

protocoles
est un bulletin édité
par Act Up-Paris.

**Directeur
de la publication**
Jérôme Martin

**Rédactrice
en chef**
Claire Vannier
publications@actpparis.org

Design
Bleu Cobalt

Maquette
Sylvère Beltrando

**Ont participé
à ce numéro**
Nicolas Auzeil
Jacky Dubouclez
Richard Basterman
Hugues Fisher
Catherine Kapusta
Younes Mezziane
Maryvonne Molina
Mikaël Quilliou
Claire Vannier

Imprimerie
Autographe / Paris

Tirage
14.000 exemplaires

[édito]

L'erreur parue dans le numéro 30 de Protocoles n'a, semble-t-il, échappé à personne. Cette constatation est loin d'être anodine. En effet, l'enquête publiée dans le numéro 27 qui avait pour but de connaître votre avis n'a produit que fort peu de réponses. L'erreur de Protocoles 30 une fois l'effet de surprise passé, nous conduit à encore plus de vigilance et de rigueur. Il s'agissait d'une erreur de retranscription de d4T en lamivudine dans l'article "feedback" de la conférence de l'IAS. Mais les retours et les efforts que nous avons entrepris pour faire connaître l'erratum aussitôt diffusé ont été l'occasion d'une remarquable analyse de notre lectorat. En voici les principales conclusions.

Nos lecteurRICEs nous lisent scrupuleusement. Non seulement les malades mais aussi les professionnelLEs de santé et certainEs spécialistes. Nous en sommes naturellement fierEs mais nous mesurons aussi l'importance que cela peut avoir, bien que nous n'ayons jamais pris notre travail avec légèreté ; c'est avant tout un travail militant.

Et c'est là, le deuxième enseignement de cette affaire : nous sommes une association de malades et nous avons créé Protocoles pour nous adresser avant tout aux malades tout en sachant que nous serions luEs par le corps médical, ce que nous avons également favorisé. Or, il apparaît que, dans certains services hospitaliers où nous faisons parvenir notre revue en nombre, elle ne parvient pas jusqu'aux malades mais se trouve exclusivement distribuée aux médecins ou aux cadres hospitaliers, quand elle n'est pas mise au rebus. La remarque d'un cadre infirmier est très révélatrice : " ce sont les médecins qui se le gardent mais on aimerait bien l'avoir aussi. On pourrait même en donner aux patients s'il y en avait assez. "

Renouvelons notre appel : faites-nous savoir ce qu'il vous faut, notre seul but est de partager nos coups de gueule, nos attentes et nos informations avec le plus grand nombre. Act Up a pour vocation de défendre les intérêts des personnes atteintes, ce sont elles qui ont le plus besoin d'information. N'oubliez pas que Protocoles leur est prioritairement destiné.

[sommaire]

- 2 repères, vigilance, phases
- 3 étude lipostop
- 4 essai interstart
- 5 essai hippocampe
- 6 essai 1182.58
- 7 essai GS 01-934
- 8 essai ostéo...
- 9 et toujours essais anrs
- 10 dossier conférence à Varsovie
- 13 grand tableau
- 14 article éthique clinique
- 16 news brèves
- 18 glossaire
- 20 les médias d'act up-paris

[la grille]

la grille de lecture des essais cliniques en cours ou à venir (ci-dessous) vous aide à repérer le protocole qui vous conviendrait. Pour le détail des conditions d'entrée dans les essais, reportez-vous aux différentes rubriques des pages qui leur sont consacrés (pages 3 à 9), 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	LIPOSTOP	INTERSTART	HIPPOCAMPE	1182,58	GS01-934	OSTÉO
NAÏFVES	NON	OUI	OUI	NON	OUI	OUI
PRÉ-TRAITÉES	OUI	NON	NON	OUI	NON	NON
CHARGEVIRALE	INDIFFÉRENT	INDIFFÉRENT	>5000 OU ≤10000	10 000	INDIFFÉRENT	INDIFFÉRENT
NOMBREDECD4	NADIR >200	>300	<350 OU >350	<50	INDIFFÉRENT	INDIFFÉRENT
INFECTIONS OPPORTUNISTES	INDIFFÉRENT	NON	NON	NON	NON	NON
BÉNÉFICEDIRECT	NON	OUI		OUI		OUI

repères

► essais, les lieux

Nous avons indiqué pour chaque essai les coordonnées de l'investigateur RICE 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 investigateur RICEs des essais à fournir aux patientEs une note d'information ainsi qu'un formulaire de consentement éclairé que la personne 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'unE autre médecin, de votre entourage ou d'une association.

► adhésion au traitement

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

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

► bilans

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

► résultats complets

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

vigilance

► au préalable

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

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

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

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

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

► frais, organisation

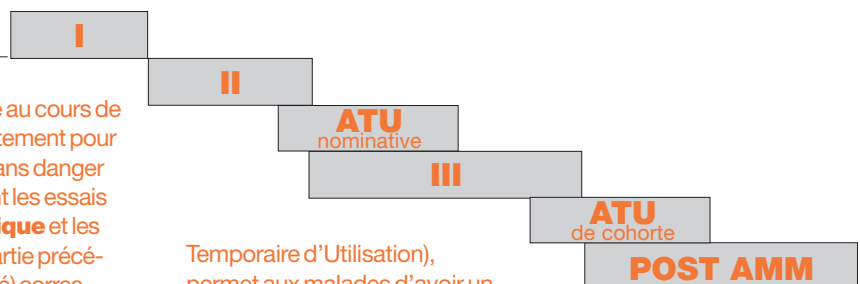
La participation à un essai vous permet de bénéficier de quelques avantages.

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

phases

► développement

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

lipostop [anrs ep 29]

Etude multicentrique, pilote, prospective, ouverte, sans bénéfice individuel direct. Evaluation du devenir du tissu adipocytaire chez des malades en interruption programmée de traitement antirétroviral.

► à qui s'adresse cet essai ?

Il s'adresse à 40 personnes vivant avec le VIH de plus de 18 ans, sous traitement depuis plus de 6 mois. Le traitement doit comporter au moins 2 INTI. Il ne doit pas y avoir de contre-indication à l'interruption du traitement antirétroviral (**le nadir* des CD4 doit être supérieur à 200**). Les personnes co-infectées par l'hépatite B ou C nécessitant une mise sous traitement et des difficultés prévisibles dans le suivi sont des **critères d'exclusion**.

► commentaire

Les causes et l'évolution de la lipodystrophie sont mal connues (même si certains antirétroviraux sont fortement soupçonnés et fréquemment associés à ces troubles : notamment la Zérit® (INTI), le Crixivan® et le Viracept® (IP)). Un des objectifs de cette étude est donc de **vérifier si ces effets intolérables peuvent s'atténuer ou disparaître lorsque le traitement est arrêté**. C'est une étude importante et bienvenue. Cet essai est sans bénéfice individuel direct. C'est pour cela qu'il sera indemnisé 74 € par visite soit 148 € pour l'ensemble de l'étude. Nous sommes convaincus de la pertinence et de la nécessité de telles études. Nous savons aussi qu'il existe des contraintes budgétaires liées notamment au sabrage du budget de la recherche par le gouvernement actuel. Il n'en reste pas moins que nous ne saurions accepter en tant que malades certains dysfonctionnements.

En effet, les recommandations, officielles précisent que les interruptions thérapeutiques doivent se dérouler dans le cadre d'un protocole de recherche. Nous avons besoin de données pour que ces stratégies soient documentées et validées. Or cet essai, pour une question de convenance liée au budget notamment, laisse le/la médecin recruteur/SE décider de la pertinence de la mise en place d'une interruption en dehors du suivi qui permet un essai. Le résultat de cette démarche semble évident. Plusieurs discussions ont eu lieu entre les associations de malades et le directeur de l'ANRS à propos de la nécessité, **l'obligation et la responsabilité morale de mettre en place une information spécifique dans le cadre d'essais où des interruptions de traitements sont requises**. Cette information doit prévenir les malades par un paragraphe bien distinct et prévoir une réunion de prévention dont le but est d'informer le/la malade qu'il y a un risque accru, du fait de la possible explosion de la charge virale, notamment pour ses partenaires sexuels dans le cas d'une défaillance du préservatif. Des cas de contaminations ont été constatés dans d'autres études. L'ANRS, ainsi que l'investigateur de l'essai, **n'en ont pas tenu compte et forment un essai et une lettre de consentement éclairé sans mentionner ce risque**.

► quels est l'objectif de l'étude ?

L'étude Lipostop se propose de **suivre l'évolution des anomalies fonctionnelles du tissu adipeux sous-cutané** chez des personnes vivant avec le VIH bénéficiant d'une **interruption programmée du traitement antirétroviral**.

► comment se déroule l'essai ?

L'essai débute : les inclusions débutent durant la première quinzaine de janvier 2004 et dure 1 an. Le suivi est de 6 mois, la durée totale de l'étude est de 18 mois.

A l'inclusion : bilan clinico-biologique, interruption du traitement antirétroviral, biopsie de tissu adipeux sous-cutané abdominal (sorte de lipoaspiration de 300mg de graisse sous la peau du ventre après une anesthésie locale).

Au 3^{ème} mois : Bilan clinico-biologique.

Au 6^{ème} mois : bilan clinico-biologique, biopsie de tissu adipeux sous-cutané abdominal (même procédure qu'à l'inclusion).

Dans le cas d'une reprise de traitement anticipée (en cas de chute de du taux de CD4 à moins de 250/mm³ confirmée sur 2 prélèvements ou en cas d'évènements cliniques associés au VIH), la seconde évaluation sera réalisée si l'interruption de traitement a duré au moins 3 mois.

► quels sont les critères d'évaluation ?

Le critère de jugement principal retenu est l'évolution sur six mois des anomalies morphologiques et fonctionnelles adipocytaires (anomalies de taille, de régénération, de différenciation, du contenu en DNA mitochondrial, présence d'apoptose) étudiées sur une biopsie de tissu adipeux sous-cutané abdominal.

Les critères d'évaluation secondaires sont : l'évolution clinique de la lipodystrophie sur six mois par examen clinique et questionnaire patientE/médecin ; l'évolution du profil lipidique, de l'insulino-résistance, de la toxicité mitochondriale sur six mois ; et des cytokines adipocytaires et métaboliques, .

Autres centres dans les hôpitaux parisiens : d'Avicenne, Bicêtre, R. Poincaré, J. Verdier, Necker, Tenon, Cochin, Pitié Salpêtrière, Saint-Antoine et aussi à Montpellier, Nantes, Bordeaux, Toulouse Grenoble Tourcoing.

* de l'arabe, le nadir est la valeur minimale atteinte.

qui contacter?

► **investigateur principal**

D^R Pascal Leclerc,

CHU 38043 Grenoble

04 76 76 52 92

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

interstart

[anrs 119]

Essai de phase II/III, randomisé, en double aveugle, évaluant la tolérance de l'IL-2 sous cutanée et son efficacité pour maintenir, sans antirétroviraux, un taux de CD4 supérieur à 300/mm³, chez des personnes naïves d'antirétroviraux.

► à qui s'adresse cet essai ?

A 130 personnes vivant avec le VIH, asymptomatiques, ayant un taux de CD4 compris entre 300 et 500/mm³, n'ayant jamais reçu de traitement antirétroviral (**sauf un traitement de moins de 3 mois et arrêté au moins 6 mois auparavant**).

► commentaire

La décision d'initier un traitement antirétroviral ne peut se faire qu'après avoir **mis en balance d'une part les bénéfices pour la personne** (restauration immunitaire avec diminution des risques d'infections opportunistes) **et d'autre part les accumulations d'effets intolérables dus aux traitements**, effets qui sans conteste altèrent la qualité de vie et rendent l'observance difficile. Le rapport Delfraissy 2002 recommande de proposer un traitement lorsque les CD4 sont inférieurs à 350/mm³ sans attendre qu'ils baissent à 200/mm³. En l'absence de traitement, le taux de CD4 baisse régulièrement et ceci en fonction de la charge virale. Une stratégie permettant de retarder l'initiation des antirétroviraux chez des personnes asymptomatiques permettrait ainsi d'éviter le cortège inévitable de leurs effets intolérables.

Cette étude a pour but, en administrant l'Interleukine-2 (IL-2) par cures successives, de **maintenir le taux de CD4 à un niveau supérieur à 300 mm³**, et donc de retarder l'initiation du traitement antirétroviral. Plusieurs études ont montré une augmentation des CD4 chez des patientEs peu immunodépriméEs traitéEs à la fois par IL-2 et antirétroviraux. Une étude récente a évalué l'effet de l'IL-2 chez des patientEs naïfVEs de traitement.

L'augmentation des CD4 a été significative et durable.

Les effets indésirables de l'IL-2 sont connus, ils dépendent de la dose et de la durée : essentiellement fièvre, fatigue, maux de tête, parfois nausées, diarrhées, irritabilité, insomnies, état dépressif qui sont réversibles à l'arrêt du traitement. Ils surviennent systématiquement dans les heures qui suivent l'injection et disparaissent 24 heures après l'arrêt de la cure. Si à la fin de l'essai, l'IL-2 a montré une efficacité et que vous correspondez toujours aux critères d'inclusion, **vous pourrez continuer à en recevoir** (même posologie, même fréquence).

qui contacter?

► **investigateur principal**
P^R Jean-Michel Molina,
Hôpital St Louis 75010 Paris

01 42 59 51 72

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 ?

L'**objectif principal** est de comparer sur 2 groupes de personnes, suivies en parallèle, avec ou sans IL-2, en l'absence de traitement antirétroviral, le pourcentage de personnes en succès de la stratégie à 96 semaines.

Les objectifs secondaires sont de comparer dans les deux bras : le délai d'apparition de l'échec de la stratégie, avec un taux de CD4 inférieurs à 300/mm³ (résultat confirmé à 2 semaines d'intervalle), ou bien la nécessité de débiter un traitement antirétroviral, ou encore l'apparition d'un événement classant sida ; l'évolution moyenne des CD4 ; la différence moyenne de la charge virale plasmatique ; la fréquence des troubles métaboliques et de la répartition des graisses, des toxicités de grade 3 et 4 ; et la distribution de l'ADN proviral cellulaire.

Une **sous-étude immunologique** est prévue, elle concernera les 50 premières personnes de la région parisienne. Un consentement particulier leur sera demandé.

► comment se déroule l'essai ?

C'est une étude multicentrique (une trentaine de centres en France participeront). Les inclusions dureront un an, le suivi sera de 96 semaines pour chaque personne. Deux stratégies seront comparées :

Groupe I : groupe "témoin" sans traitement.

Groupe II : groupe "IL-2". L'IL-2 (Macrolin[®]) sera administrée par voie sous-cutanée à la posologie de 4,5 millions d'unités matin et soir, pendant 5 jours, à raison de 4 cures toutes les 8 semaines (la 4^{ème} cure sera facultative si les CD4 ont doublé entre le jour de l'inclusion et la 24^{ème} semaine). Par contre, 2 cures supplémentaires seront possibles si les CD4 sont inférieurs à 1,2 fois la valeur initiale.

La première série d'injections sera faite en hôpital de jour en raison des effets indésirables malheureusement inévitables. On pourra ainsi vérifier la tolérance au médicament et apprendre aux personnes à pratiquer eux-mêmes les injections, s'ils et elles le désirent.

Si le taux de CD4 devient inférieur à 300/mm³, un traitement antirétroviral sera prescrit (en tenant compte des recommandations du rapport Delfraissy) et le/la participantE sort alors de l'étude.

Pour les femmes, un test de grossesse sera pratiqué en début d'essai. Par la suite, il est conseillé d'utiliser une contraception efficace, car il existe un **risque de malformation du fœtus**.

► quels sont les critères d'évaluation ?

Les critères d'évaluations sont le succès ou l'échec de la stratégie ; le délai d'apparition de l'échec et la proportion de temps passé par chaque personne en succès de la stratégie ; les critères virologiques : évolution de la charge virale ; l'évolution de l'ADN pro viral ; les critères immunologiques : évolution des CD4 et des CD8 ; la mesure de la qualité de vie et de l'observance.

Le succès est défini par le maintien du taux de CD4 supérieur ou égal à 300/mm³, en l'absence d'événement classant sida.

Une sous-étude prévue sur 25 personnes de chaque groupe permettra d'évaluer la qualité de la réponse obtenue (étude des sous-populations CD4/CD8 naïves et mémoires, étude de l'enveloppe du VIH, c'est à dire étude des co-récepteurs).

hippocampe

[anrs 121]

Etude de phase III, randomisée, multicentrique, comparative, évaluant l'impact d'une multithérapie sans INTI sur la survenue de lipoatrophie chez des personnes naïves d'antirétroviraux.

► à qui s'adresse cet essai ?

A des personnes vivant avec le VIH, n'ayant jamais eu de traitement antirétroviral, avec une charge virale plasmatique supérieure à 5000 copies/ml et un taux de CD4 inférieur ou égal à 350/mm³ ou une charge virale supérieure ou égale à 100 000 copies/ml et un taux de CD4 supérieur à 350/mm³.

► commentaire

Depuis plusieurs années, on a constaté chez les personnes sous multithérapie, des troubles métaboliques et une modification du visage et de la silhouette, souvent mal vécue au quotidien. **Les causes de ces effets indésirables ne sont pas aujourd'hui clairement identifiées.** Les trithérapies sont habituellement composées de 2 inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI) associés à un inhibiteur de la protéase (IP), ou à un inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse (INNTI). Les **IP** semblent plutôt responsables d'une **accumulation de graisse abdominale**, avec une augmentation du sucre (diabète) et des graisses (cholesterol et triglycérides) dans le sang. Les **INTI** sont probablement responsables de la **perte du tissu graisseux** (lipoatrophie) au niveau des joues, des cuisses et des fesses. Cette étude, par le choix des molécules, devrait permettre, de voir si une de ces familles d'antirétroviraux, en l'occurrence les **INTI**, est responsable de la **fonte du tissu adipeux** constaté au cours d'un traitement au long cours.

Cette étude s'adresse à des personnes n'ayant jamais pris de traitement contre le VIH, il est donc particulièrement important de signaler les effets indésirables, le plus souvent bien connus, de la combinaison choisie. Les risques d'acidose lactique avec les INTI ne doivent pas être oubliés. Le désign de cet essai a une certaine rigidité, toutefois le minimum de liberté laissé doit permettre de choisir le traitement correspondant le mieux au mode de vie des participantEs.

► quel est l'objectif de cet essai ?

L'objectif principal de l'étude est de comparer l'impact d'une thérapie antirétrovirale sans INTI et d'une trithérapie classique comportant des INTI avec soit un IP soit un INNTI, sur l'apparition d'une lipoatrophie mesurée par le volume de graisse au niveau de la cuisse, entre l'initiation du traitement et la 96^{ème} semaine, chez des patientEs n'ayant jamais reçu de traitement.

Les objectifs secondaires sont de comparer, suivant le choix du traitement, l'évolution de la charge virale et des CD4, d'évaluer la tolérance, les troubles du métabolisme glucido-lipidique, la toxicité mitochondriale et osseuse, l'apparition du syndrome de lipo-hypertrophie, de mesurer

les concentrations plasmatiques des IP et INNTI, les concentrations cellulaires des INTI, enfin de suivre l'observance et la qualité de vie.

► quels sont les critères d'évaluation ?

Le critère principal est l'évolution de la masse graisseuse sous-cutanée périphérique, qui sera mesurée par un scanner des cuisses entre le jour de l'inclusion et la 96^{ème} semaine. La lecture des clichés sera faite par le/la radiologue à l'insu des traitements.

Critères secondaires : vérification de l'efficacité virologique, évaluation de la tolérance et du syndrome lipohypertrophique, des troubles du métabolisme glucido-lipidique, de la toxicité mitochondriale et osseuse. La mesure des concentrations plasmatiques des IP et INNTI est prévue ainsi que celle des concentrations intracellulaires des INTI. Un scanner abdominal est indispensable pour suivre l'évolution de la graisse abdominale. Une ostéodensitométrie ou Dexa-scan permettra de suivre l'état osseux et le rapport, dans tout le corps, entre la masse grasse par rapport à la masse maigre (pour ces examens se reporter au dernier Protocoles Hors-Série).

► comment se déroule l'essai ?

Cette étude recrute 100 personnes réparties par tirage au sort en 3 groupes, 50 dans le groupe sans INTI, 25 dans le groupe avec IP et 25 dans le groupe avec INNTI. La période d'inclusions est prévue pour durer 12 mois, le suivi de chaque personne sera de 96 semaines. 26 centres participeront en France.

Groupe I : C'est le groupe sans INTI, c'est-à-dire : éfavirenz (600 mg/j) ou névirapine (400 mg/j) + lopinavir/ritonavir (533/133 mg x2/j) ou indinavir/ritonavir (600/100 mg x2/j).

Groupe II : 2 INTI + névirapine ou éfavirenz.

Groupe III : 2 INTI + lopinavir/ritonavir ou indinavir/ritonavir. Les INTI possibles sont : zidovudine, lamivudine, didanosine, abacavir, et un inhibiteur nucléotidique de la transcriptase inverse le ténofovir.

Tous les médicaments pouvant être prescrits dans l'étude sont connus des investigateurRICES et leurs effets indésirables prévisibles. Leur choix parmi ceux cités plus haut au moment de l'inclusion sera proposé librement par votre médecin et accepté après discussion avec le participantE. **Il faut rappeler à quel point il est capital de rechercher le maximum d'efficacité au moment d'instaurer le premier traitement antirétroviral, en fonction du niveau de charge virale, du taux de CD4, et du mode de vie de la personne** afin de préserver une qualité de vie maximum.

qui contacter ?

► **coordinatrice clinique de l'essai**

D^R Claudine Duvivier,

Hôpital Pitié Salpêtrière 75013 Paris

01 42 16 01 37

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

1182.58

[boehringer]

étude en ouvert évaluant la sécurité d'utilisation du tipranavir "boosté" par du ritonavir utilisés en combinaison avec d'autres médicaments pour le traitement des personnes infectées par le VIH.

► à qui s'adresse cet essai ?

Cette étude s'adresse à des personnes vivant avec le VIH sous antirétroviraux mais chez qui ce traitement doit être modifié en raison d'un **échappement virologique** défini par une mesure de charge virale au dessus de 10 000 copies/ml et/ou un taux de CD4 inférieur à 50/mm³. Par ailleurs, les critères d'exclusion prévoient que les personnes nécessitant un traitement par d'autres inhibiteurs de la protéase (IP) que ceux proposés dans l'étude ne peuvent pas y participer.

► commentaire

Il s'agit d'un essai international proposé par l'industrie pharmaceutique, en l'occurrence, le laboratoire Boehringer Ingelheim. Bien qu'il permette l'accès à une nouvelle molécule pour des personnes en échappement, nous l'attendions depuis fort longtemps, **cet essai nous pose un véritable problème**. Dans un protocole précédent (BI-1182.51), le comité indépendant qui surveillait l'essai a arrêté prématurément. Le groupe traité par tipranavir, nouvel IP, associé au ritonavir comme seules IP du traitement s'est montré d'efficacité inférieure aux bras où ces molécules étaient associés à d'autres IP. C'est pourquoi avec le groupe interassociatif TRT-5 nous avons dénoncé le **critère limitant de cet essai**, lequel compromet l'efficacité de la dernière option de traitement pour des personnes en échappement et a rappelé le laboratoire à ses obligations. La loi définit la protection des malades inclus dans la recherche biomédicale en précisant qu' "aucune recherche biomédicale ne peut être effectuée sur l'être humain si elle ne se fonde pas sur le dernier état des connaissances scientifiques" (Article L. 1121-2). Le laboratoire Boehringer Ingelheim semble

considérer qu'il faut attendre la publication définitive des résultats de l'essai BI-1182.51. Ces résultats sont attendus pour le début de l'année 2004. **Les 43 places de cet essai en France sont notoirement insuffisantes** pour permettre à toutes les personnes en attente de nouvelles options de bénéficier du tipranavir. Un accès plus large du produit devrait être possible dans six mois au mieux.

► quel est l'objectif de l'essai ?

Le but de cette étude est d'évaluer l'efficacité, la sécurité d'utilisation et la tolérance du tipranavir et de **permettre un accès précoce**. L'étude évaluera la fréquence des événements indésirables ayant entraîné un arrêt du traitement, notamment lorsqu'ils sont associés à une atteinte dermatologique, hépatique ou hématologique.

► quels sont les traitements proposés ?

Le tipranavir est prescrit à la dose de 500 mg deux fois par jour (deux gélules à chaque fois) et associé à une faible dose de ritonavir (200 mg, 2 fois par jour). Le ritonavir permet ici de prolonger la présence du tipranavir dans le sang en retardant son élimination hépatique et ainsi de diminuer le nombre de prises nécessaires. En raison de ce type d'interaction l'association d'un certain nombre de médicaments doit être surveillée.

L'association de ces deux IP à d'autres antirétroviraux, permettraient de composer un traitement suffisamment efficace.

► inclusions

Un total de 183 personnes sera recruté dans cette étude dont **43 en France** et 140 aux Etats Unis. Les inclusions dans l'essai français ont commencé en septembre. 20 investigateurRICEs participent à cette étude, la plupart dans des hôpitaux parisiens et dans le midi.

► comment se déroule l'essai ?

La durée de participation à cette étude est de 12 à 24 mois. Le traitement comportant le tipranavir et le ritonavir commencera au début de l'étude. Le programme de rendez-vous comporte une visite par mois et une visite supplémentaire intermédiaire le premier mois. Des prélèvements de sang pour analyses seront réalisés tous les 3 mois. Outre le rendu de résultats d'analyses, les visites ont surtout pour but la surveillance des effets indésirables.

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

gs 01-934 [gilead]

Etude multicentrique de phase III, randomisée, en ouvert, comparant l'association ténofovir + emtricitabine + éfavirenz à l'association lamivudine + zidovudine + éfavirenz, chez des personnes naïves d'antirétroviraux.

► à qui s'adresse cet essai ?

A **300 personnes** naïves de tout traitement antirétroviral. Elles seront réparties dans 65 centres en Europe et aux Etats-Unis. Les inclusions ont débutées en France depuis septembre 2003.

► commentaire

L'objectif de cet essai est d'évaluer une nouvelle stratégie de traitement, c'est-à-dire la prise unique quotidienne de l'association ténofovir + emtricitabine + éfavirenz (2 comprimés, au coucher). L'essai doit permettre d'évaluer l'efficacité de cette formule. **L'Emtriva® vient juste de recevoir son AMM fin novembre.**

Cet essai comparatif doit vérifier l'efficacité de la formule testée. Si votre taux de CD4 est inférieur à 200 CD4/mm³, il est possible que l'association proposée ne soit pas le meilleur choix. **Il est capital lors de l'initiation d'un premier traitement de disposer d'une association dont l'efficacité a été largement démontrée, ce qui n'est peut être pas le cas de cet essai.**

Par ailleurs, **les modalités de prise du ténofovir** (au coucher avec ou sans nourriture), **telles que prévues par cet essai, différent de la pratique habituelle définie par son AMM.** Si vous décidez d'intégrer cet essai parlez-en longuement au/à la médecin qui vous propose l'essai.

Ce protocole ne préconise pas de surveillance de la fonction rénale, pourtant ce point est largement souligné dans le commentaire accompagnant l'AMM du ténofovir. La protection des malades dans le cadre d'un protocole clinique ne pouvant pas être d'un niveau inférieur à celle des personnes sous traitement hors essai, l'AFSSaPS est intervenue en novembre 2003 pour le rappeler aux promoteurRICES de cet essai. Les modifications ont donc été faites. **Pour les personnes ayant intégré cet essai avant novembre 2003, prenez soin de vérifier que ceci a été modifié.**

Cet essai s'adressant à des personnes naïves de tout antirétroviraux, la notice d'information de cet essai bien que longue détaille le déroulement de l'essai et la liste des effets indésirables des molécules de l'essai. Prenez votre temps avant d'accepter ou de refuser votre participation, vous le ferez ainsi de manière éclairée.

► quel est l'objectif de cet essai ?

L'objectif principal de cette étude est d'évaluer la non-infériorité de l'association **ténofovir** (Viréad®) + **emtricitabine** (Emtriva®) + **éfavirenz** (Sustiva®) par rapport à l'association **lamivudine + zidovudine** (Combivir®) + **éfavirenz** (Sustiva®) chez des personnes infectées par le VIH-1 et naïves de tout traitement antirétroviral.

► quels sont les traitements proposés ?

Les participantEs seront répartiEs de façon aléatoire (randomisée par tirage au sort) en nombre égal selon les deux bras de l'essai.

Groupe I : un comprimé de ténofovir 300 mg une fois/jour + une gélule d'emtricitabine 200 mg une fois/jour + un comprimé d'éfavirenz 600 mg.

Groupe II : un comprimé de lamivudine/zidovudine 150/300 mg 2 fois/jour + un comprimé de éfavirenz 600 mg. Le/la médecin, son équipe et vous-même, connaîtrez le traitement qui vous a été attribué.

► comment se déroule l'essai ?

Le protocole dure 48 semaines. A tout moment et à votre convenance vous pouvez décider d'en sortir.

Avant de débiter la prise de médicament de l'étude, **deux visites** (pré-inclusion et d'inclusion) permettront d'effectuer un examen physique complet, des analyses de sang (pour la charge virale et le nombre de CD4) et d'urine, un test de grossesse pour les femmes et un questionnaire concernant vos antécédents médicaux. A la visite de pré inclusion environ 12 ml (2 à 3 tubes) de sang seront prélevés pour réaliser ces différents tests et 20 ml (3 à 4 tubes) à la visite d'inclusion. L'un de ces tubes sera utilisé pour un test de résistance (génotypage VIH) afin d'estimer comment les caractéristiques du virus ont affecté votre réponse au traitement. Le résultat de votre génotypage ne vous sera pas communiqué.

Vous serez ensuite sollicitéE aux **2^{ème}, 4^{ème}, 8^{ème}, 16^{ème}, 24^{ème}, 32^{ème}, 40^{ème} et 48^{ème} semaines**, afin d'effectuer des prélèvements de sang et d'urine pour s'assurer de la bonne tolérance au traitement et pour la charge virale et le nombre de CD4. A chaque visite sera également réalisé un phénotypage du virus (ce test détecte les mutations (ou changements) éventuelles du virus, qui pourraient le rendre résistant à certains traitements antirétroviraux). Les résultats de ces tests pourront vous être communiqués si vous devez changer de traitement.

Vous pourrez demander le remboursement des frais de déplacement liés à vos visites à l'hôpital pour les besoins de cette étude.

qui contacter ?

► **coordinatrice clinique de l'essai**
D^R Françoise Monchecourt,
Directrice médicale Gilead France

01 42 73 71 20

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

ostéo... [chu strasbourg]

Ostéopathies fragilisantes et infection par le VIH. Etude densitométrique prospective de personnes sous antirétroviraux

► à qui s'adresse cet essai ?

A 60 hommes de plus de 18 ans, d'origine caucasienne vivant avec le VIH mais n'ayant jamais reçu de traitement antiviral quel que soit le taux de CD4 et la charge virale. La prise de traitement antiviral ou tout autre traitement pouvant influencer le métabolisme osseux (traitement hormonal, corticoïdes entre autres) est un critère d'exclusion de l'étude.

► commentaire

Les ostéopathies fragilisantes, sont des fragilisations du squelette qui se manifestent, entre autre, par une **diminution intermédiaire** (ostéopénie), **ou importante** (ostéoporose) **de la densité osseuse**. Plus cette baisse est importante plus le risque de fracture est grand. Plusieurs études ont montré que l'ostéopénie, et à un moindre degré l'ostéoporose, sont plus fréquentes chez les personnes vivant avec le VIH que dans la population générale. Les causes de cette perte osseuse ne sont pas connues, mais le traitement antirétroviral pourrait en être partiellement responsable, pour autant, cela n'a jamais été démontré. L'étude présentée ici se propose donc d'évaluer le risque d'ostéopathie fragilisante chez les personnes vivant avec le VIH sous trithérapie en le comparant à d'autres personnes, également séropositives mais ne prenant pas de traitement. La mesure de la densité osseuse, principal critère permettant de diagnostiquer une fragilisation du squelette, est réalisée à l'aide d'un examen qui s'appelle la DMO (densitométrie osseuse). Les critères d'exclusions (sexe féminin et critères de "race") ont provoqué le débat au sein de la commission. Admis par la communauté internationale, ils nous ont posé problème. **Nous y reviendrons.** Il s'agit d'une étude " avec bénéfice individuel direct ".

qui contacter?

► **investigatrice principal**
D^r **Besançon,**
CHU 67000 Strasbourg

03 88 11 51 51

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 ?

L'**objectif principal** est d'étudier le rôle potentiel des antirétroviraux dans la survenue d'une ostéoporose fragilisante (augmentant le risque de fracture). A cette fin, la densité osseuse sera examinée régulièrement par DMO chez des personnes ayant démarré un traitement antirétroviral. Cette densité osseuse sera comparée à celle d'autres personnes vivant avec le VIH mais ne nécessitant pas de traitement antirétroviral. Par ailleurs, l'étude recherchera les liens entre la densité osseuse mesurée par DMO et le taux de CD4, la charge virale et les complications métaboliques connues pouvant être induites par les antirétroviraux (lipodystrophie, acidose lactique). Enfin, l'effet potentiellement bénéfique sur la densité osseuse de l'activité physique et de mesures diététiques appropriées sera évalué et mesuré par DMO.

► quels sont les critères d'évaluation ?

Le **critère principal** d'évaluation est la mesure de la densité osseuse de la colonne vertébrale et de la hanche (principe de l'appareillage fondé sur l'utilisation des rayons X).

Les **critères secondaires** d'évaluations sont le taux de CD4, la charge virale, les marqueurs biologiques (ostéocalcine sérique C, ostéocalcine C ethnocentrique du collagène de type 1 urinaire) (ils permettent de mesurer le taux de destruction et de renouvellement du tissu osseux), la masse graisseuse évaluée par scanner (afin de dépister précocement des complications métaboliques comme la lipodystrophie), les facteurs nutritionnels et physiques.

► comment se déroule l'essai ?

Cette étude se déroule dans 3 centres régionaux (**Strasbourg, Mulhouse, Colmar**) assure un suivi de 24 mois. Le bilan initial permettra de constituer **deux groupes de 30 personnes**.

Le **groupe I** rassemblera les personnes débutant une trithérapie antirétrovirale indiquée selon les recommandations actuelles, alors que le **groupe II** sera constitué des personnes ne nécessitant pas de traitement. Dans ce groupe, si la mise sous traitement devient nécessaire en cours d'étude, celui-ci sera instauré et la personne poursuivra normalement sa participation à l'étude.

A la visite d'inclusion, le bilan d'évaluation initial, comporte un questionnaire sur les habitudes alimentaires et l'activité physique (car ces facteurs peuvent modifier la densité osseuse) ; la mesure de la densité osseuse de la colonne vertébrale et de la hanche ; la mesure des CD4, de la charge virale, des marqueurs biologiques (de formation et de résorption), et de la masse graisseuse.

Les visites de suivi seront identiques au bilan d'évaluation initial et seront réalisées tous les 6 mois pendant 2 ans.

En cas de découverte d'une ostéopénie ou d'une ostéoporose, un traitement spécifique (calcium, vitamine D, biphosphonate) **pourra être proposé.**

et toujours

2003 aura été une année riche entre l'ANRS et les associations de lutte contre le sida. En regardant l'état d'avancement des protocoles financés par l'Agence on peut se demander si cette relation se justifie toujours.

► entre inclusions et résultats

Au cours de l'année écoulée, la politique de santé du gouvernement, accompagnée d'un vent de restrictions draconiennes, nous a fait craindre que la mission de l'ANRS ne soit mise en péril. Suite à la mobilisation des malades et des chercheurs, celle-ci s'est vue confirmée et même élargie au domaine des hépatites C et B. En 2003, un certain nombre d'essais, dont l'ANRS est la promotrice, ont débuté. Ce sont successivement :

- **Lipiot** ANRS 113 (Protocoles n°26), les inclusions sont terminées.
- **Pneumovac** ANRS 114 (Protocoles n°26), les inclusions sont presque terminées
- **CastelmaB** ANRS 117 (Protocoles n°27), les inclusions sont en cours.
- **Iliade** ANRS 118 / NIH (Protocoles n° 28), les inclusions vont débuter, en fin d'année 2003, en France et aux USA.
- **Siclaat** ANRS 122 (Protocoles n°10). L'ANRS en est devenu la promotrice pour les centres français depuis juin 2003, Chiron ayant décidé de se retirer de l'étude, le NIH reste le promoteur international. Les inclusions sont terminées, le suivi est de 6 ans.
- **Lipiocis** ANRS HC 06 (Protocoles n°28), n'a pas encore commencé.
- **Secoia** ANRS HC 09, les inclusions sont en cours. Plusieurs amendements seraient prévus.
- **Hépi-mur** ANRS HC 011, devrait commencer au 1^{er} trimestre 2004.

Certains essais sont prolongés pour conserver l'accès de molécules en cours d'AMM.

Des résultats sont attendus courant 2004, en particulier ceux de **Vaccil-2** ANRS 093 et **Primstop** ANRS 100 (Protocoles n°14) et de **Vista-1** ANRS 109 (Protocoles n°22).

► entre inquiétudes et agacements

Un bilan réel des essais et des études épidémiologiques en attente en ce mois de décembre 2003 semble pourtant nécessaire.

Quelques études physiopathologiques pour les personnes infectées par le VIH sont encore dans les tiroirs (**Gynodyn** EP 24, EP 26, **Graf** EP 27, EP 28, EP 30, EP 31). **Lipostop** ANRS EP 29 (lire page 3) va commencer les inclusions début 2004. Elles

concernent pourtant des domaines cruciaux pour la connaissance de l'infection et de ses effets secondaires chez les adultes et les enfants. Les essais des hépatologues nous inquiètent aussi :

Lipiocis devrait commencer ainsi que **Hépi-mur** comme nous l'avons vu. Ensuite, c'est l'attente (**Fibrostop**, HC 13 sur les lymphomes, **Cinévir** HC 14, **NRFI** HC 15, **Gammatri** HC 16, **Prazor** HC 17). Deux études physiopathologiques sont en attente également (**Fibroco** ANRS HC EP 16 et 17).

► vigilance

Que penser devant ce constat ? S'agit-il d'un manque de motivations des investigateurs RICE, de l'attente de nouvelles molécules tardant à venir et rendant les essais moins attractifs, d'un manque d'argent pour financer la logistique... ?

Une rencontre avec Michel Kazatchkine (le 17 décembre 2003) a permis aux associations de lui faire part de ces inquiétudes.

Le financement des projets et des appels d'offres concernant les hépatites sera assuré. Par contre, il faudra que les hépatologues se sentent d'avantage concernés par la conception et la mise en place d'essais thérapeutiques indépendants des firmes pharmaceutiques en se tournant vers la recherche publique et le savoir faire existant dans le domaine de l'infection à VIH. Il faudra aussi que les patients à l'aide d'une meilleure information acquièrent une nouvelle perception de leur maladie (hépatites B ou C) ainsi que de l'impact possible d'essais thérapeutiques innovants sur l'évolution au long cours de celle-ci.

varsovie
9^{ème} conférence
européenne





Du 26 au 29 octobre, se tenait la 9^{ème} Conférence Européenne sur le sida à Varsovie jumelée avec le premier atelier de l'EACS intitulé "résistance et pharmacologie".

► A l'Est, 1% d'usagerEs de drogues ont accès aux soins

La progression de l'épidémie de sida dans les pays de l'ex-union soviétique fait des ravages. Les usagerEs de drogues intraveineuses représentent de **76 % à 88 % des personnes contaminées** selon les républiques. La question de leur accès aux soins est un réel problème, car seul 1 % de ces personnes reçoivent des antirétroviraux. Les causes de cette discrimination : essentiellement les décisions médicales où l'idée de l'inobservance des usagerEs sert souvent de prétexte ou bien la méfiance des personnes atteintes face à un système de soins à travers lequel ils craignent la dénonciation et les poursuites judiciaires. **Seule l'application de mesures d'urgence permettra de faire régresser ces chiffres toujours en hausse** : développement d'une prévention ciblée, amélioration de l'accès aux soins des usagerEs de drogues, révision des politiques de répression de l'usage de drogues, etc.

► eurosida

La cohorte Eurosida rassemble les données de **9 802** personnes atteintes à travers l'Europe depuis 1994 et permet notamment des études comparées entre quatre régions : nord, sud, est et centre. On constate une **grande disparité des prises en charge** qui font que dans certaines zones du continent, les chiffres de l'accès aux soins et aux traitements sont comparables à ceux de pays d'Afrique. Les données épidémiologiques de l'Europe confirment l'explosion des contaminations liées à l'usage de drogues injectables dans l'Europe de l'Est ainsi qu'au Portugal. L'analyse par pays montre aussi l'augmentation du nombre de séropositifEs dans certains pays de l'Ouest mais ces valeurs sont très fortement corrélées avec l'immigration de personnes venues de l'est. L'analyse par catégorie montre aussi une augmentation des contamina-

tions à l'Ouest dans le milieu gay principalement en Grande Bretagne.

Globalement le problème essentiel reste le nombre important de **personnes qui découvrent leur séropositivité à l'occasion de l'apparition d'une maladie opportuniste**. A l'Est, s'y ajoute le manque dramatique d'accès aux antirétroviraux. De plus, on constate l'émergence de cas de tuberculose associés à la séropositivité. C'est là un signe montrant nettement le **lien entre précarité et séropositivité**. Après 6 ans de thérapies actives, on observe toujours une réduction forte de la mortalité. Cependant, il semble que tant les traitements que l'infection accélèrent à long terme l'effet des pathologies liées à l'âge comme les maladies cardiaques ou les atteintes osseuses. Nombre de posters et de présentations ont documenté ces craintes.

► stratégies à venir

L'Europe est à la traîne en terme de coopération sur le dossier de **la recherche vaccinale**, chacun travaillant dans son coin, alors que les Etats Unis s'organisent efficacement en créant un réseau de coopération englobant toutes les partenaires de la recherche publique et privée. La réflexion sur les vaccins VIH à l'échelle mondiale, entamée cet été, pourrait conduire à la conclusion que beaucoup de ressources sont perdues en raison du manque de cohésion des recherches vaccinales.

Un concept fait son chemin mais nécessite beaucoup d'études et de travail : **la stratégie thérapeutique en deux temps** : attaquer fort puis entretenir. L'étude TIME est intéressante en terme de réduction d'effets indésirables mais montre aussi où sont les difficultés : la durée du traitement d'attaque doit certainement être adaptée aux conditions initiales : au-delà d'une charge virale à 100 000 copies, elle devrait être plus longue. Cette limite de charge virale devient progressivement une référence de gravité de l'état initial alors qu'il s'agit souvent d'une limite arbitrairement choisie.

Il est clair aussi que **les classiques traitements** associant deux inhibiteurs nucléosidiques (INTI) avec un inhibiteur de protéase (IP) ou un inhibiteur non-nucléosidique (INNTI) sont les solutions à recommander en première intention. Le fait de s'épargner les INTI n'élimine pas clairement les risques de troubles métaboliques et les lipodystrophies. Les traitements en une seule prise par jour deviennent plus nombreux. Pour autant l'adhérence à ces régimes n'est assurée que si leur nombre de pilules n'est pas trop élevé. Ainsi passer de 4 pilules en deux fois par jour à 8 pilules en une fois n'est pas forcément synonyme de réussite.

► interruption de traitement

La stratégie d'une **interruption de traitement avant une thérapie de sauvetage**, abordée à plusieurs reprises, ne provoque pas l'unanimité des spécialistes. Les résultats contradictoires présentés à la CROI 2003 (lire Protocoles n°28) entre un essai américain CPCRA 064 et l'essai Gighaart ont été complétés et largement commentés. Le premier



a démontré le caractère délétère d'une interruption avant une reprise d'un traitement puissant chez des personnes en impasse thérapeutique, tandis que le second prouvait le contraire. Des résultats d'autres essais comme Reverse confirme l'essai américain et montre que l'interruption de traitement donne des résultats catastrophiques. Des données complémentaires comparant les personnes ayant participé à Gighaart et à Reverse apportent quelques "éclaircissements". **La différence immédiatement perceptible est la durée d'interruption.**

L'étude Reverse contrairement à Gighaart proposait une interruption de traitement chez des personnes en échappement allant jusqu'à 26 semaines au lieu de 8 et incluait des critères de reprise basés sur la réversion des mutations du virus. L'analyse précise les différentes souches de virus mutés avant, pendant et après l'interruption, montre en effet une grande différence entre ces deux essais et permettrait d'expliquer la différence de résultats. En effet, les malades de Gighaart ont pratiquement le même virus à l'issue de l'arrêt de traitement, ce qui n'est pas le cas de Reverse. Ces données contredisent ce qui était communément admis par les cliniciens et montrent que **l'on est loin d'avoir tout compris à l'interruption de traitement.**

► mutations

L'atelier "résistances et pharmacologie" a permis de faire le point sur les conditions qui font apparaître des mutations du virus lui conférant une résistance aux antirétroviraux. Lors d'un premier traitement, il peut s'agir d'une insuffisance de puissance du traitement ou d'un manque d'observance ; chez les personnes qui ont déjà expérimenté d'autres traitements, l'accumulation progressive de résistances antérieures complique la tâche en rendant les traitements de substitution moins efficaces.

Les mécanismes de résistance ne sont pas les mêmes selon les différentes classes d'antiviraux. Ainsi les INTI perdent en efficacité au fur et à mesure de l'accumulation de mutations. Seules certaines mutations rendent le virus insensible à certaines molécules précises. Les INNTI sont très vulnérables : une seule mutation peut rendre le virus insensible à toute la classe de ces molécules. Pour les IP, les choses sont plus complexes. C'est principalement l'accumulation de mutations qui rend le virus insensible à ces antirétroviraux. Mais il existe certaines "mutations clé" qui confèrent au virus une insensibilité à l'ensemble des IP et d'autres, mineures qui ne concernent qu'une ou quelques molécules de ce type.

Le moyen de lutter contre ces résistances passe essentiellement par l'usage de nouvelles molécules qui restent actives malgré les mutations du virus. Il en est ainsi de l'abacavir et du ténofovir mais aussi, de la didanosine pour les INTI. Chez les INNTI, il faudra attendre la sortie prochaine du TMC 125 en cours d'essais de phase III pour disposer d'une solution de secours. Quant aux IP, la meilleure alternative est l'utilisation de ritonavir en "booster".

► produits in vitro et vraie vie

Au cours de cet atelier, il a beaucoup été question des tests de résistance génotypiques et phénotypiques. Ces mesures de la résistance virale aux médicaments font débat. En effet, ce n'est pas tout de disposer de ces outils, encore faut-il être capable d'interpréter les données produites.

- **Le test génotypique** consiste à analyser le génome viral afin de connaître les mutations qu'il a subi sous la pression sélective des antiviraux. Ce test est aujourd'hui assez facile d'accès mais ne donne pas une vision stricte de l'efficacité des médicaments. Son interprétation repose sur le savoir d'expertEs et sur l'expérience.

- **Le test phénotypique** consiste à mesurer en laboratoire l'efficacité des antiviraux contre la souche virale à tester. Plus long, plus difficile et surtout plus coûteux que le test génotypique, il fournit, semble-t-il, un résultat concret mais il ne faut pas négliger la différence entre l'usage d'un produit in vitro et la vraie vie. En cas d'échappement à un traitement, la meilleure méthode est d'envisager en concertation médecin/malade une nouvelle stratégie, de considérer les options de traitement restantes puis d'utiliser les tests de résistance comme appui à cette réflexion. Tous les spécialistes s'accordent sur le fait que les tests ne doivent pas être suivis aveuglément. Bon nombre d'essais cliniques sont d'ailleurs venus étayer ce point de vue.

- Les résistances ne sont pas la seule chose en cause lorsqu'un traitement pose problème. Que ce soit parce qu'il est sous-dosé et qu'il y a alors risque d'apparition de résistances ou qu'il puisse être surdosé, provoquant des problèmes de toxicité, le traitement testé peut, par **les dosages plasmatiques**, être ajusté au mieux de son efficacité. Là encore, tout est dans la qualité de l'interprétation des résultats comme dans le choix de la bonne décision.

Les cliniciens, virologues, immunologues et autres pharmacologues ont des points de vue différents et parfois opposés mais c'est par la réunion de leurs spécialités qu'ils et elles se complètent. Ces techniques (tests génotypiques, tests phénotypiques et dosages plasmatiques) sont des aides formidables au diagnostic mais, leur accès est encore réservé à la pratique hospitalière car ils ne sont pas remboursés par la Sécurité sociale. Inscrits dans les recommandations du rapport Delfraissy pour un certain nombre de cas de figure difficiles à résoudre, espérons, et nous œuvrerons en ce sens qu'ils soient **rapidement inscrits sur la nomenclature de la Sécurité sociale.**

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	rashs, 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® (ddl/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 (diabète, lipotrophie, etc.).	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, terfenadine, carbamazépine, phénytoïne, phénobarbital.	surveiller l'apparition d'éruption cutanée sévère (rash).
Sustiva® (efavirenz, DMP-266) DuPont Pharma 600 mg une fois/jour à l'étude pour usage pédiatrique (0-3 ans)	troubles système nerveux central : ébriété, vertiges, cauchemars. Eruption cutanée parfois sévère (rash).	saquinavir, astémizole, cisapride, midazolam, terfenadine, triazolam, ethinyl-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, ethinyl-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.	terfenadine, astémizole, cisapride, pimozone, 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, alopecie (perte de cheveux).	rifampicine, astémizole, cisapride, dihydroergotamine, ergotamine, terfenadine, ethinyl 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, terfenadine.	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, terfenadine, midazolam, triazolam, cisapride, pimozone, 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, terfenadine, pimozone, rifampicine, efavirenz, midazolam, 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, terfenadine.	surveiller les diarrhées.
			* médicament sans AMM à ce jour.



la cellule d'éthique clinique

C'est souvent face à une décision médicale difficile, que la relation soignantE/soignéE peut être mise en péril. Une cellule d'éthique a été créée pour aider les personnes impliquées à sortir du conflit qui de par sa nature même, le devenir du malade, met en jeu des concepts extrêmement délicats.

► ce que dit la loi

La loi du 4 mars 2002, sur le droit des malades et la qualité du système de santé a posé les bases permettant des changements dans la vie des malades. L'une de ses conséquences concrètes est la création en avril 2002 d'un observatoire de l'éthique clinique inspiré du modèle du Maclean center for clinical medical ethics de l'Université de Chicago. Cette cellule a été mise en place pour une période expérimentale de 3 ans. Inscrit au Journal officiel du 30 avril 2002, l'Observatoire de l'éthique clinique est placé sous l'égide du/de la directeurRICE de l'hospitalisation et de l'organisation des soins. Cette cellule a pour mission de **favoriser le développement de l'éthique clinique en France**. Pour cela elle élabore des recommandations ; elle veille à assurer

l'échange et la diffusion d'informations sur l'éthique clinique, notamment auprès des personnels soignants et des personnes malades ; elle organise et participe à des rencontres nationales, européennes et internationales sur ce thème ; elle promeut des formations à l'éthique clinique ; et elle incite à la mise en oeuvre de travaux de recherches pluri-disciplinaires en la matière. **Cet observatoire réunit une vingtaine de personnes** impliquées dans la politique sanitaire, dans le milieu professionnel, dans le développement de l'éthique médicale et des représentantEs de la société civile. Il se réunit au moins trois fois par an.

► de l'éthique dans les relations

Une bonne relation entre les malades et leur médecin doit être basée sur **la confiance et l'échange tout en restant thérapeutique**. La relation soignantE/soignéE ne bénéficie pas toujours de cet équilibre et souffre souvent d'une asymétrie constitutive : le savoir/pouvoir du/de la médecin prenant le pas sur la maladie/souffrance de la personne. Avec internet et l'organisation des malades en associations le savoir tend à modifier ce rapport. Mais cela ne suffit pas. L'épidémie de sida a profondément modifié les rapports entre soignantE et soignéE, en mettant sur un pied d'égalité d'un point de vue du

savoir les médecins déconcertés par cette nouvelle maladie et les malades rapidement organisés au sein d'associations. Si le progrès obtenu dans ces nouvelles relations soignantE/soignéE a permis beaucoup d'améliorations, **il tend aujourd'hui à disparaître ou à se hiérarchiser de nouveau.**

Mais nombre de personnes vivant avec le VIH, confrontées à de nouvelles pathologies (Lire Protocoles Hors Série), peuvent constater les différences entre les services VIH et cancéro (pour ne citer que cet exemple) ou dans le rapport avec les médecins parfois difficile avec certains de nos infectiologues mais quasi-systématiquement laborieux avec les pontes et autres professeurs spécialistes. Or, l'éthique personnelle est variable d'unE médecin à l'autre. L'enseignement dispensé aux étudiantEs en médecine ne donne à aucun moment la place à la parole des malades. C'est en amont de leur pratique que se mettent en place les mécanismes et les bases qui feront d'eux/elles de bonNEs médecins. **L'initiative des malades est toute aussi importante que les propositions que formule leur médecin.** On confronte souvent la maladie du/de la médecin à la maladie du/de la malade, comme la médecine scientifique à la médecine soignante. C'est sans doute l'écoute ou non de la parole du/de la malade qui fait basculer la médecine dans l'une ou l'autre de ces catégories.

► comment ça marche ?

L'éthique clinique est la somme de l'éthique médicale et de l'éthique du/de la malade. Si le/la médecin a un savoir médical, le/la malade a aussi une connaissance : celle de son histoire, de son corps, de son passé. C'est grâce à l'échange des savoirs et par la synthèse des deux perceptions (le/la malade qui se connaît mais pas sa maladie et le/la médecin qui connaît la maladie mais pas le/la malade) que devrait être prise la décision thérapeutique. Créée pour accompagner la loi de mars 2002, le centre d'éthique clinique peut être saisi par les soignantEs et les soignéEs. **Il pose comme principe que chacunE est légitime de son point de vue.**

L'intérêt de ce centre est d'intervenir lorsque les points de vue s'opposent et que la communication devient difficile.

Une fois saisie, le centre d'éthique clinique, commence un travail de consultation des différentes parties. C'est un lieu d'échanges, de dialogue qui permet la réflexion, souvent empêchée lorsque les tensions sont trop lourdes. Le staff multi-disciplinaire qui le compose **ne propose pas de solution**, mais la pluralité de ses membres permet de secondar la médecine de façon complémentaire. Elle aide à la prise de décision éthiquement délicate.

► pour ne pas se tromper

Pour "faire de l'éthique" on peut partir soit de la théorie, soit de cas pratiques. C'est sur ce second schéma que se base le centre d'éthique clinique, basé à l'hôpital Cochin à Paris, pour aider à la prise de décision médicale éthiquement difficile. En

confrontant les points de vue, en écoutant la parole de tous, en restaurant ainsi les individualités, **en réunissant l'expérience de plusieurs, le risque de dérapage vers la morale est balisé.**

Hors de ce centre, l'éthique qui l'emporte est celle du/de la médecin, en raison de sa position dominante face au/à la malade qui par sa situation de demandeurSE défend une position individuelle, qu'on qualifie alors de faussée. Pourtant l'éthique du/de la malade existe et elle vaut autant que celle du/de la médecin. Car par nature le/la soignantE n'est pas le/la soignéE, il/elle ne peut donc pas se mettre à sa place et il/elle doit l'accepter, c'est-à-dire prendre en considération ce que le/la malade lui dit. **Mais pour autant le/la médecin ne doit pas devenir l'accompagnateurRICE du/de la malade.** L'écoute réciproque doit conduire à une relation équilibrée, le dialogue ne devant jamais être exclu, l'expertise d'unE virologue, d'unE clinicienNE, d'unE chirurgienNE est incontournable. C'est ce travail de remise à niveau que réalise la cellule d'éthique clinique, en cas de décision médicale délicate. Sur une année et demie, l'équipe de Véronique Fournier, responsable du centre d'éthique clinique, a traité une cinquantaine de cas, dont les deux tiers émanaient de soignantEs, le tiers restant venant soit de malades soit de leurs familles. **Pour être aidés dans une prise de décision médicale éthiquement difficile, vous pouvez contacter la cellule de l'hôpital Cochin,** qui traite des cas sur l'ensemble du pays, en appelant le 01 58 41 22 33 ou par mail : ethique.clinique@cch.ap-hop-paris.fr

brèves

► avertissement

Ce journal est le fruit du **travail de la commission Traitements & Recherche** d'Act Up-Paris. Si vous constatez des erreurs ou des lacunes, n'hésitez pas à nous communiquer vos remarques pour nous permettre d'améliorer notre travail. Il semble que dans le chapitre "**lecture des bilans**" du **Protocoles Hors série**, certainEs ait eu du mal à comprendre l'ensemble des difficultés diagnostiques (virologique et sérologique) de l'hépatite B. Il est vrai que **cela n'est pas simple**. Nous y reviendrons largement dans le guide de la co-infection sur lequel nous travaillons (sortie prévue en début 2005).

► calendrier

La commission Traitements & Recherche se réunit tous les 15 jours le jeudi à 19h. Vous pouvez nous rejoindre, le travail ne manque pas. Les prochaines réunions se tiendront les **8, 15 et 29 janvier**, les **12 et 26 février**, les **11 et 25 mars**. Une permanence téléphonique est assurée tous les après-midi de 14h à 18h, au 01.49.29.44.82. Vous pouvez aussi nous joindre par mail **traitements@actupparis.org**

Les prochaines RéPI prévues pour l'année 2004 porteront sur **pédiatrie** (à Marseille), **vaccins, femmes, immuno-thérapie, observance et qualité de vie, prostитуés et VIH, co-infection**.

► qualité de vie

La prochaine réunion « **VIH et qualité de vie** » de **Action-traitements** se tiendra au Kiosque Info Sida, 36, rue Geoffroy l'Asnier, 75004 Paris (M° Saint-Paul), le jeudi 22 janvier 2004 à 19h et aura pour thème « couples séro-différents : sexualité, amour, enfants » avec Xavier Rey Coquais d'Arcat. La sexualité au quotidien, les inquiétudes, les risques, le désir d'enfants chez les couples séro-différents : quelles sont les possibilités maintenant ?

► résistances

Selon une étude française publiée dans le journal AIDS en novembre dernier, environ **82 % des virus isolés en France sont résistants à au moins un antirétroviral** et 26 % des personnes sont porteuses d'un virus résistant aux agents des trois classes d'antirétroviraux. Ces résultats confirment ceux d'une autre étude américaine récente qui annonçait que près de **80 %** des adultes vivant avec le VIH étaient porteurs de virus résistants. Enfin, une étude anglaise, publiée également en novembre dernier montre que **79 %** des séropositifEs ont au moins une souche résistante.

Pour obtenir ces résultats l'étude française menée à l'hôpital la Timone de Marseille entre 1997 et 2002 a analysé plus de **7 000 génotypes pour en évaluer les résistances**. Les résultats montrent que la fréquence des résistances varie selon les classes : 78,3 % des virus sont résistants aux INTI, 38,9 % INNTI et 47 % aux IP. La résistance à plusieurs classes existe aussi, la plus fréquente étant celle de l'association d'un INTI et d'un IP (45,5 % des cas). La fréquence de ces résistances aux trois classes a explosé en très peu de

temps, **de 3,4 % en 1997 à 26 % en 2001**, mais semble stabilisée depuis 2 ans.

La mesure de ces résistances se pratique in-vitro et ne peut en aucun cas être le reflet exact de ce qui se passe dans l'organisme. D'ailleurs, le succès de bon nombre d'associations d'antirétroviraux prescrites en sont la preuve. Des concentrations plasmatiques légèrement supérieures aux taux recommandés peuvent parfois suffire à aller au-delà des résistances. Bien évidemment les dosages plasmatiques sont à recommander quand il y a une inquiétude.

Ces résultats doivent inciter les pouvoirs publics à **accélérer l'inscription à la nomenclature de la Sécurité sociale** des tests de résistances, ce qui permettrait de pouvoir en bénéficier en ville et de pérenniser cette pratique dans les hôpitaux qui relève pour le moment d'un budget ad hoc.

► traitement contre neuropathie en vue

Un essai de phase II/III mené aux Etats Unis, va démarrer avec 300 participantEs afin d'étudier l'efficacité d'un nouveau traitement, le **NGX-4010 dans le traitement de la douleur neuropathique**. **La capsaïcine est un antalgique** qui à certaines concentrations réduit ou inhibe l'influx douloureux. Sous forme de patch, cette molécule a montré son efficacité lors d'essais cliniques de phase II en réduisant la douleur de 33 % après 4 semaines d'utilisation, alors que dans le bras contrôle la douleur avait été réduite de 4 %. Les résultats ont été confirmés ensuite sur une période de 12 semaines.

► fibres, graisses et séropositivité

Les troubles du métabolisme des personnes vivant avec le VIH posent beaucoup de problèmes et sont l'objet de nombreuses recherches. C'est le cas d'une étude américaine publiée récemment qui évaluait les facteurs nutritionnels influant sur l'accumulation de graisses. Les participants (les femmes incluses trop peu nombreuses ont été exclues ensuite pour manque de résultats statistiquement significatifs !) ont été **formés par une nutritionniste** afin de pouvoir documenter correctement les aliments qu'ils mangeaient. Des questionnaires réguliers sur leurs habitudes alimentaires et des tests sanguins ont été réalisés et ont permis de documenter la période de 6 à 24 mois avant l'apparition des dépôts de graisse.

Selon les données collectées, les **94 participants** ont répartis en deux groupes de 47 personnes, l'un réunissant les hommes **présentant une accumulation de graisses** (sans pour autant être « obèses ») et l'autre les hommes n'ayant **ni accumulation, ni fonte des graisses**. Les résultats obtenus montrent que les hommes du premier groupe consommaient considérablement **moins de fibres alimentaires, de protéines et de calories** que ceux du second, la consommation de glucides, de matières grasses et d'alcool étant identique entre les deux groupes.

Les conclusions de cette étude indiquent que chez des

hommes vivant avec le VIH, dont la majorité sous multi-thérapie, **une consommation importante de fibres alimentaires est associée à une réduction du risque de présenter des dépôts de graisses**. Une autre étude menée avec des hommes et des femmes séropositifs, a abouti aux mêmes conclusions. De plus la consommation de fibres alimentaires peut agir également sur la baisse des taux de sucre, d'insuline et de lipides dans le sang. Une alimentation de qualité, riche en fibres alimentaires et qui assure un apport adéquat en énergie et en protéines pourrait contribuer à prévenir l'accumulation de graisses corporelles. **Les fruits et les légumes sont de bonnes sources de fibres**.

A aucun moment l'équipe de chercheurs ne s'est intéressée aux **conséquences de prise d'antirétroviraux**. Ces informations pourtant capitales n'ont pas été recensées non plus d'une autre étude menée **exclusivement sur des femmes** cette fois qui évaluait la prévalence des modifications de la forme corporelle.

L'étude menée de 1999 à 2002 a inclus **815 femmes dont 605 étaient séropositives** et a mesuré et documenté les dimensions de certaines parties du corps (triceps, hanches, poitrine, etc.). Les changements dans la couche adipeuse du visage n'ont pas été évalués. A la base, la grande différence entre les deux groupes (femmes séronégatives/ femmes séropositives) porte sur le poids à l'inclusion : les premières pesaient davantage, avec un taux de graisses plus élevé (31 %) que les secondes (26 %) dont l'âge, la taille et les origines étaient semblables.

Les résultats nous étonnent et l'absence d'informations sur les traitements antirétroviraux est regrettable. Sur deux ans et demi, le poids moyen et le taux de graisses des femmes vivant avec le VIH est demeuré stable, contrairement aux femmes séronégatives qui en moyenne tous les 6 mois ont vu augmenter leur poids de 500 g et leur taux d'adiposité de 1 % environ. 50 % des femmes séropositives n'ont subi aucune modification corporelle mesurable et 14 % ont souffert simultanément de pertes et d'accumulations de graisses. **Les femmes vivant avec le VIH seraient plus susceptibles de perdre de la graisse sous-cutanée** sur le tronc (poitrine et dos), sur les bras et les jambes. Les hypothèses citées par les chercheurs s'orientent sur le fait que le VIH influencerait sur le poids et la forme du corps, notamment en ce qui concerne les graisses. L'absence de données sur les traitements, de mesures par radiographie, dexa ou IRM ne permettent pas de compléter ces constatations visuelles (qu'en est-il des graisses viscérales ?) et font les limites de cette étude.

► **ténofovir**

Comme nous l'avons écrit à plusieurs reprises dans Protocoles certaines associations comportant du ténofovir (Viréad®) s'avèrent **insuffisamment puissantes** pour maîtriser la production de virus. Des essais de prise unique quotidienne se multiplient notamment avec le ténofovir, ce qui ne semble pas forcément être une solution intéressante. C'est le cas notamment de la combinaison **ténofovir + lamivudine + didanosine** en une prise

par jour. Sur les 24 participantEs d'une étude américaine, après trois mois de traitement, la charge virale n'était suffisamment pas contrôlée chez 91 % d'entre eux. Cette nouvelle combinaison est donc fortement déconseillée. L'association **ténofovir + lamivudine + abacavir** a été étudiée sur plus de personnes (quelques centaines) et ne s'est pas montré suffisamment efficace sur la charge virale à 8 semaines pour 50% d'entre elles, alors que pour un autre groupe de l'étude qui recevait **abacavir + lamivudine + éfavirenz**, le taux d'échec virologique était de 5 %.

Enfin les **interactions médicamenteuses entre le ténofovir et l'atazanavir** provoque une diminution de la concentration de ce dernier et donc des effets sur la réplication virale. Pour éviter que le virus ne développe de résistance à l'atazanavir, il est conseillé de ne pas associer ces deux molécules ou d'utiliser du ritonavir en "booster" de l'atazanavir.

► **www.anrs.fr**

Depuis fin octobre le site web de l'ANRS est en ligne. Le site regroupe des informations, qui, nous l'espérons, devraient être largement complétées à l'avenir. Il se compose en **3 parties : l'ANRS** elle-même (organisation, missions, etc.) ; **la recherche sur le VIH** (activités, organisation administrative et scientifique, financements) ; **la recherche sur le VHC** (activités, organisation administrative et scientifique, financements). **Ce site n'a pas été conçu pour le grand public**, mais pour les professionnels, les partenaires de l'Agence, les associatifs, les informations s'y trouvant ne sont donc pas forcément d'un accès facile, mais toute personne s'intéressant à la recherche y trouvera des données intéressantes. Nous attendons avec impatience la mise en ligne des fiches techniques des essais menés par l'ANRS.

► **à la ville à la campagne**

La commercialisation des antirétroviraux peut se faire à l'hôpital à cause des **obligations de primo-prescription et de renouvellement annuel à l'hôpital**. Mais peu à peu leur commercialisation en officine privée se généralise. C'est le cas pour le Kalétra® (lopinavir/ritonavir) qui se présente sous 2 formes galéniques : capsule molle (133,3 mg de lopinavir et 33,3 mg de ritonavir par capsule) et solution buvable (80 mg de lopinavir et 20 mg de ritonavir par ml de solution). Le Sustiva® (éfavirenz) vient également d'accéder aux pharmacies de ville dans sa forme de solution buvable. Attention à poids égal (en mg), la solution buvable est moins biodisponible que les gélules. La prescription de votre médecin doit en tenir compte.

Certains antirétroviraux restent indisponibles en ville et ne sont prescrits qu'à l'hôpital : Emtriva® (emtricitabine), Rescripto® (délavirdine), Reyataz® (atazanavir), Trizivir® (zidovudine + lamivudine + abacavir), Viréad® (ténofovir), Ziagen® (abacavir).

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 l'IAe patientE 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 unE patientE 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 incluEs en même temps et suiviEs 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'unE patientE 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 répartiEs 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 l'IAe volontaire, ni l'IAe médecin qui l'IAe suit au cours de l'essai ne savent dans quel groupe l'IAe 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 participantEs 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 humainEs 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 IAe patientE 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 sujetEs comparables pour que les différences observées entre ces groupes de patientEs 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 touTEs. 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)

A Paris, elles ont lieu tous les deux mois et abordent les domaines, tant thérapeutique que social. Après l'intervention de différents intervenantEs 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 SÉROPOSITIFES,
NOUS TRAVAILLONS DÉJÀ SUR CES DOSSIERS,
NOUS AVONS BESOIN DE VOTRE AIDE.

REJOIGNEZ-NOUS

RÉUNION HEBDOMADAIRE D'ACT UP-PARIS
TOUS LES MARDIS À 18H00

COULÉE DES GÉNÉRALISTES, 14 RUE BONAPARTE, 75006, 9^{ème} FERRONNIER

COMMISSION TRAITEMENTS & RECHERCHE D'ACT UP-PARIS

1 JUILLET SUR 2 À 18H00

41 RUE GÉNÉRALISTES, 75006, 11^{ème} FERRONNIER

Tel : 01 48 36 70 80 Hépatites / actup@actupparis.org / www.actup.org

**ACT UP
PARIS**