contre indiqué en cas d'insuffisance hépatique sévère.
Norvir® (ritonavir) Laboratoires Abbott 1,000-1,200 mg/jour en solution pour les enfants	troubles digestifs, diarrhées, élévation des triglycérides.	astémizole, cisapride, dihydroergotamine, ergotamine, terfé-nadine, pimo-zide, rifampicine, efavirenz, midazo-lam, rifabutine, triazolam.	à prendre pendant le repas.
Viracept® (nelfinavir) Laboratoires Roche 750 mg trois fois/jour approuvé pour usage pédiatrique	diarrhées.	rifampicine, astémizole, cisapride, dihydroergotamine, ergotamine, terfé-nadine.	surveiller les diarrhées.

* médicament sans AMM à ce jour.

20 brèves

► greffe cardiaque

Dans le dossier de Protocoles n°27, nous avons cité plusieurs études de greffe de foie ou de rein. Une équipe de Boston a annoncé début juin, le **succès d'une greffe de cœur chez un homme séropositif**.

Depuis que la transplantation a eu lieu, en février 2001, cet homme va bien et travaille (il est médecin). Suite à une cardiomyopathie dilatée et ayant souffert de plusieurs infections opportunistes (Pneumocystis carinii, kaposi, etc.) son taux de CD4 a évolué entre moins de 50 et 250 copies/ml. Depuis la greffe, ce taux est descendu en dessous de 100, mais sans pour autant qu'il développe une maladie opportuniste. **Ce cas est encourageant** et confirme ce que les greffes de foie et de rein nous ont enseigné : la greffe d'organe est réalisable avec succès chez les personnes atteintes par le VIH. La gestion d'un traitement **d'immunosuppresseur et d'antirétroviraux reste délicate et affaire de spécialiste**.

► vigilance

Deux études s'intéressant à la recherche clinique ont mis en évidence l'**influence de l'industrie pharmaceutique**. La première étude universitaire canadienne a analysé 30 études cliniques réalisées entre 1966 et 2002 testant l'efficacité d'un médicament, 13 d'entre elles étant financées par des laboratoires pharmaceutiques. Résultats : **les études sponsorisées par l'industrie sont moins fréquemment publiées** que les études financées par d'autres sources (hôpitaux, agence d'Etat, etc.) ; les études financées par l'industrie **ont quatre fois plus de chances d'être favorables au produit testé**, à méthodologie égale. Il s'agirait donc d'un biais de publication ou d'un choix du produit de comparaison peu approprié.

La seconde étude, réalisée par l'Agence du médicament suédoise décrit **les conséquences de ce biais sur les modalités de prescription**. 42 études concernant 5 antidépresseurs soumises pour AMM à l'Agence ont ainsi été comparées à celles publiées entre 1983 et 1999 concernant les mêmes antidépresseurs. Il existe de grandes différences dans la publication des résultats : 21 études ont fait l'objet d'au moins deux publications, et 3 ont été publiées 5 fois. Les études présentant un **impact positif du produit ont été plus fréquemment publiées** que les études ayant des résultats non significatifs. Enfin, la sélection des articles se fait aussi selon que les résultats sont uniquement favorables au produit. Les recommandations de traitement sont alors basées sur des **démonstrations biaisées**.

► combinaison sans analogue nucléosidique

Les analogues nucléosidiques, ont été les premiers traitements à être utilisés, **seuls d'abord puis en association**. Le recul permet de voir le bénéfice évident de ces traitements. Mais les effets indésirables

sont connus et nombreux. **A chaque classe sa spécialité**.

Une petite étude américaine, avec 24 participants, a comparé deux combinaisons d'antirétroviraux sans analogues nucléosidiques ; ritonavir (400 mg deux fois par jour) + saquinavir (400 mg deux fois par jour) + éfavirenz (600 mg une fois par jour) versus ritonavir (400 mg deux fois par jour) + saquinavir (400 mg deux fois par jour) seuls pendant 4 semaines + éfavirenz (600 mg une fois par jour). Les résultats sont **intéressants sur le plan immunologique** : au 12^{ème} mois, la numération moyenne des CD4 est passée de 273/mm³ à 486, mais le groupe ayant reçu une bithérapie d'antiprotéases le 1^{er} mois a connu une augmentation plus importante que l'autre groupe. Cette différence est peut être dû aux effets de l'éfavirenz, car les cellules infectées semble mourir plus rapidement avec de l'éfavirenz. **Sur le plan virologique, 79 % des participants ont obtenu une charge virale inférieure à 50 copies** (pour une moyenne de 60.000 copies à l'inclusion).

Les combinaisons sans analogue nucléosidique seraient ainsi très efficaces chez ceux qui n'ont jamais reçu de traitement antirétroviral auparavant. Cependant, même si les traitements ont été bien tolérés, des **augmentations inquiétantes** ont été constatées : 10 participants ont vu une augmentation importante de leur taux de cholestérol, 6 leur taux de triglycérides, 4 leur taux d'enzyme hépatique, et 3 leur taux de sucre sanguin supérieur à la normale.

► traitements contre les neuropathies

Une fois infectés par le VIH, les **macrophages peuvent survivent très longtemps** et se rendre dans toutes les parties du corps, y compris le cerveau. Au fur et à mesure de leurs déplacements, ils laissent dans leur sillage de nouvelles copies de VIH, ainsi que des protéines et des produits chimiques viraux qui risquent de **perturber le fonctionnement des cellules cérébrales** ou même de les détruire, provoquant ainsi des problèmes de cognition (la pensée), de mémoire, des épisodes d'anxiété ou de dépression. Sans traitement ces complications peuvent toucher **20% des séropositifs**. La deuxième catégorie de cellules nerveuses dont nous sommes constitués, se trouvent à l'extérieur du cerveau et de la moelle épinière et s'appellent les nerfs périphériques. Les conséquences de l'infection par le VIH sur les lésions nerveuses sont des douleurs ou une sensation d'engourdissement dans les mains et/ou les pieds, c'est ce qu'on appelle les **neuropathies périphériques**. Près d'**un tiers des séropositifs**, traités ou pas, en souffre.

A ce jour, il n'existe pas de traitement disponible, pour lutter efficacement contre ce phénomène très handicapant. Cependant deux études pourraient en modifier la prise en charge. La **lamotrigine** (Lamictal®) est utilisée dans le cadre du traitement de

NEWS

l'épilepsie. Son action sur les cellules nerveuses est donc bien connue. En 2000, des chercheurs américains ont essayé ce traitement chez 30 personnes séropositives et ont annoncé des résultats encourageants. En mai dernier, une autre étude sur ce produit, contre placebo, menée avec 227 séropositifs a confirmé que l'utilisation de la lamotrigine était intéressante dans le cadre des neuropathies, y compris chez ceux qui ne prenaient pas de **didanosine, stavudine, zalcitabine** (des analogues nucléosidiques). La lamotrigine ne fait pas disparaître les neuropathies, mais elle soulage, en partie, la douleur. Les résultats ont été différents selon les groupes, les personnes souffrant de neuropathies associées au traitement antirétroviral, c'est-à-dire prenant des analogues nucléosidiques, ont mieux réagi au traitement (77% d'entre eux percevant une amélioration par rapport au début de l'étude) que celles dont le VIH était à la source du handicap.

Une autre étude américaine, elle aussi, fait ressortir un second traitement qui pourrait se révéler utile pour le traitement des neuropathies, la **gabapentine** (Neurontin®). Sur les 300 participants, dont 9% de femmes, trois facteurs de risques sont ressortis : un âge supérieur à 45 ans, un taux de CD4 inférieur à 75 cellules et un diagnostic VIH remontant à plus de 10 ans. Si l'arrêt des analogues nucléosidiques en cause améliore lentement la sensation des neuropathies, la remontée des CD4, elle, ne joue pas.

► alerte

Les résultats de l'enquête menée sur les **effets neuropsychiques des antirétroviraux** menée par le TRT-5 (lire Protocoles n°25), qui regroupe les principales associations de lutte contre le sida, font ressortir des médicaments attendus (comme l'éfavirenz) mais aussi des médicaments insoupçonnés (comme l'abacavir). " HIV Medecine " a publié en avril dernier le cas d'une femme ayant souffert d'une psychose dont l'origine serait l'abacavir.

Une femme de 37 ans a ainsi déclaré une psychose un mois après avoir entamé une quadrithérapie comprenant AZT, 3TC, névirapine et abacavir. Sa charge virale était de 700 copies et son taux de CD4 de 300. Sans aucun antécédent de problème psy, elle avait même accouché 11 mois plus tôt. Les recherches menées n'ont révélé **aucune cause sous-jacente physique de la psychose**. Admise à l'hôpital, le traitement antirétroviral a été arrêté et elle a reçu une faible dose de traitement anti-psychothèque. La santé mentale s'améliorant, mais ses CD4 ayant chuté à 120, le traitement antirétroviral a été réinstauré sans abacavir. Après un an de traitement, sans aucune alerte psy et sans autre cause apparente, les conclusions ne statuent sur aucune piste. Une surveillance attentive doit cependant être de mise, en cas de première prescription de l'abacavir

► nouveau

guide des droits sociaux

Après le succès de la première édition du guide des droits sociaux (2001), l'épuisement des stocks, et la demande, il est apparu nécessaire de proposer une nouvelle édition actualisée du guide : comme lors de

sa première édition, sera présenté de la manière la plus exhaustive que possible l'ensemble des droits et prestations auxquelles peuvent prétendre les personnes vivant avec le VIH. Contrairement à l'édition 2001, présentée sous formes de fiches pratiques, l'édition 2003 à venir sera subdivisée en **6 chapitres**, et ce pour augmenter en particulier la lisibilité des informations. 1) la personne dans le système de soins, 2) la personne séropositive et la vie quotidienne, 3) séropositivité et droit du travail, 4) droits sociaux et prestations sociales, 5) les situations spécifiques, 6) la présentation des différents recours. Ce guide, qui devrait compter environ 220 pages, sera, selon toute vraisemblance, **disponible en septembre 2003**.

► compte rendu répi

Comme le savent tous les participants réguliers à nos Réunions Publiques d'Information, nous éditons un compte-rendu de chacun de ces rendez-vous. Afin de permettre au plus grand nombre de bénéficiaire de cette information, la commission Traitements & Recherche vous propose également d'obtenir ces comptes-rendus **par courrier** en nous écrivant ou, pour les internautes, de télécharger ce compte-rendu en format PDF à l'adresse suivante :

www.actupparis.org/article1177.html

► calendrier

La commission Traitements & Recherche se réunit tous les 15 jours le jeudi à 19h. Même si les membres de la commission travaillent cet été, et notamment lors de la conférence de l'IAS, nous n'organiserons pas de réunion de commission formelle avant septembre. Contactez nous pour connaître **les dates de rentrée**, belle occasion pour vous de nous rejoindre, le travail ne manque pas. Une permanence téléphonique est assurée tous les après-midi de 14h à 18h, au 01.49.29.44.82. Diverses RéPI sont prévues d'ici la fin de l'année 2003 et porteront sur **la pédiatrie, la prostitution, les femmes, et la prise en charge extra-VIH**.

► errata

Dans le dernier numéro de Protocoles, le texte concernant le cannabis thérapeutique comportait un **passage peu clair**. Voici une explication plus digeste.

Les analyses urinaires pour dépister le cannabis ne permettent que de répondre à la question : a-t-on déjà pris du cannabis dans le mois écoulé. Comme il n'y a pas de corrélation entre la positivité de ces tests et les effets psychoactifs, il n'est pas possible d'établir un lien scientifique entre un test urinaire positif et des comportements délinquants que les services répressifs voudraient attribuer aux effets psychoactifs du cannabis. Aucun test ou analyses aujourd'hui, ne permettent de dépister les effets psychoactifs du cannabis, il s'agit juste au mieux de présomption à partir de dosages dans le sang. En effet, aucune échelle scientifiquement validée n'a été établie dans ce sens...

glossaire

► analogue nucléosidique

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

► ANRS

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

► antiprotéase

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

► antivirogramme

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

► aveugle

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

► B.P.C. (Bonnes Pratiques Cliniques)

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

► biodisponibilité

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

► biopsie

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

► CCPPRB

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

► CD4

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

► CD8

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

► charge virale

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

► cohorte

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

► compassionnel (accès)

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

► compliance

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

► consentement éclairé

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

► double aveugle

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

► échappement

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

► escalade de dose

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

► essai clinique

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

► galénique

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

► génotypie

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

► in vitro/in vivo

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

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

► INNTI

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

► lymphocytes T

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

► MEC

Moniteur d'études cliniques.

► phénotypie

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

► PCR

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

► placebo

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

► primo-infection

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

► protocole

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

► randomisation

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

► résistance

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

► synergie

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

► toxicité

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

► transcriptase inverse

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

► versus

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

nos médias

Pour vous informer et lutter efficacement contre le sida, Act Up-Paris a mis en place une série de médias accessibles à tous. Parce que plus que jamais, information = pouvoir.

► action, la lettre mensuelle

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 les services hospitaliers. Elle est également insérée dans Action.

► protocoles, bulletin

d'information thérapeutique

Protocoles présente une information sur les essais menés sur l'infection à VIH, mais aussi le domaine médical et thérapeutique. Il est réalisé par les membres de notre commission Traitements & Recherche. Disponible par **abonnement** (équivalent à la couverture des frais d'envoi) **8 € pour 6 numéros**.

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

À Paris, elles ont lieu tous les deux mois et abordent les domaines, tant thérapeutique que social. Après l'intervention de différents intervenants la salle peut poser les questions qu'elle souhaite. 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 €).

► 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. Un répertoire d'adresses diverses complète l'exemplaire ainsi que de nombreuses pages sur les hépatites dans le cadre des co-infections VIH / 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 €).

► internet

<http://www.actupparis.org>

Retrouvez toutes ces publications, mais aussi des infos, nos communiqués de presse, et les rendez-vous d'Act Up-Paris.

**SIDA
COLÈRE
MALADES
HEPATITES
ESSAIS CLINIQUES
EFFETS SECONDAIRES
ACCÈS À L'INFORMATION
TRAITEMENTS D'URGENCE
NOUVEAUX MÉDICAMENTS
VACANCES THÉRAPEUTIQUES**

COMME VOUS NOUS SOMMES SÉROPOSITIFS,
NOUS TRAVAILLONS DÉJÀ SUR CES DOSSIERS,
NOUS AVONS BESOIN DE VOTRE AIDE.

REJOIGNEZ-NOUS

RÉUNION HEBDOMADAIRE D'ACT UP-PARIS
TOUS LES MARDIS À 19H00

ÉCOLE DES BEAUX ARTS, 14 RUE DONAPARTE, PARIS, 6^{ème} ARRONDISSEMENT

COMMISSION TRAITEMENTS & RECHERCHE D'ACT UP-PARIS
1 - JEUDI SUR 2 À 19H00

45 RUE SEDAINE, PARIS, 11^{ème} ARRONDISSEMENT

Tel : 01 48 06 13 89 (répondeur) / acttrait@actup.org / www.actup.org

**ACT UP
PARIS**