

# Protocoles 37

Le bulletin d'information thérapeutique pour les malades

Mai 2005

## Édito

Depuis l'été 2004, trois firmes pharmaceutiques sont entrées dans la phase décisive de développement d'une nouvelle génération d'antirétroviraux, les anti-CCR5. Ces molécules bloquent la réplication du virus par l'inhibition de récepteurs membranaires (les CCR5) nécessaires à l'entrée du VIH dans ses cellules cibles. Pour les malades, la perspective de l'arrivée d'une nouvelle classe de molécules est donc une bonne nouvelle : nous ne pouvons en effet que nous réjouir d'un élargissement possible de la palette des traitements anti-VIH disponibles, tant les besoins thérapeutiques demeurent importants.

Pour Schering-Plough, Pfizer et GlaxoSmithKline, les laboratoires impliqués dans cette "course aux anti-CCR5", la bonne nouvelle se double bien sûr d'une bonne affaire. En particulier pour le leader qui l'emportera, imaginez l'aubaine : le premier anti-CCR5 sur le marché marquera la mémoire des médecins. Une publicité idéale en direction des actionnaires dans une période où l'innovation se fait si rare. Dopés par les enjeux financiers, les trois labos se sont donc lancés dans une compétition effrénée, au risque d'en oublier les principes élémentaires de protection des personnes participant à la recherche clinique.

Ces laboratoires ont élaboré des protocoles qui mettent en danger la vie des malades. Tous prévoyaient, au départ, de tester leur médicament sur des personnes très immunodéprimées, en dessous de 200 CD4, et qui n'avaient encore jamais pris de traitements. Or prendre des molécules dont on ne sait que très peu de choses concernant la tolérance et l'efficacité leur fait courir un risque en termes de mortalité, alors que, ces malades doivent bénéficier d'un traitement efficace validé. Les essais des anti-CCR5 doivent donc être réservés aux séropositifs ayant un statut immunitaire leur permettant de ne pas courir de risque face à l'éventuelle inefficacité de cette nouvelle molécule.

A la suite de plusieurs rencontres avec les associations de malades au cours des derniers mois, GlaxoSmithKline et Schering Plough ont choisi de nous écouter et de se conformer aux exigences de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSaPS) en modifiant leurs protocoles. C'est une victoire pour les séropositifs qui ont su se faire entendre et faire respecter leurs droits par deux des trois laboratoires engagés dans cette course aux anti-CCR5.

Cette victoire est toutefois relative puisque Pfizer, qui n'a pas encore d'antirétroviraux dans sa gamme de médicaments, veut être le premier à mettre sur le marché cette nouvelle molécule. Malgré les multiples tentatives de négociation engagées par le TRT-5 en France, ainsi que par les associations de malades des autres pays européens et de l'EATG (European Aids Treatment Group), le laboratoire a choisi le mépris. Dans les trois pays, France, Espagne, Allemagne où les agences sanitaires se sont exprimées pour soutenir les inquiétudes des malades, Pfizer a décidé de ne pas mener les essais en question. Pire encore, Pfizer revient sur un accord de principe passé avec l'EATG en novembre 2004 qui prévoyait de ne pas inclure dans ces essais des malades en dessous de 100 CD4. Le laboratoire a ainsi choisi de ne pas modifier le texte de son protocole d'une virgule et de délocaliser ses essais cliniques dans des pays où la réglementation est moins contraignante, l'éthique plus galvaudée et l'accès aux soins plus difficile qu'en France.

La décision de Pfizer revient de fait à punir les séropositifs qui se mobilisent pour leur droit à bénéficier d'une recherche menée dans le respect des règles éthiques. Elle met aussi en danger les malades qui résident dans des pays où ils sont seuls face au laboratoire. Le 26 avril dernier, nous avons ensanglanté la façade du siège social de Pfizer France pour signifier au laboratoire que, s'il a choisi de refuser de nous écouter et de délocaliser son essai, nous ne le laisserons pas pour autant poursuivre en paix sa politique de mépris des malades.

**Protocoles** est le bulletin d'information thérapeutique pour les malades réalisé par les membres de Traitements & Recherche d'Act Up-Paris.

**Directeur de publication :**  
Jérôme Martin

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

**Ont participé au numéro :**  
Nicolas Auzeil, Jean Cazentre, Emmanuel Chateau, Hervé Gaborit, Maryvonne Molina, Fabrice Pilorgé, Mikael Quilliou, Gordon Tucker, Claire Vannier.

**Icono :**  
Rémi Vannier

**Imprimerie :**  
Autographe Paris

**Tirage :**  
14.000 exemplaires

## Sommaire

Bases	2
ANRS 125	3
VIHSTATINES	4
TICCH	5
KADEVIIH	6
PFIZER	7
AGENDA	8
XII <sup>ÈME</sup> CROI	9
Dossier	
SURINFECTION	15
DENTISTE	22
BREVES	23
Tableau	26
Médias	28

# Conseils de lecture

## 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, les lundi, mardi, jeudi et vendredi de 14h00 à 19h00.

## Réfléchir

La loi oblige les investigateur RICEs des essais à fournir aux participantEs une note d'information ainsi qu'un formulaire de consentement éclairé qu'ils doivent 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 inhibiteurs de protéase - 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 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.

## Développement

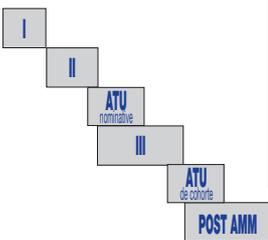
Un essai clinique est une expérience contrôlée au cours de laquelle les volontaires se soumettent à un traitement pour voir s'il produit un effet (efficacité) et s'il est sans danger (tolérance), c'est la phase I. Ensuite viennent les essais permettant d'étudier l'efficacité thérapeutique et les doses optimales, c'est la phase II. Enfin la partie précédant 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 clinicienNE pour unE patientE. L'ATU de cohorte est donnée à un groupe de patients qui répondent aux critères d'un protocole.

## 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, etc.) ? 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 quantité suffisante et de bonne qualité).



"Pour participer à cet essai, vous devez avoir reçu et lu la notice d'information patient"

# ANRS 125

## ANRS + (RECHERCHE PUBLIQUE)

**Essai pilote, de phase II, multicentrique, en ouvert, d'intensification thérapeutique précoce par une combinaison antirétrovirale incluant l'enfuvirtide dans le traitement de la leucoencéphalite multifocale progressive (LEMP) au cours de l'infection par le VIH.**

### Qui peut participer à cet essai ?

30 personnes séropositives ayant une atteinte neurologique dont le diagnostic, datant de moins de 30 jours au moment de l'inclusion, est une leucoencéphalite multifocale, évoluant cliniquement depuis moins de 3 mois. Le diagnostic doit reposer sur une IRM, une PCR positive dans le liquide céphalorachidien (LCR) pour le virus JC, responsable de la LEMP, et l'absence d'une autre pathologie démontrée. Si la PCR du virus JC est négative, le diagnostic de LEMP sera validé par un comité d'experts.

### Quel est l'objectif de l'essai ?

Il s'agit d'évaluer l'effet d'une intensification thérapeutique précoce basée sur une association antirétrovirale puissante comprenant le Fuzéon®, sur la survie de personnes vivant avec le VIH et atteintes de LEMP.

### Quels sont les critères d'évaluation ?

Le principal critère d'évaluation est le taux de survie à un an dans la population de l'étude montrera l'efficacité du traitement.

### Comment se déroule l'essai ?

L'essai concerne 30 personnes et dure 2 ans et demi\*. Pendant les 6 premiers mois toutes les participantEs recevront de l'enfuvirtide (Fuzéon®) avec une association d'antirétroviraux, laquelle sera poursuivie seule pendant les 6 mois suivants.

Pour les personnes naïves, les traitements proposés sont : Kalétra®, Sustiva®, Truvada® (ténofovir et emtricitabine).

Pour les personnes déjà traitées (environ 25 % des inclusions) le choix sera fait en fonction du passé thérapeutique des personnes et des génotypes de résistance.

Pour une information plus précise sur les LEMP, lire le dossier consacré à ce sujet dans le dernier numéro de Protocoles.

### Qui contacter pour rentrer dans cet essai ?

- Dr Jacques Gasnault, Hôpital de Bicêtre, 94275 Le Kremlin Bicêtre, tel : 01 45 21 63 54

**Permanence d'Act Up** : mardi, mercredi, jeudi, de 9 H à 13 H au 01 49 29 44 82

Pilote : se dit d'une petite étude, incluant un faible nombre de personnes, dont les résultats permettront la poursuite d'essai sur un plus grand effectif. Ses études montrent la faisabilité d'un projet et sa non-dangerosité. Multicentrique : se dit d'un essai qui se déroule sur plusieurs sites, c'est-à-dire dans plusieurs hôpitaux, dans différents services et avec différents investigateurs.

Essais

18 mois pour les inclusions, 6 mois de traitement et 6 mois de suivi.

### Notre avis

Aujourd'hui la LEMP reste la plus fréquente des infections virales opportunistes touchant le système nerveux central au cours du sida. La primo-infection par le virus JC est silencieuse, le virus persiste sans doute dans plusieurs sites dont les reins. Il est sans doute transporté par les lymphocytes B vers le système nerveux central, qui sera envahi à la faveur de l'immunodépression due au VIH. Il n'existe pas actuellement de traitement capable de guérir la LEMP, seuls les traitements antirétroviraux permettant à l'organisme de redevenir immunocompétent ont amélioré l'évolution de cette maladie, avec une survie de 50 % au bout d'un an. Il est primordial d'intervenir le plus rapidement possible une fois le diagnostic posé.

A l'heure actuelle, plus de 3 personnes sur 5 n'ont jamais reçu de traitement antirétroviral avant l'apparition des symptômes de la LEMP, car elle signe le plus souvent l'événement inaugural du sida.

"Pour participer à cet essai, vous devez avoir reçu et lu la notice d'information patient"

# VIHSTATINE

## ANRS 126 + (RECHERCHE PUBLIQUE)

**Etude comparative, post-AMM, multicentrique, randomisée, en 2 groupes parallèles et en ouvert pour évaluer l'efficacité et la tolérance de la rosuvastatine et de la pravastatine chez des personnes dyslipémiques traitées par antirétroviraux.**

### Qui peut participer à cet essai ?

86 personnes séropositives, traitées par une association d'antirétroviraux stable depuis au moins 2 mois, comportant une IP boostée, ayant des troubles du métabolisme lipidique importants\*, une charge virale inférieure à 10 000 copies/mL, des transaminases inférieures à 3 fois la normale pour les personnes VIH+ et à 5 fois la normale pour les co-infectées VHB et VHC. Une insuffisance hépatique importante et rénale sont des critères d'exclusion ainsi qu'une consommation excessive d'alcool.

cholestérol LDL supérieur à 1,6 g/l,  
triglycérides supérieurs à 8 g/l, à jeun

### Quel est l'objectif de l'essai ?

Il s'agit de comparer l'efficacité et la tolérance de la rosuvastatine et de la pravastatine chez des personnes séropositives, traitées par des antirétroviraux comprenant une IP boostée ayant des troubles du métabolisme lipidique.

### Quels sont les critères d'évaluation ?

Il s'agit principalement de comparer la variation du cholestérol LDL (par dosage direct) entre l'inclusion et le 45<sup>ème</sup> jour, dans les deux groupes.

### Comment se déroule l'essai ?

Les participantEs seront réparties en 2 groupes par tirage au sort. Durée totale de l'essai est de 11 mois : 9 mois pour la période d'inclusion et 2 mois pour chaque participant (15 jours de pré-inclusion, puis 45 jours de traitement). Les traitements proposés sont la pravastatine (Vasten®), 40 mg en une prise unique par jour le matin et la rosuvastatine (Crestor®), 10 mg en une prise unique par jour le matin. Les autres traitements hypolipémiants sont bien entendu contre-indiqués, ainsi que les molécules inductrices du cytochrome CYP3A\*. Une surveillance rénale (recherche d'une protéinurie) est recommandée pour les personnes recevant le Crestor®. Dans cette étude, les deux statines proposées interagissent en principe, peu ou pas avec les antirétroviraux. La réponse à cette question sera à confirmer par les dosages pratiqués le matin, à jeun depuis 12 heures à chaque visite à J 15 et à j 45.

### Qui contacter pour rentrer dans cet essai ?

D<sup>r</sup> Elisabeth Aslangul, Hôpital de l'Hôtel Dieu, 75181 Paris Cedex 04,  
tel : 01 42 34 83 46

**Permanence d'Act Up** : mardi, mercredi, jeudi, de 9 H à 13 H au 01 49 29 44 82

### Notre avis

Pour traiter les augmentations de graisses dans le sang, une famille de médicaments peut être prescrite, ce sont les statines. Mais certaines (Tahor® et Zocor®) ne peuvent pas être utilisées en raison des interactions avec les antirétroviraux en particulier avec les antiprotéases. Dans cette étude, les deux statines proposées interagissent en principe, peu ou pas avec les antirétroviraux. Cependant, un des principaux effets indésirables des statines réside dans des troubles musculaires (douleurs musculaires, fatigue, crampes), à vérifier par dosage, des CPK (enzymes musculaires). Si de tels troubles se manifestent, il faudra les signaler aussitôt, une interruption du traitement peut alors être nécessaire. Les doses utilisées dans cette étude sont inférieures aux doses ayant provoqué des myalgies, myopathies et rhabdomyolyses.

Il est évident que la prise en charge des troubles lipidiques engendrés par les antirétroviraux est un problème que l'on ne peut pas minimiser, toutes les approches sont bienvenues, car la qualité de vie des patients reste le garant de l'observance et de bien plus encore !

Pendant toute la durée de l'essai, il sera recommandé de ne pas consommer une quantité importante d'alcool, de ne pas changer d'habitudes alimentaires et de ne pas faire d'effort physique intense.

"Pour participer à cet essai, les parents ou les tuteurs légaux doivent avoir reçu et lu la notice d'information patient"

# TICCH PENTA 11

## ANRS 128 + (RECHERCHE PUBLIQUE)

**Interruption thérapeutique chez l'enfant présentant une infection VIH-1 chronique.**

### Qui peut participer à cet essai ?

100 enfants de différents pays\*. Des enfants entre 2 et 15 ans, recevant depuis 6 mois minimum au moins 3 antirétroviraux, ayant un taux de CD4 supérieur à 30 % (c'est-à-dire une immunité satisfaisante) et une charge virale basse, inférieure à 5 copies/mL.

### Quel est l'objectif de l'essai ?

Il s'agit d'une étude ouverte de phase II qui vise à comparer sur deux groupes parallèles (poursuite de traitement versus interruption thérapeutique) la progression de la maladie, le pourcentage de lymphocytes CD4, la charge virale plasmatique VIH-1 et la toxicité du traitement.

### Quels sont les critères d'évaluation ?

Un taux de CD4 inférieur à 15 %, un événement de type infection opportuniste, une modification du traitement en fonction de mutations de résistances apparues au cours de l'essai.

### Comment se déroule l'essai ?

Les enfants seront répartis en deux groupes par tirage au sort (randomisation), ni les parents ou tuteurs, ni l'enfant, ni le médecin ne prendra part à cette décision.

Groupe I : poursuite du traitement sans interruption pour 50 enfants.

Groupe II : interruption programmée du traitement pour 50 enfants.

Une sous-étude immuno-virologique concernera au moins 40 enfants des deux groupes (soit 20 par groupe) pesant plus de 10 kg afin d'étudier la réponse immunitaire spécifique.

En cas de baisse des CD4 en dessous de 20 %, l'enfant devra reprendre son traitement et en cas de remontée des CD4 au-dessus des 30 % une interruption pourra à nouveau être envisagée. Quel que soit le groupe et en cas de besoin, un changement de traitement est toujours possible.

L'étude dure 2 ans pour chaque enfant, pour chacun 8 visites sont prévues toutes les 12 semaines comme un suivi habituel. Pour les enfants du groupe avec interruption programmée et pour 20 enfants du groupe sans interruption et participant à la sous étude immuno-virologique, 3 visites seront ajoutées. Lors de chacune des visites un examen clinique sera établi et un prélèvement de sang effectué. En début d'étude un questionnaire d'observance sera distribué.

### Notre avis

Quand on connaît les effets secondaires des thérapies lourdes utilisées contre le VIH, autant au quotidien que sur le long terme, on pourrait être satisfait qu'une stratégie d'interruption soit mise en place. Bien que, pour les adultes, ces stratégies d'interruption n'aient pas fait la preuve d'un réel intérêt, la question se pose pour les enfants qui eux possèdent de meilleures capacités de restauration de leur immunité. Ceci est dû au fonctionnement du thymus qui fonctionne chez les enfants de manière plus intensive que chez l'adulte, d'où l'intérêt d'études spécifiques, différentes de celles réalisées chez l'adulte. De plus, on ne sait pas sur le long terme ce que ces molécules prises pendant la croissance de l'organisme peuvent générer comme perturbations, en revanche on constate de plus en plus de problèmes de lipodystrophies et de troubles du métabolisme chez les enfants et les adolescents. Toutes ces raisons nous incitent à bien accueillir cet essai. Cependant, les enfants du groupe «interruption» pourront ressentir un allègement mais aussi souffrir d'inquiétudes, comme chez les adultes, en l'absence de cette «béquille thérapeutique». Enfin la perspective des prélèvements supplémentaires et des visites à jeun ne facilitent pas la prise de décision des parents ou des tuteurs.

TICCH : Treatment Interruption in Children with Chronic HIV-Infection.  
PENTA : c'est le réseau pédiatrique européen de traitement de l'infection VIH.

Angleterre, Irlande, Italie, Thaïlande et en France, en Ile-de-France : Cochin, CHi de Créteil, Robert Debré, Louis Mourier, Necker, Trousseau, Jean Verdier, et en province : Bordeaux, Lille, Lyon, Marseille, Montpellier, Nancy, Nantes, Nice, Orléans, Rennes, Toulouse.

### Qui contacter ?

D<sup>r</sup> Monpoux, CHU, 06002 Nice Cedex, tél 04 92 03 60 64, monpoux.f@chu-nice.fr  
Permanence d'Act Up : mardi, mercredi, jeudi, de 9 H à 13 H au 01 49 29 44 82

"Pour participer à cet essai, vous devez avoir reçu et lu la notice d'information patient"

Escalades de doses : technique de recherche permettant à terme le bon usage d'un médicament.

Double aveugle : signifie que ni le participant ni le médecin ne connaissent la nature du traitement.

Pharmacocinétique : étude des différentes étapes du métabolisme des médicaments dans l'organisme en fonction du temps et de la dose administrée.

Le recrutement au niveau international est compétitif : plus les inclusions seront rapides dans un pays, plus celui-ci pourra inclure de personnes.

Une enzyme du VIH nécessaire à sa réplication.

Ni vous ni votre médecin ne saurez dans quel groupe vous vous trouverez

La prise du L612 modifie l'efficacité d'autres médicaments lors de l'élimination hépatique.

Définition de l'échec virologique : diminution de la charge virale inférieure à 1,0 log et une charge virale supérieure à 400 copies /ml dès la semaine 16, sur 2 mesures successives. Un rebond virologique (CV supérieure à 400 après avoir été inférieure) ou une hausse de 1 log ou plus par rapport au nadir\*.

Qui contacter ?

P<sup>r</sup> Christine Katlama  
Hôpital Pitié Salpêtrière  
75651 Paris Cedex 13  
tel : 01 42 16 01 30

Permanence d'Act Up : mardi,  
mercredi, jeudi, de 9h à 13h au  
01 49 29 44 82

# KADEVIH

## MSD-CHIBRET + (RECHERCHE PRIVÉE)

**Etude de phase IIB, multicentrique, randomisée, d'escalade de doses, en double aveugle, évaluant la tolérance, la pharmacocinétique et l'activité antirétrovirale du L612 associé à un traitement antirétroviral optimisé (TO) versus un TO seul chez des personnes en échec thérapeutique.**

### Qui peut participer à cet essai ?

240 personnes dans le monde, dont 8 minimum en France\* ayant une charge virale supérieure à 5 000 copies/mL, un taux de CD4 supérieur à 50/mm<sup>3</sup>, un traitement stable depuis au moins 3 mois, et une résistance à au moins une molécule des trois classes d'ARV. Un problème rénal ou une hépatite B ou C est motif de non-inclusion. Une méthode de contraception efficace est indispensable.

### Quel est l'objectif de l'essai ?

Cette étude a pour but de chercher la dose optimale\* (efficacité et tolérance) du traitement expérimenté : 400 mg, 800 mg ou 1200 mg par jour.

### En quoi consiste cet essai ?

Il s'agit d'évaluer l'impact d'un inhibiteur de l'intégrase\*, le L612. Cette molécule est la première d'une nouvelle classe thérapeutique appelée anti-intégrase puisqu'il agit sur une nouvelle cible. Elle n'a jamais été testée chez des malades séropositifs, par conséquent on ne connaît pas encore la dose à prescrire et les effets indésirables potentiels.

### Comment se déroule l'essai ?

L'engagement initial est de 48 semaines. Un test génotypique pratiqué avant le début de l'essai déterminera les molécules encore actives contre le virus et permettra au médecin de proposer un traitement optimisé (la combinaison d'antirétroviraux la plus efficace selon le virus). Les participantEs seront répartiEs par tirage au sort\* en 4 groupes :

Groupe I : TO + L612 à 200 mg, 2 fois par jour, soit 400 mg/jour,  
Groupe II : TO + L612 à 400 mg, 2 fois par jour, soit 800 mg/jour,  
Groupe III : TO + L612 à 600 mg, 2 fois par jour, soit 1200 mg/jour,  
Groupe IV : TO + placebo (produit sans aucune activité) 2 fois par jour.

Ces 4 groupes seront divisés en deux sous-groupe, en raison des interactions\* entre le L612 et l'atazanavir : Bras A : sans atazanavir / Bras B : avec atazanavir.

Le traitement, 2 fois par jour, pourra être pris pendant ou en dehors des repas. Le nombre total et la répartition des consultations ne sont pas clairement définis. Un nombre minimum de 11 consultations est prévue, c'est le médecin de l'étude qui signifiera les visites supplémentaires nécessaires.

Une analyse intermédiaire est prévue lorsque les 50 premiers malades auront reçu le L612 pendant 24 semaines, afin de déterminer la dose efficace et bien tolérée. L'étude sera alors modifiée afin de permettre à tous les participants de recevoir la dose optimale de L612. Au delà de la semaine 16, en cas d'échec virologique\* trois options seront envisagées : 1) poursuivre le traitement en cours ; 2) interrompre votre participation à l'essai ; 3) recevoir la molécule de l'étude, en association avec un nouveau traitement antirétroviral optimisé. En acceptant de rentrer dans ce bras, le calendrier de suivi reprend du début c'est-à-dire 11 consultations au minimum.

### Notre avis

Si cette nouvelle piste de traitement est validée, c'est un sacré espoir qui verra le jour. Nous recommandons cependant la plus grande vigilance avant d'intégrer cet essai, car une des options proposées (la poursuite du traitement malgré l'échec virologique) nous semble dangereux. Soulignons que la notice d'information aux patients est claire (sauf sur la fréquence des consultations) et sans ambiguïté. Ce qui ne doit pas empêcher de solliciter d'autres avis. Cependant le traitement optimisé et l'apport d'une nouvelle molécule nous semblent bénéfique. Par ailleurs, en cas d'échec après 8 semaines de traitement, un bilan n'est prévu qu'à la 16<sup>ème</sup> semaine, ce qui nous semble trop lointain. Nous avons reçu une fin de non recevoir du laboratoire pour que le changement de traitement puisse avoir lieu à la 8<sup>ème</sup> semaine afin que les personnes qui sont dans le bras placebo puissent recevoir si besoin est le L612.

# Pfizer sacrifie les malades

**Pfizer a choisi de se soustraire aux principes éthiques de protection des personnes se prêtant à la recherche clinique et de ne pas mener l'essai d'un nouvel antirétroviral dans certains pays. Plus soucieux de sa rentabilité financière que de la vie des malades, la firme a choisi de délocaliser cet essai dans des pays moins regardants sur la sécurité des personnes.**

Le 26 avril dernier, nous avons ensanglanté la façade du siège social de Pfizer France pour dire leur colère à l'avant-veille de l'assemblée générale des actionnaires de ce géant mondial de l'industrie pharmaceutique. Depuis l'été 2004, trois firmes pharmaceutiques\* sont entrées dans la phase décisive de développement d'une nouvelle classe d'antirétroviraux, les anti-CCR5, qui bloquent l'entrée du virus dans les cellules, mais dont on ne connaît pas tous les effets (efficacité à long terme, apparition de résistance, effets indésirables).

Dans cette course aux molécules que Pfizer veut emporter pour être le premier à mettre sur le marché ce nouveau médicament, le laboratoire a élaboré un protocole qui peut mettre en danger la vie des malades. En effet, il prévoit de tester cette molécule sur des personnes, très immunodéprimées, n'ayant encore jamais pris de traitements, et ayant alors un risque de surmortalité avéré avec une trithérapie comprenant un produit expérimental dont l'efficacité et la tolérance n'ont pas été évaluées au-delà de 10 jours. Ces malades doivent absolument bénéficier d'un traitement efficace validé. Les essais sur les anti-CCR5 doivent être réservés aux séropositifs ayant un statut immunitaire leur permettant de ne pas courir de risque face à l'éventuelle inefficacité de cette nouvelle molécule. C'est précisément le message que les autorités espagnoles ont adressé au laboratoire en lui refusant la mise en place de cet essai sur son territoire. Si ses concurrents, GSK et Schering Plough, ont décidé de se conformer aux exigences des agences du médicament allemande, espagnole et française, Pfizer choisit de mettre en place son essai dans des pays moins attentifs aux règles d'éthique.

- Nous tenons pour responsables de ces graves manquements les investisseurs institutionnels qui, par leurs exigences\* en matière de gestion et de rentabilité de leurs fonds propres, contribuent au renforcement du pouvoir financier sur Pfizer.
- Nous exigeons que les principaux actionnaires de Pfizer demandent la modification de cet essai afin que le laboratoire respecte les règles éthiques qui garantissent la sécurité des malades dans l'ensemble des pays où cet essai se déroule.
- Nous exigeons de Pfizer qu'il mène son essai ainsi modifié en Allemagne, en Espagne et en France, comme cela était prévu initialement.
- Nous exigeons la démission du PDG de Pfizer, M Hank McKinnell, qui considère que la satisfaction des exigences financières\* de ses actionnaires est plus importante que la vie des malades.

## A retenir

Dans son avis du 17 mars 2005, le Conseil national du sida rappelle que : « L'intérêt des personnes qui se prêtent à une recherche biomédicale prime toujours les seuls intérêts de la science et de la société »\*. Il résume les recommandations du Groupe d'experts : les patients naïfs d'antirétroviraux, avec un taux de CD4 inférieur à 200/mm<sup>3</sup> ou un sida ont des risques de morbidité et de mortalité plus élevés dans les trois années qui suivent leur prise en charge. C'est pourquoi il est impératif qu'ils reçoivent dès le début de leur prise en charge médicale un traitement d'efficacité optimale et validée. Les personnes incluses dans un essai ont droit à la même qualité de surveillance que celles qui ne se prêtent pas à une recherche biomédicale. En conséquence, les critères de surveillance dans les essais doivent être conformes aux recommandations en vigueur en France.



Glaxo Smith Kline, Schering Plough et Pfizer

La rentabilité exigée doit être supérieure à 20 %.

En se basant sur l'article L1121-211 du code de santé publique et les recommandations du groupe d'experts.

# Rendez-vous

## Action Traitements

Le thème de la prochaine réunion qualité de vie portera sur « Prévention et prise en charge des troubles métaboliques ». Comment prévenir l'apparition des troubles métaboliques ? Quelles sont les techniques de réparation existantes ? Comment y accéder ? Avec le D<sup>r</sup> Laurent Roudière de l'hôpital Necker à Paris. Cette réunion se tiendra le jeudi 19 mai de 19h à 21h, dans les locaux du Kiosque Info Sida, 36 rue Geoffroy l'Asnier, Paris IV<sup>ème</sup>. Métro : St Paul (Ligne 1).

## Sidaction

Les 2 et 3 juin, Sidaction organise la deuxième édition de la Convention nationale de la lutte contre le sida à l'Hôtel-de-Ville de Paris. Il s'agit de rassembler les malades, les associatifEs, les soignantEs, les chercheurEs et touTEs les professionnelLEs en général qui luttent contre le sida et qui soutiennent les malades ; pendant ces deux jours, chacun pourra témoigner de sa pratique, échanger son point de vue sur les thèmes de l'actualité sida et s'informer. Les participantEs se rassembleront autour de réflexions communes sur l'actualité et l'avenir de la lutte contre le sida. Aux thématiques internationales, scientifiques et associatives s'ajouteront des thématiques transversales qui réuniront, lors d'un débat animé par des intervenantEs scientifiques, associatifEs et clinicienNEs, tous les acteurRICES de la lutte contre le sida. Des ateliers et satellites seront menés sur des thèmes de travail et de réflexion aussi variés que l'insertion professionnelle, la plate-forme Elsa, la nouvelle version du Journal Transversal, ainsi qu'un atelier destiné aux jeunes chercheurEs.

Pour s'inscrire, renvoyer à Sidaction, votre bulletin d'inscription avant le 20 mai, par courrier, fax ou en ligne sur le site : [www.sidaction.org/actualite/actualite/convention2005](http://www.sidaction.org/actualite/actualite/convention2005)

## RÉPI

Notre 54<sup>ème</sup> Réunion publique d'information portera sur « la surcontamination, une seconde chance pour mourir plus vite ». Depuis la fin des années 90, Act Up a lancé plusieurs alertes sur le risque de surinfection que prennent les séropos ayant des rapports non protégés. Depuis 2002, une série d'études ont confirmé ces alertes et justifié nos interpellations des autorités sanitaires. La surinfection a des conséquences, d'une part dans la prise en charge des séropos qui encourent un risque d'évoluer plus rapidement dans la maladie, et d'autre part en terme de santé publique, car la surinfection pourrait favoriser l'émergence de virus multirésistants et plus agressifs. Au cours de cette RéPI, nous reviendrons sur le « cas de New York » qui a mis en évidence l'existence d'un virus multirésistant et très virulent. Vincent Calvez (hôpital la Pitié-Salpêtrière) expliquera les mécanismes de transmission du VIH et en particulier celui des virus résistants. Luc Perrin (hôpital universitaire de Genève), dont les recherches portent sur la surinfection, présentera l'état des connaissances sur le sujet. Enfin, les implications de la surinfection sur la prévention seront envisagées avec nos invités ainsi qu'avec des membres de la commission Prévention d'Act Up.

Cette réunion se tiendra le mercredi 15 juin 2004 de 19h à 22h30, au Centre Wallonie-Bruxelles, 46 rue Quincampoix, Paris 4<sup>ème</sup>. Métro : Châtelet-Les Halles ou Rambuteau. Pour tous renseignements : [traitements@actupparis.org](mailto:traitements@actupparis.org)

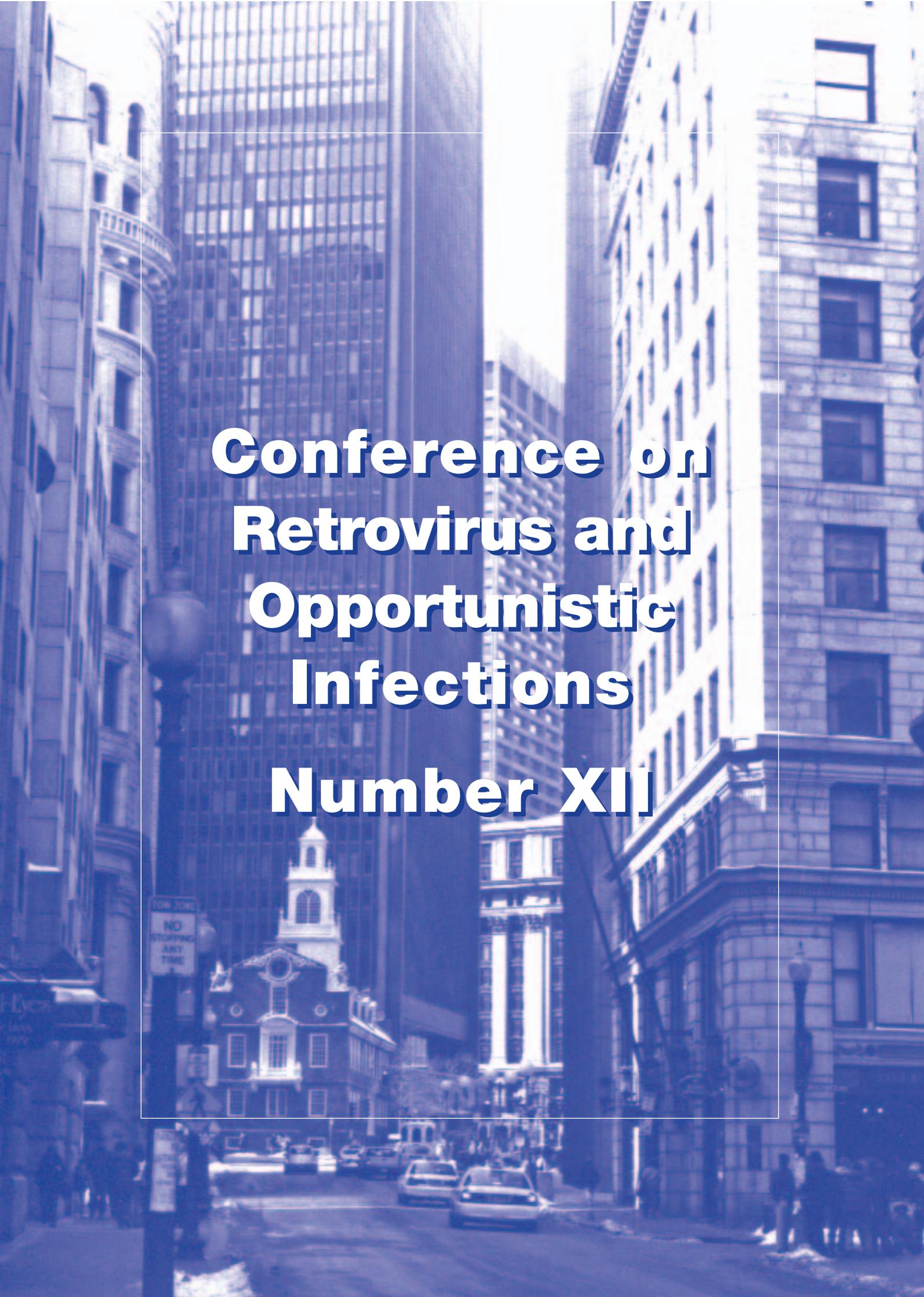
## Calendrier

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 2, 16 et 30 juin, 7 et 21 juillet. Une permanence téléphonique est assurée tous les mardi, mercredi, jeudi, de 9h à 13h au 01 49 29 44 82. Vous pouvez aussi nous joindre par mail : [traitements@actupparis.org](mailto:traitements@actupparis.org)

Actions Traitements  
190, boulevard de Charonne  
75020 Paris  
Tél : 01 43 67 66 00  
Fax : 01 43 67 37 00  
Web : [www.actions-traitements.org](http://www.actions-traitements.org)  
Email : [at@actions-traitements.org](mailto:at@actions-traitements.org)

Sidaction (ECS)  
228, rue du Faubourg Saint-Martin  
75010 Paris  
Tél : 01 53 26 45 55  
Fax : 01 53 26 45 75  
Web : [www.sidaction.org](http://www.sidaction.org)  
Email : [sidaction@sidaction.org](mailto:sidaction@sidaction.org)

Act Up-Paris  
BP 287  
75525 Paris Cedex 11  
Tél : 01 48 06 13 89  
Fax : 01 48 06 16 74  
Web : [www.actupparis.org](http://www.actupparis.org)  
Email : [actup@actupparis.org](mailto:actup@actupparis.org)

A blue-tinted photograph of a city street. Tall buildings line both sides of the street, with a church featuring a steeple visible in the distance. The street is filled with cars and pedestrians. A sign on the left reads "TOW ZONE NO STOPPING ANY TIME".

# **Conference on Retrovirus and Opportunistic Infections Number XII**

# Questions clés sur les multithérapies

**La XII<sup>ème</sup> CROI s'est tenue du 22 au 25 février 2005, à Boston. Pour compléter les chroniques de la conférence publiées sur notre site\*, voici un ultime compte-rendu d'une des dernières sessions organisées : «questions clés sur les thérapies antirétrovirales». Nous proposons ici le résumé des deux premières présentations de cette session qui sont d'une importance capitale pour comprendre le monde des antirétroviraux aussi bien que la vie avec le VIH.**

## **Rationnel scientifique des thérapies antirétrovirales**

C'est Robert Siliciano\* qui a proposé ce premier un sujet.

La persistance de la présence du virus dans l'organisme d'unE séropositifVE sans traitement est assurée par deux sources de production de virus. La première, ce sont les virus produits par les lymphocytes T CD4+ activés et infectés par le VIH. Ce processus produit d'énormes quantités de virus chaque jour et contamine sans cesse de nouvelles cellules. La seconde source est celle des lymphocytes mémoires infectés qui constituent des réservoirs de virus latent et qui peuvent être activés. Mais cette seconde source est minime en comparaison avec la première et ne représente pas grand-chose chez une personne sans traitement.

La question des réservoirs est pourtant essentielle dans l'infection à VIH car c'est à ce phénomène que l'on doit l'incurabilité de la maladie, il permet d'expliquer ce qui se passe sur le plan virologique chez les personnes en traitement et il permet d'expliquer l'évolution originale de l'infection à VIH.

L'ensemble des lymphocytes CD4 est constitué de cellules naïves et de cellules mémoires. Les naïves sont des cellules qui n'ont jamais rencontré l'antigène pour lequel elles sont faites. Le jour où cela arrive, elles deviennent des cellules actives et se multiplient rapidement, produisant ainsi une réponse immunitaire spécifique dirigée contre l'antigène à l'origine de cette réaction. Lorsqu'il n'y a plus de stimulation, c'est-à-dire lorsque l'antigène a été détruit, la majorité des cellules actives meurent et seules un petit nombre d'entre elles passent dans un stade inactif constituant ainsi la réserve des cellules mémoires. La particularité de ces cellules est de réagir plus vite et plus efficacement contre une éventuelle future attaque du même antigène. Ceci constitue le principe de base de l'immunité cellulaire adaptative de notre système immunitaire. Le VIH est capable d'infecter toutes les cellules CD4, mais seules celles qui sont dans un stade actif sont susceptibles d'intégrer le génome viral et peuvent se mettre à produire de nouveaux virus. Or il est possible au virus de pénétrer dans des cellules avant qu'elles ne soient inactivées. Ces cellules mémoires infectées vont dès lors constituer une réserve de cellules susceptibles de produire du virus en cas de réactivation. C'est ce qui constitue ce que l'on appelle un

[www.actupparis.org/rubrique83.html](http://www.actupparis.org/rubrique83.html)

Ce scientifique vient de John Hopkins University School of medicine and Howard Hughes Medical Institute, à Baltimore.

**CROI**

réservoir. Les études qui ont été faites sur ces réservoirs montrent que la diminution de leur nombre est extrêmement lente en présence d'un traitement actif. C'est la principale raison de la persistance de l'infection chez une personne sous traitement actif efficace. La déclivité mesurée du réservoir indique qu'il faudrait environ 77 ans pour l'éradiquer, avec un traitement qui reste efficace sur toute cette durée.

Ces virus, même s'ils sont en majorité homogènes, comportent aussi toute une population minoritaire de virus mutants soumis à la compétition et à la pression des traitements. Ce qui fait la stabilité de ces réservoirs, c'est aussi que la réplication virale des cellules actives continue d'alimenter le réservoir. Lorsqu'une personne est mise sous traitement actif, cette alimentation du réservoir est fortement réduite parce que la réplication virale est réduite, mais aussi parce que l'activité des cellules immunitaires est fortement ralentie. Mais le réservoir continue à libérer régulièrement des cellules réactivées et contribue ainsi à une alimentation à bas niveau en virus nouveaux. A quoi ressemblent les virus de ces réservoirs ? L'analyse de quelques cas nous montre qu'ils sont constitués d'un mélange de génotypes divers reflétant l'histoire thérapeutique du malade. Autrement dit, les virus résistants dus à l'échappement du virus à certains antirétroviraux auxquels la personne a été soumise s'y retrouvent. On voit ainsi des virus sauvages persister chez certains, plus de 13 ans après le démarrage de traitements antirétroviraux.

On a longtemps cru que la charge virale était capable de décroître au-delà de la limite de détection des tests de charge virale. On sait qu'il n'en est rien et qu'une réplication à bas niveau persiste sous traitement. Mais on ne sait pas exactement si, sous traitement, une réplication de cellules activées persiste. Si l'on imagine que ce n'est pas le cas, la production résiduelle de nouveaux virus est assurée seulement par la libération de cellules du réservoir qui produisent des nouveaux virus et ceci constitue le niveau minimum en dessous duquel on ne peut pas descendre avec les antirétroviraux actuels ou avec des inhibiteurs d'entrée puisqu'il s'agit de virus produits par des cellules déjà infectées. Grâce à des études de cas, il a été montré que les virus produits ont un génotype ne correspondant pas nécessairement à ceux contenus dans les réservoirs, ce qui laisse penser qu'il existe une réplication virale au-delà de ce qui est produit par les réservoirs. L'analyse des faibles rebonds temporaires (blips) de charge virale qui se produisent plus ou moins fréquemment chez la plupart des personnes en succès de traitement montre qu'il s'agit essentiellement de variations de la qualité des mesures plutôt que des rebonds dus à l'apparition de résistances ou des mesures significatives sur le plan clinique. Il est donc vraisemblable que la charge virale résiduelle persistante et la faible déclivité des réservoirs sont dues à l'insuffisance de l'efficacité des traitements. S'ils étaient capables de supprimer toute infection de nouvelles cellules, on devrait voir une diminution du réservoir plus significative. On peut donc ainsi considérer qu'il est constamment réalimenté par la réplication résiduelle. L'analyse d'un cas montre qu'il peut exister dans la circulation une présence à long terme de virus génétiquement distincts de ce qui est présent dans les réservoirs. Ce qui conforte l'idée que les réservoirs sont d'une grande stabilité, conformément à la durée de vie des cellules mémoires qui les composent. Mais cela suggère aussi qu'il doit exister une source de virus distincte des cellules CD4, constituée par une autre lignée cellulaire capable d'être infectée par le VIH qui constitue vraisemblablement un second réservoir non encore identifié. La principale conséquence de cela est que si l'on cible les cellules CD4 mémoires infectées qui constituent un réservoir pour la production de virus, cela ne sera certainement pas suffisant pour éliminer celui-ci.

## **Questions émergentes sur la résistance aux ARV**

C'est François Clavel, de l'hôpital Bichat-Claude Bernard qui a présenté ce sujet. Le VIH apparaît de plus en plus compliqué au fur et à mesure qu'on l'étudie. Chez une personne vivant avec le VIH, la diversité des virus et la complexité des variations sont énormes. Ainsi les variants présents dans le

Tests génotypiques : ils mettent en évidence les mutations apparues dans l'ARN du VIH. Ce sont soit des tests génotypiques (mise en évidence par séquençage de mutations apparues dans l'ARN du VIH), soit des tests phénotypiques (détermination in vitro des CI50 / CI90). Ces tests sont indispensables pour le choix de traitements efficaces.

plasma ne sont pas les mêmes que ceux trouvés dans d'autres compartiments. Ces variations sont très difficiles à percevoir car la plupart du temps, ce que les tests génotypiques\* standards nous montrent, ce sont les populations majoritaires. C'est pourquoi, il est intéressant d'étudier les populations minoritaires et leur impact sur la réponse aux traitements.

Ainsi, une étude des populations minoritaires menée avec Allan J. Hance et Charlotte Charpentier chez une personne qui a été traitée par de multiples inhibiteurs de protéase mais n'a jamais répondu correctement, a permis de voir l'évolution des variants viraux au fur et à mesure de son histoire. Après plusieurs mois de traitement, la population majoritaire est toujours la même qu'au départ, mais de multiples souches minoritaires avec divers schémas de mutations génétiquement différents, coexistent. Un an plus tard, on constate la présence d'un nouveau virus dominant, mais les autres souches minoritaires, sont toujours présentes. Puis, lors d'un changement de traitement, c'est une des populations minoritaires qui devient majoritaire et réciproquement.

Ainsi, des populations minoritaires de virus aux génotypes variés et distincts coexistent chez une personne sous traitement. Ces populations minoritaires persistent et évoluent constamment. Elles sont à même de remplacer rapidement la précédente population majoritaire en se comportant comme une réserve pour le recrutement de nouveaux génotypes.

Si l'on s'intéresse au gène d'enveloppe, c'est exactement la même chose. Ainsi, le T20, récent inhibiteur de fusion qui se lie avec une portion de la protéine d'enveloppe en empêchant son fonctionnement, permet de disposer d'une pression sélective sur la région du gène d'enveloppe. Chez une personne dont le traitement comporte du T20, on constate déjà une certaine diversité des populations virales à la base. Lorsque le traitement démarre, il se crée rapidement trois souches différentes présentant des résistances dans le gène d'enveloppe. La souche dominante, mise en évidence par un test génotypique, est totalement différente sur ce gène et ne présente pas de résistance majeure. Après 10 semaines, la figure change complètement. Le virus dominant appartient à cette nouvelle famille d'enveloppe qui porte la mutation 38A et sa résistance a augmenté considérablement. A 20 semaines, la situation est confirmée. La souche dominante est non seulement la plus résistante, mais elle a aussi la plus forte vigueur de réplication. La sensibilité du virus aux inhibiteurs nucléosidiques ou aux inhibiteurs de protéase n'est pourtant pas diminuée et serait même légèrement augmentée. Plus tard, ce traitement par T20 est interrompu et l'on voit une des souches qui préexistaient au traitement prendre le dessus sur les autres.

Ainsi les résistances au T20 se manifestent par l'apparition de quasi espèces du gène d'enveloppe qui facilitent la résistance tout en conservant leur capacité répliquative. D'où la question : comment le VIH est-il capable de constituer de nouvelles quasi espèces sans payer le prix d'une réduction de capacité répliquative vis-à-vis des autres médicaments ? La réponse est la recombinaison. La réponse trouvée par Allan J. Hance et Charlotte Charpentier est d'utiliser une technique nouvelle et puissante pour analyser les recombinaisons dans la protéase et la transcriptase inverse. Cette analyse permet de découvrir que les différentes souches du virus chez une même personne sont dues à des recombinaisons de gènes. Les différentes pressions sélectives créées par les médicaments ont fait apparaître différentes mutations sur les gènes ciblés dans différentes populations virales. La population majoritaire soumise à une nouvelle pression trouve dans une population minoritaire existante le gène qui lui permet de s'adapter à la pression et d'échapper ainsi au traitement par recombinaison sans perdre ses caractères déjà acquis. La recombinaison est un mode de vie pour le VIH comme pour tous les rétrovirus. Il n'y a pas de réplication de rétrovirus sans recombinaison. Le génome du virus comprend deux chaînes d'ARN dans leur particule, et la transcriptase inverse doit commuter sans cesse d'un modèle à l'autre, c'est une nécessité mécanique, en dehors de toute recombinaison, pour être capable de reproduire dans toute sa longueur le génome viral. Alors évidemment, si ces deux génomes sont génétiquement

différents, il va y avoir nécessairement des recombinaisons qui vont forcément donner des hybrides. Bien entendu, pour combiner deux souches différentes, il faut qu'une cellule ait été infectée par au moins deux virus distincts. Mais on sait qu'une même cellule est fréquemment infectée par une multiplicité de virus et comme la population de virus n'est pas homogène, c'est possible. La recombinaison est un outil très puissant pour le virus. Si l'on quantifie cela, la recombinaison est dix fois plus puissante que la mutagenèse pour produire des variations dans les virus. Ce qui a été montré par les travaux de Raphaël Najera en Espagne.

## En résumé

La recombinaison est un mécanisme clé des virus. Elle est rendue possible par le génome diploïde des rétrovirus et par la propriété innée de la transcriptase inverse de recombiner deux génomes. La recombinaison permet le recrutement des segments de génomes les plus efficaces face à une pression sélective discontinue et constamment modifiée. Ainsi, une population minoritaire n'a pas besoin de devenir majoritaire lorsque la pression sélective varie. Il suffit à la population majoritaire d'emprunter à celle qui y est adaptée les segments nécessaires à son adaptation pour les acquérir et être à son tour adaptées au mieux, en termes de vigueur répliquative, à une nouvelle pression sélective.

Mais comment les populations minoritaires influencent-elles la réponse au traitement dans le contexte de résistance ? Les meilleurs exemples sont ceux des mutations aux non-nucléosides. Sarah Palmer a montré cela chez des patients ayant développé une résistance K103N à l'efavirenz. Elle a détecté des virus minoritaires chez des patients traités, avant que les tests génotypiques courants aient pu détecter ces virus. Bien sûr, lorsque ces virus sont devenus dominants, les tests sont devenus positifs et l'efavirenz a été arrêté. Mais plus de deux ans après l'arrêt, il est encore possible de détecter la présence de populations minoritaires résistantes, à hauteur de 10 % des virus circulant, alors que le génotype ne les détecte plus, ce qui est considérable. Et c'est ce que le groupe de John Mellors a montré dans l'essai américain ACTG 398, comparant des patients ayant déjà utilisé des INNTI à des patients n'en ayant jamais pris. La réponse est moins bonne pour les premiers, même si leur test génotypique ne montre aucune résistance à cette classe avant le début du traitement. De même chez des femmes ayant été soumises à des doses uniques de névirapine, on retrouve le même cas de figure. Sarah Palmer a montré que chez ces personnes, même avec un test génotypique négatif, on trouve 80 % de mutations 103 et 45 % de mutation 181. Même chez celles n'ayant pas de mutations détectables, elle a trouvé 50 % de mutations minoritaires. Le même résultat a été montré par le groupe du CDC, Johnson et al, qui a trouvé 40 % de femmes dont les tests étaient négatifs et chez qui l'on a pu détecter un virus résistant. Mais 65 % des femmes ayant reçu une dose de névirapine ont un virus résistant détectable. C'est probablement sous-estimé puisque les tests génotypiques ne permettent que de détecter ces résistances à un seuil de 1% et probablement que 100 % des femmes sont porteuses d'un virus résistant à la névirapine. Un papier du NEJM de Gonzague Jourdain a bien montré que la réponse des femmes à la névirapine, après qu'elles ont reçu une simple dose de cette molécule, est systématiquement inférieure.

Cela signifie que le test génotypique sous-estime les résistances causées par l'existence de populations minoritaires. C'est vrai pour les INNTI, mais aussi pour les autres antirétroviraux bien que ce soit plus compliqué que la simple question des virus minoritaires. C'est particulièrement le cas des inhibiteurs de protéase.

Quand on observe des situations de thérapies de sauvetage, c'est tout aussi difficile de prévoir l'échec lorsqu'on a un virus qui montre des résistances que de prédire le succès si le virus montre une susceptibilité. On a essayé de comprendre cela en reprenant l'étude ANRS 104, Puzzle I. Chez des patients en traitement de sauvetage utilisant des antiprotéases potentialisées par le ritonavir, après deux échecs de traitements précédents, on a recherché des

populations minoritaires résistantes avant le démarrage du traitement. Et il y en avait. Même les mutations I47V et I54M conférant une résistance à l'amprénavir, qui n'avaient pas été détectées par le génotype et qui n'avaient pas de raison d'apparaître chez une personne n'ayant jamais été soumise à ce traitement, étaient présentes au point de départ. Quel impact ont ces résistances minoritaires, c'est ce qu'on a recherché en étudiant les phénotypes après 26 semaines. On a ainsi observé que certaines mutations secondaires peuvent avoir un effet cumulé très important, multipliant la résistance par des facteurs de 5 à 20. Dans l'étude ANRS 107, Puzzle II, on a trouvé des résultats similaires avec un facteur de multiplication de résistance de 200 à 1600. Certaines mutations provoquent un élargissement du site actif de la protéase, ce qui se traduit par une surface de contact réduite. Chaque mutation mineure peut ainsi réduire le nombre de points de contacts : c'est exactement comme lorsqu'on grimpe à un arbre, on a besoin d'un certain nombre de points de contact ; lorsqu'on perd trop de ces points, il suffit d'une secousse dans l'arbre et on tombe.

L'évolution des résistances aux inhibiteurs de protéase n'est pas linéaire. De faibles changements génotypiques conduisent à des différences de résistance importantes. Les résistances mineures aux antiprotéases n'existent pas. La résistance croisée aux antiprotéases doit être considérée dans une perspective dynamique : un faible niveau de résistance croisée peut évoluer vers un fort niveau pour un coût d'évolution minimal du virus. Il ne faut pas considérer les mutations sous un aspect statique et absolu mais les évaluer à partir d'un point donné en se demandant combien cela demande d'effort au virus pour atteindre une résistance supplémentaire. Autrement dit, les thérapies de sauvetage doivent avoir l'activité antivirale maximale dès le début du traitement afin de bloquer les faibles mutations qui peuvent avoir un impact énorme sur la résistance. Les stratégies d'induction - entretien sont probablement les meilleures pour protéger les nouveaux inhibiteurs de protéase contre le risque d'évolution des résistances croisées. Autrement dit, dans les thérapies de sauvetage, frapper fort, frapper tôt.

En conclusion, une dernière question : a-t-on besoin de tests de populations minoritaires ? On a vu que ce sont des outils d'un grand intérêt, mais qui ne sont probablement pas utilisables en routine, compte tenu de leur complexité. Ainsi, pour estimer un nouveau médicament dans le traitement d'un patient expérimenté, il faut :

- pour un médicament à faible barrière génétique, se souvenir de l'histoire thérapeutique de la personne,
- pour un médicament à forte barrière génétique, se souvenir que les petites mutations avec un grand impact sur la résistance peuvent émerger rapidement.



# **Focus sur la surinfection**

La co-infection est une contamination simultanée ou successive mais ayant lieu avant l'apparition d'anticorps ciblés contre la première infection.

Sur notre site sont également fournies des données en matière de surinfection par le VIH chez l'animal et chez l'homme au travers de quelques cas documentés [[www.actupparis.org/article1980.html](http://www.actupparis.org/article1980.html)]

Souche : ensemble d'organismes (cellules, bactéries, virus) ayant le même génotype. On peut aussi parler de lignée.

Son précédent test datait de mai 2003 était négatif.

## **La description récente de cas de surinfections a démontré qu'une deuxième infection par une souche différente du VIH-1 était possible bien après l'infection initiale et qu'elle pouvait accélérer la progression de la maladie. Il s'agit ici de faire le point des connaissances.**

La surcontamination est définie comme l'entrée d'un deuxième virus d'une souche différente de celui ayant causé l'infection. La surinfection est définie comme la ré-infection par une deuxième souche virale, longtemps après l'infection initiale\* et en l'absence de réaction efficace du système immunitaire.

Dans ce dossier, après avoir brièvement présenté la surinfection par un virus autre que le VIH-1, seront développés des informations sur les différents sous-types et virus recombinants actuellement responsables de l'épidémie dans les différentes parties du monde. Quelques données sur les virus recombinants permettront ensuite d'éclaircir certains passages du chapitre précédent. Les différentes implications de la surinfection ainsi qu'une conclusion générale complètent ce dossier\*.

## **Surinfection, mauvais plan...**

Même si la surinfection est un phénomène encore peu connu, plusieurs arguments permettent de supposer qu'il s'agit là d'un événement dont les conséquences peuvent se révéler dramatiques pour la personne atteinte. La surcontamination est toujours à l'origine d'une aggravation de la situation des malades notamment en terme de remontée de la charge virale et par contrecoup de la chute du taux de CD4. Deux autres arguments peuvent être présentés pour illustrer les risques associés à une surinfection : les conséquences de l'infection simultanée par deux souches\* distinctes du VIH-1 sur la santé, et la transmission de virus multirésistants dont certains peuvent être à l'origine d'une progression fulgurante de la maladie.

## **Un virus c'est pas sympa, deux virus...**

Une personne peut-être porteuse de deux souches distinctes du VIH-1 suite à une co-infection qui peut être simultanée ou intervenir à des moments successifs. Une analyse rétrospective datant de 2004 et portant sur des personnes atteintes d'une double infection par le VIH-1 qui appartenaient à la cohorte de Seattle et à celle des travailleuses du sexe d'Afrique du Sud, a montré que chez les 5 personnes étudiées la durée moyenne entre séroconversion et entrée dans le sida ou la mort était de 3 ans et demi. De plus, après séroconversion, le temps moyen pour que le taux de CD4 passe en dessous de 200 cellules/mm<sup>3</sup> est de 3 ans. Les auteurs de l'étude concluent qu'une double infection par le VIH accélère notablement la progression vers le sida.

## **Transmission de virus multirésistants...**

La transmission de virus résistants à plusieurs antirétroviraux, de la même classe ou à de classes différentes, est documentée dans la littérature médicale. En France, une étude de 2004 présente le cas d'une transmission à deux personnes d'un virus présentant un nombre de résistances important et qui, deux ans après l'infection, et en l'absence de traitement, est inchangé. De plus, aucune réversion vers une souche sauvage n'a été possible. D'un point de vue clinique ces deux personnes, pour lesquelles les options thérapeutiques actuelles sont très réduites, ont une charge virale relativement basse et un taux de CD4 élevé. Le New-yorkais dont le cas a défrayé la chronique en février dernier est quant à lui dans une situation beaucoup plus préoccupante. Cet homme âgé de 40 ans, diagnostiqué séropositif\* fin décembre 2004, avaient alors un bilan biologique sans appel : un taux de 80 CD4/mm<sup>3</sup> et une charge virale de 280 000 copies/mL. Mi-janvier 2005, sa situation générale et de nouveaux examens biologiques suggéraient qu'il était entré en phase sida. Interrogé sur son passé, il pense que sa contamination est intervenue au cours du mois d'octobre 2004, période au cours de laquelle il a eu des rapports sexuels non protégés avec différents partenaires. La progression extrêmement rapide de l'infection, il s'est écoulé moins de cinq mois entre la contamination et le passage au stade sida, dû à un virus résistant à tous les inhibiteurs de protéase et à la majorité des inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse est un fait nouveau particulièrement inquiétant. Même si ce cas isolé n'a pas été pour l'instant suivi par d'autres, même si chez une personne progressant rapidement vers le sida, il est difficile de faire la part entre le rôle joué par le virus et la réponse immunitaire, il n'en demeure pas moins vrai que ce cas doit susciter la plus grande vigilance.



# D'un virus à l'autre

## Surinfection par un virus, une banalité

Le phénomène de surinfection par deux souches d'un même virus est très banal. Ainsi, une personne en parfaite santé peut héberger en même temps plusieurs souches de différents virus : Epstein-Barr responsable de la mononucléose, cytomégalovirus, herpes simplex ou papilloma virus humain\*. Il faut également savoir qu'une personne ayant eu par le passé une infection par le virus de la rougeole ou des oreillons peut parfaitement être à nouveau contaminée par ces virus qui, cependant, ne resteront pas dans l'organisme : effectivement, le système immunitaire dispose de suffisamment de temps pour éliminer ces virus avant qu'ils ne se disséminent dans l'organisme et n'y provoquent une infection.

## Mais pas avec le VIH-1

Puisqu'une première infection virale ne prévient pas une nouvelle contamination et que la vaccination contre la plupart des virus n'empêche pas leur ré-entrée dans l'organisme, on ne voit pas pourquoi la situation à l'égard de la surinfection par le VIH-1 serait différente. La surinfection d'une personne déjà contaminée par une souche VIH-1 pourrait intervenir, avec pénétration rapide du virus dans les cellules, avant qu'une réponse immunitaire n'ait eu le temps de se mettre en place. Cependant ce même système immunitaire pourra prévenir la dissémination et les conséquences pathologiques de la deuxième infection comme il l'a fait pour la première. L'efficacité de ce processus immunitaire a été montrée au moyen de cultures cellulaires. Effectivement, si l'on inocule par une autre souche VIH-1 des globules blancs isolés d'une personne déjà porteuse de ce virus, on constate que la nouvelle souche virale infecte les cellules. On observe aussi l'absence de réplication de cette deuxième souche virale par le même mécanisme - la réponse cellulaire CD8+ anti-VIH - capable de contrôler la première infection.

## La grande famille du VIH-1

L'analyse du génome\* du VIH-1 a permis de montrer que la transmission de ce virus de l'animal, en l'occurrence le chimpanzé, à l'homme s'est produite il y a environ 70 ans une première fois en Afrique centrale, puis deux autres fois en Afrique de l'Ouest. Les virus transmis à l'homme se sont différenciés en trois groupes : M, O et N\*. Les groupes O et N se rencontrent pour l'essentiel en Afrique de l'Ouest alors que le groupe M est responsable de la pandémie par le VIH-1. Le groupe M s'est d'abord répandu en Afrique où il s'est différencié en 9 sous-types, désignés par les lettres A, B, C, D, F, G, H, K et J. L'apparition de ces différents sous-groupes est le fait des nombreuses «erreurs» commises par la transcriptase inverse lors de la fabrication - à partir de l'ARN viral - d'un ADN qui portera donc une information génétique légèrement différente. Une autre cause est le formidable renouvellement de la population virale observé chez un individu. Ce renouvellement est lui-même le fait d'une pression de sélection introduite par le système

Le papilloma virus humain est responsable de condylomes pouvant évoluer en cancers du col de l'utérus.

Génome : ensemble du support matériel de l'hérédité. Le génome d'une cellule est formé de tout l'ADN qu'elle contient.

M pour «main» qui, en anglais, signifie principal,  
O pour «outlier» qui, en anglais, veut dire aberrant,  
N pour neutre, non-M, non-O.

immunitaire et les multithérapies. Enfin, le fait que la réponse immunitaire produite par l'homme face à l'infection par le VIH-1 varie considérablement d'une population à l'autre constitue un facteur supplémentaire à l'apparition de nouveaux sous-types dans les différentes parties du monde. Outre les différents sous-types déjà mentionnés, le groupe M rassemble également une quinzaine de virus recombinants.

## Cartographie mondiale du VIH

La répartition inter-continentale des différents sous-types et virus recombinants (voir plus bas «en savoir plus») est la suivante : en Afrique centrale, outre les groupes O et N, sévissent 7 des 9 sous-types du groupe M et la quasi-totalité des 14 formes de recombinants circulants ; en revanche, en Afrique de l'Est, seuls 3 sous-types du groupe M interviennent et en Afrique de l'Ouest 2 sous-types du groupe M et une forme recombinante (CRF)\*. En Amérique du Nord, seul le sous-type B du groupe M est présent. On le retrouve en Amérique du Sud où une CRF est également présente. En Europe de l'Ouest, 4 sous-types du groupe sont responsables de l'épidémie, contre un sous-type et une CRF pour l'Europe de l'Est. En Asie, Chine, Inde et Asie du Sud Est Asiatique, les sous-types B et C ainsi que des CRF sont associés à l'épidémie par le VIH-1. En Australie, seul le sous-type B est présent. Cette carte mondiale du VIH permet de préciser que la dissémination du virus dans une zone géographique est le fait d'un événement fondateur, transmission homosexuelle, hétérosexuelle ou par échange de seringue, qui se traduit par la transmission rapide d'un seul sous-type ou CRF du VIH-1 à l'intérieur d'un groupe présentant un comportement à risque donné. Ainsi, alors que le sous-type B s'est répandu en Amérique du Nord, Europe de l'Ouest et Australie chez les homosexuels, dans ces mêmes parties du monde, c'est le sous-type A qui s'est propagé chez les usagerEs de drogues par voie intraveineuse. En Thaïlande, deux épidémies distinctes sont en cours. La première concerne les usagers de drogues par voie intraveineuse. Elle est le fait d'une souche recombinante, alors que la deuxième intéresse les hétérosexuels et implique le sous-type B. Cette découverte suggère que l'origine de l'épidémie dans ce pays est d'origine européenne, nord-américaine ou australienne pour le groupe des usagerEs de drogues par voie intraveineuse, alors que la source de contamination est d'origine centre-africaine pour l'épidémie hétérosexuelle.

## Impact de la diversité génétique du VIH-1

Les outils de diagnostic du VIH-1 ont été initialement mis au point en référence au sous-type B. Ainsi, concernant la détection des anticorps VIH-1, les tests ont dû être modifiés pour permettre la détection de tous les sous-types du groupe M. De même, les méthodes de détermination de la charge virale se sont améliorées et permettent le dosage des sous-types non B.

La plupart des essais cliniques visant à mettre au point les antirétroviraux ont eux aussi été réalisés dans les pays occidentaux où le sous-type B prédomine. On ne dispose donc que de données très limitées comparant l'efficacité des traitements chez les personnes contaminées par le VIH-1 sous-type B et non B. Cependant, des études semblent indiquer que, in vitro, le VIH-1 groupe O est naturellement résistant aux inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse. De même, in vitro, dans le groupe M certaines souches du sous groupe G sont moins sensibles aux inhibiteurs de la protéase. Enfin, signalons que le profil de mutations\* associé à une résistance aux antirétroviraux pourrait différer pour les virus B et non B.

### A retenir

Le VIH-1 est constitué de 3 groupes M, N et O. Le groupe M, qui rassemble une dizaine de sous-types et une quinzaine de virus recombinants, est responsable de la pandémie actuelle. Le déplacement des personnes intra et inter-continentale participent largement à la dissémination des sous-types et virus recombinant à travers le monde. L'existence d'un grand nombre de sous-types et virus recombinants a des implications sur la mise au point et l'efficacité des outils de diagnostic et de suivi thérapeutique.

CRF : circulation recombinant form ou forme recombinante circulante.

Mutation : changement partiel du matériel génétique. Toute modification dans une séquence d'ADN est une mutation. Dans le cas du VIH et plus généralement de tous les rétrovirus, la variabilité génétique est importante, car la copie d'un génome ARN n'est jamais fidèle. Certaines mutations n'ont aucun effet sur le virus, tandis que d'autres peuvent être létales. Certaines vont modifier sa sensibilité aux antirétroviraux : ce sont les mutations de résistance.

# Pour en savoir plus

## Recombinaison : reproduction sexuée sans sexe

Le VIH-1, comme tous les autres rétrovirus, est presque toujours diploïde, c'est à dire que chaque virion\* contient deux copies complètes du génome présentes sous forme de deux brins d'ARN. Après infection d'une cellule, la transcriptase inverse s'associe à l'un des brins d'ARN et retranscrit cet ARN génomique en ADN proviral. Au cours de ce processus, la transcriptase inverse transportant l'ADN proviral en cours de fabrication, peut quitter le brin d'ARN auquel elle est associée pour s'attacher à l'autre copie d'ARN. Ainsi on estime que, dans des cellules immunitaires en culture, la transcriptase inverse alterne au moins trois fois entre les deux ARN génomiques au cours d'un cycle de réplication. Si le virion responsable de l'infection transporte deux brins d'ARN distincts, alors le processus d'alternance de la transcriptase inverse d'un brin d'ARN à l'autre peut conduire à la production d'un ADN proviral dit recombinant. Un virion transportant deux ARN génomiques distincts est dit hétérozygote. Il peut être produit si une cellule est infectée simultanément par au minimum deux virus distincts. En fait, la recombinaison chez les rétrovirus peut être vue comme une forme de reproduction sexuée puisque les virions «fils» produits résultent d'une redistribution au hasard des génomes des deux virus «parents». Cependant, à la différence de la reproduction sexuée telle qu'elle existe chez les organismes supérieurs, il n'y a pas de sexes distincts chez les rétrovirus. Plus important, chez les rétrovirus, la recombinaison de gènes parents nécessite l'infection multiple d'une même cellule, condition a priori difficile à réunir dans l'organisme humain. Par ailleurs, il faut savoir que la recombinaison n'est pas forcément bénéfique pour le virus. Ainsi deux virus particulièrement agressifs pour l'organisme peuvent conduire par recombinaison à un virus beaucoup plus inoffensif, mais bien sur le contraire est tout aussi vrai. Enfin, et ce n'est pas le moindre des problèmes, il est tout à fait raisonnable d'imaginer que la recombinaison intervenant entre deux virus porteurs chacun d'une résistance à un antirétroviral différent produise un virus recombinant multirésistant. Autrement dit, théoriquement, la recombinaison chez le VIH-1 peut être perçue comme un facteur favorisant l'apparition de virus multirésistants aux antirétroviraux.

Une chose est sûre, le nombre de formes recombinantes issu du groupe M ne cesse de croître et cela constitue la meilleure preuve de l'existence de la surinfection. Au total, la présence d'une quinzaine de virus recombinants, noté CRF01 à CRF15 de l'anglais circulating recombinant form, sévissant actuellement dans les différentes régions du monde, contribue largement à étendre l'hétérogénéité globale du génome du VIH-1. De plus, ces formes recombinantes très répandues en Chine, Asie du Sud-Est et dans une moindre mesure en Afrique et en Russie, risquent dans un futur proche de provoquer l'émergence dans ces régions du monde de nouveaux virus recombinants. Si l'on prend en compte le fait que 10 % des virus VIH-1, actuellement responsable de la pandémie à l'échelle de la planète, sont des recombinants et que les régions où la fréquence des recombinants est élevée vont d'ici peu devenir le lieu de nouvelles épidémies, les efforts d'identification géographique des différents recombinants en vue de la mise au point d'un vaccin risquent de devenir une mission impossible.

### A retenir

Il existe une quinzaine de virus recombinants qui peuvent être envisagés comme la «progéniture» issue d'une forme de reproduction sexuée qui intervient entre deux virus «parents» dont le génome diffère\*. Ces virus recombinants sont une preuve indiscutable de la surinfection. Leur répartition géographique dans le monde est très inégale. Peu présent, tout au moins pour l'instant, en Europe occidentale, en Amérique du Nord et en Australie, ils sont en revanche largement représentés en Afrique, en Russie et dans certaines parties de l'Asie. Bien sûr, leur apparition est indissociable du phénomène de surinfection, mais surtout, il ne faut pas oublier que la recombinaison peut conduire à l'émergence de virus multirésistants.

Virion : particule virale complète au moment de son émission par la rupture de la membrane de la cellule infectée.

par exemple parce qu'ils appartiennent à deux sous-types distincts



# entre doutes et certitudes

## Ce qui est certain

Les études réalisées chez l'animal, la démonstration de cas avérés chez l'homme et l'existence d'une quinzaine de formes circulantes recombinantes sont autant d'arguments prouvant la réalité de la surinfection par le VIH-1 chez l'homme. Ce phénomène, récemment établi, met à mal l'idée qu'une réponse immunitaire spécifique induite par une infection primaire constitue une protection contre la surinfection ultérieure par une autre souche du VIH-1. Cependant, il n'est pour l'instant pas possible de déterminer la fréquence à laquelle intervient la surinfection. Les premiers cas de surinfection par le VIH-1 concernant des usagers de drogue par voie intraveineuse, il était raisonnable de penser que l'inoculation intraveineuse directe, en contournant la barrière que constitue la réponse immunitaire associée aux muqueuses, était la seule façon pour le virus de passer outre la réponse immunitaire effective de l'organisme. Cependant, la description de cas de surinfection faisant suite à une exposition sexuelle démontre que ce n'est malheureusement pas le cas. Une réponse immunitaire spécifique contre le virus, même lorsqu'elle est suffisamment puissante pour contrôler la réplication du virus responsable de l'infection initiale, n'exerce pas d'action croisée capable d'empêcher la surinfection par une deuxième souche virale. La surinfection peut donc avoir lieu au cours d'un rapport sexuel non protégé. Enfin tous les cas décrits de surinfection sont associés à une évolution délétère de l'état de santé des malades concernés.

## Questionnement

Bien que des cas attestent que la réponse immunitaire primaire ne parvienne parfois pas à empêcher la surinfection par un second virus, on est incapable de dire à quelle fréquence peut survenir une surinfection. S'agit-il de cas anecdotiques, reflets de la malchance de quelques personnes, ou au contraire est-ce le sommet de l'iceberg ? La réponse immunitaire spécifique du VIH-1 protège-t-elle la majorité des personnes déjà infectées par le VIH-1 ou bien l'activation générale du système immunitaire en réponse à l'infection chronique par le VIH-1 offre-t-elle autant de cibles supplémentaires facilitant la surinfection ? Obtenir des réponses à ces questions est urgent, et cela ne pourra se faire qu'en mettant en place des études prospectives de grande ampleur comparant l'incidence de l'infection primaire à celle de la surinfection.

## Vaccin prophylactique et espoir

Echafauder des conclusions quant à la mise au point d'un vaccin prophylactique à destination des personnes séronégatives en se fondant sur l'absence de protection croisée observée chez quelques personnes infectées par le VIH-1 n'est pas très réaliste. Le VIH-1 infecte et détruit de préférence les CD4, portant ainsi atteinte à une arme fondamentale de la réponse immunitaire spécifique de l'hôte. De plus,

Vaccination : méthode de prévention d'infections bactériennes, virales ou parasitaires, ayant pour but de provoquer une immunité active, par l'introduction dans l'organisme de préparations antigéniques appelées vaccins. Par contre l'emploi d'une technique analogue chez une personne déjà infectée s'appelle immunothérapie active spécifique ; c'est la vaccination thérapeutique.

alors que chez une personne séropositive, la capacité des CD8 spécifiques du VIH-1 semble fortement diminuée, cette même réponse immunitaire pourrait être suffisante chez une personne séronégative pour prévenir l'infection.

## Vaccin prophylactique et désespoir

Cependant, une des caractéristiques du VIH-1 qui force l'étonnement est sa diversité génétique en continuelle progression. Rien qu'à l'intérieur du groupe M, le groupe VIH-1 principalement responsable de l'épidémie de sida, sévissent une multitude de sous-types et virus recombinants. Bien que de nombreuses études décrivent une reconnaissance croisée de différents sous-types ou recombinants par les cellules T spécifiques et anticorps du virus, on ne sait finalement rien de l'aptitude de cette réponse immunitaire croisée à prévenir la surinfection. Lorsqu'on sait que la diversité génétique globale du VIH-1 excède largement celle du virus influenza, responsable de la grippe et dont la protection nécessite la mise au point annuelle d'un vaccin, on a peu de peine à comprendre que le développement d'un vaccin contre le VIH-1 capable de prévenir l'infection contre une telle multitude de souches ne sera pas chose facile. On imagine aussi que la vaccination dans des régions du monde où sévissent plusieurs sous-types et CRF du VIH-1 nécessitera probablement la mise au point de plusieurs vaccins spécifiques de chacun de ces sous-types et CRF.

## Responsabilité pour soi-même

Parce qu'il est démontré qu'héberger deux virus entraîne une progression beaucoup plus rapide de l'infection par le VIH, parce qu'il est prouvé que la transmission de virus multirésistants aux antirétroviraux existe, parce que l'on sait, depuis le cas de New York, qu'un virus multirésistant peut être particulièrement agressif et conduire au sida en quelques mois, même si aujourd'hui la surinfection n'a été décrite que chez un petit nombre de personnes qui n'était pas sous traitement au moment de la surcontamination, chacun doit être convaincu qu'il est indispensable de suivre les recommandations de prévention que l'on soit séronégatif ou vivant avec le VIH. Et cela concerne autant une co-infection au VIH-1, au VIH-2, aux différentes hépatites.

## Responsabilité pour les autres

Ce qui est peut-être le plus frappant avec la surinfection, c'est qu'elle permet à ce virus d'accroître encore un peu plus vite sa diversité génétique pour produire des virus toujours plus variés, toujours plus agressifs et toujours plus résistants aux traitements. Ne pas se protéger, se surinfecter, c'est aussi rendre plus difficile la mise au point d'un vaccin, c'est aussi contribuer à l'apparition de virus de plus en plus résistants aux traitements, c'est contribuer à ce que la pandémie se porte un peu mieux chaque jour. Rappelons que la dimension collective d'une pandémie est aussi la résultante de nos comportements individuels.

### A retenir

Les cas de surinfection chez l'homme ne sont documentés que depuis quelques années. L'impossibilité supposée d'une surinfection par le VIH-1 pouvait laisser espérer la mise au point d'un vaccin permettant de prévenir l'infection par un grand nombre de souches de ce virus. Aujourd'hui, on ne sait pas vraiment ce qu'est une réponse immunitaire efficace, malgré les progrès réalisés dans ce domaine. Par conséquent, en attendant les résultats d'essais cliniques vaccinaux, étudier la réinfection par le VIH-1 permet de juger de la capacité de l'organisme à prévenir l'infection au moyen de la réponse immunitaire. Même si ces cas individuels ne permettent pas de prédire la probabilité de surinfection en cas d'exposition à une autre souche du VIH-1, ils ont des implications directes dans la mise au point d'un vaccin prophylactique capable d'offrir une protection croisée pour le plus grand nombre de souches virales. La possibilité d'une surinfection par une autre souche du VIH-1, notamment par une souche résistante aux traitements antirétroviraux, a aussi et surtout des implications en terme de santé publique.

Vaccins : préparations permettant la prévention d'infections microbiennes, virales ou parasitaires. Elles sont réalisées à partir de germes à virulence atténuée (vaccins vivants), de germes inactivés (vaccins tués) ou de fractions antigéniques. Dans le cas du VIH, on utilise des peptides de synthèse, mimant les protéines du virus, qui sont donc totalement inoffensives pour l'organisme humain. Dans certaines préparations on associe ces peptides à des groupements lipidiques qui en augmentent le pouvoir immunogène, ce sont des lipopeptides. On utilise actuellement dans les essais menés par l'ANRS un vaccin appelé ALVAC-HIV (vCP1433) construit à partir d'un virus inoffensif du canari, le virus canarypox. Une partie des gènes du VIH a été incorporée dans le code génétique du virus qui les transportera jusqu'aux cellules de l'organisme et activera l'immunité de la personne à vacciner. Un vaccin préventif doit permettre à terme d'acquérir une défense contre un agent pathogène en suscitant une immunité active contre celui-ci en produisant des anticorps protecteurs. Aujourd'hui en 2001, la possibilité de disposer d'un vaccin contre le VIH, mobilise les pouvoirs publics et certains grands laboratoires. Malgré ces efforts indispensables, l'aboutissement de cette recherche reste totalement incertain.

# Rappel à l'ordre de l'Ordre

**En quelques semaines, nous avons été contactés par deux personnes, victimes de discrimination de la part de dentistes parisiens. A chaque fois, le même scénario, rien à signaler avant l'annonce de la séropositivité, rejet ensuite.**

Ce ne sont pas des cas isolés. Il suffit de lire le courrier ci-dessous, rédigé et envoyé par le conseil de l'Ordre. Qu'il puisse servir en cas de refus de soins.

« L'intolérable refus de soins à des patients VIH. L'état de santé d'un patient, pas plus que sa couverture sociale, ne doivent constituer un motif de refus de soins.

Le conseil national de l'Ordre a -de manière répétitive et documentée- régulièrement rappelé à la profession quels étaient ses devoirs en matière de prise en charge thérapeutique de certaines catégories de patients et en particulier de ceux atteints du Vih ou des hépatites virales. Or, il s'avère que ces malades font, trop souvent encore, l'objet d'une discrimination qui se caractérise par un refus de soins. Un tel comportement\* porte un préjudice intolérable à la santé et à l'image de soi des personnes qui en sont victimes.

Alerté par des représentants d'associations de patients, le conseil national de l'Ordre a été très sincèrement choqué par la persistance de tels comportements, d'autant plus que certains de ces patients se voient refuser des soins non seulement de par l'origine de leur pathologie, mais également en tant que bénéficiaire de la CMU.

Si le refus de soins est possible, il ne peut être accepté que dans le cadre des exceptions prévues par le droit. En aucun cas, il ne peut être justifié par l'état de santé du patient. Bien au contraire, le respect des devoirs d'humanité qui s'impose à tout chirurgien-dentiste doit s'appliquer avec d'autant plus de force que les patients souffrent de pathologies graves et invalidantes.

Il ne peut être justifié\* que si le praticien se trouve en présence d'un contexte clinique qui dépasse celui de sa compétence. Mais ce praticien se devra, alors, de veiller à ce que le patient puisse être soigné chez un confrère ou dans un service hospitalier adapté. Le conseil national de l'Ordre rappelle à ce sujet qu'il existe des services d'odontologie hospitaliers dans lesquels exercent des confrères dont la compétence est certaine, et qui pourront soigner ces patients dans les meilleures conditions. Toute attitude contraire est passible de sanctions pénales et disciplinaires. Et en particulier, le fait de refuser de prendre en charge ces patients, au prétexte qu'ils peuvent présenter un danger pour les autres patients ou pour l'équipe soignante, ne peut pas être retenu pour justifier un refus de soins.

L'application des précautions\* universelles en matière d'hygiène et d'asepsie représente un bouclier efficace contre le risque de transmission virale. Les représentants d'associations de patients que le conseil national de l'Ordre a rencontrés ont fait preuve d'une confiance certaine envers notre profession et le conseil national de l'Ordre les en remercie. Mais il est certain que leur bienveillance a ses limites ; le conseil national de l'Ordre tout comme la profession doivent comprendre qu'il est de leur devoir et de leur droit d'entreprendre des actions primitives à l'encontre des comportements déviants.»

Robert Regard

Vice-président du conseil national de l'Ordre,  
Président de la commission de la vigilance et des thérapeutiques.

C'est contraire à la loi et à l'éthique de notre profession

Dans le cadre des exemples objets de cet article

Précautions que tout praticien doit connaître

# Brièvement

## Prise en charge sexiste

En début d'année, sortait les résultats d'une étude menée par Cheryl Brown Travis\* s'intéressant au traitement médical des problèmes cardiaques pour les femmes et les hommes. Les résultats sont affligeants : à profil médical équivalent, les hommes ont deux fois plus de chances que les femmes de bénéficier d'un pontage coronarien (mise en place d'un greffon, d'un tube ou d'un ressort pour rétablir la vascularisation d'une artère bouchée). Cette étude rétrospective a porté sur les données de 1988 et de 1998, c'est-à-dire représentant 280 000 pontages sur 10 millions d'hospitalisations. En 1988, 12 % des femmes dont le profil pathologique relevait d'une indication de pontage (infarctus du myocarde, angine de poitrine handicapante, etc.) en ont bénéficié, contre 24 % pour les hommes dans le même cas ; soit un risque de ne pas être opérée malgré les indications, 2,26 fois plus important que pour un homme. En 1998, les proportions étaient de 20 % pour les femmes et de 33 % chez les hommes ; soit un risque de ne pas être opérée malgré les indications, 1,96 fois plus important que pour un homme.

Dans la pathologie à VIH, nous connaissons ce décalage et ce manque de prise en compte de la spécificité féminine, notamment dans la recherche. Le diagnostic du problème coronaire est correctement posé. Il n'y a pas d'opposition à une intervention chirurgicale liée à d'autres pathologies ; les femmes concernées ne sont ni plus âgées ni plus fragiles et elles ne présentent pas une mortalité supérieure après l'intervention. Les arguments traditionnellement employés pour justifier ces différences de traitement ne tiennent donc pas. Cette étude explique ces inégalités par «*un biais pernicieux lié au genre*». Ces femmes peuvent prétendre, de la même façon que les hommes, bénéficier d'un pontage et pourtant ce n'est pas le cas systématiquement. Ces différences d'attitude non justifiées ont une traduction concrète en termes de vies sauvées.

## Testostérone

On sait peu de choses sur les interactions du VIH avec les hormones. Améliorer ce domaine de connaissance fait partie de nos revendications, notamment sur la question des femmes. Une étude américaine portant sur la testostérone nous apporte quelques éclaircissements sur la question des femmes bien utiles, puisque, jusqu'à présent, la majeure partie des recherches en matière de remplacement de la testostérone dans l'infection à VIH a été menée auprès d'hommes. Aujourd'hui, malgré les traitements, certainEs sont touchéEs par une perte de poids et une fonte musculaire importante. On sait que l'infection à VIH augmente le besoin de nutriments, qu'il porte atteinte aux intestins et que les ulcères, les lésions ou les infections au niveau de la bouche, de la gorge et de l'estomac rendent douloureuse l'ingestion de nourriture. On sait aussi qu'une perte importante de poids peut atténuer la production hormonale, que le VIH peut porter atteinte aux testicules et, par conséquent, réduire leur débit en testostérone, enfin que certains médicaments (antifongiques, antiparasitaires, stimulant de l'appétit) et certaines drogues ou narcotiques peuvent réduire la production de testostérone. Or la baisse du taux de testostérone induit un affaiblissement des muscles, une difficulté de leur accroissement, une fragilisation osseuse, une baisse de l'énergie et de la libido.

Une équipe de chercheurSEs américainEs\* a voulu approfondir les données concernant la chute de la testostérone pré-cachexique, mais en s'intéressant aux femmes. 52 femmes vivant avec le VIH, non ménopausées, et ayant subi une perte de leur poids involontaire supérieure à 5 % dans les six mois précédents ont été réparties en 2 groupes. Toutes présentaient un taux inférieur à la normale. La supplémentation en testostérone de 300 microgrammes/jour (par patch) en testostérone n'a pas apporté de modifications significatives dans leur morphologie corporelle, par contre, les femmes ayant reçu de la testostérone ont connu une faible diminution (près de 24 %) du taux de HDL cholestérol (bon cholestérol). Pour des femmes souffrant de cachexie liée au VIH, il faudra donc prévoir de nouvelles études avec un dosage de testostérone plus important.

Cette chercheuse travaille à l'université du Tennessee. Son étude a été publiée dans la revue *Psychology of Women Quarterly*, trimestriel scientifique et féministe.

Il s'agit de chercheurSEs de l'université de la Californie à Los Angeles.

## New fill® : quelques questions

Le TRT-5 vient de lancer un questionnaire sur le New Fill® afin de vérifier les conditions d'accès au produit et aux soins dans le cadre de la prise en charge par la Sécurité sociale. Les personnes ayant eu recours à ce produit récemment (depuis mars 2005 uniquement\*) peuvent ainsi faire part de leur expérience en remplissant ce questionnaire anonyme.

Le TRT-5 travaille sur le dossier New Fill® depuis maintenant plusieurs années dans le but de permettre aux personnes souffrant de lipoatrophies faciales d'accéder à ce produit dans de bonnes conditions. En effet, la correction des effets indésirables des antirétroviraux doit faire partie intégrante de la prise en charge médicale de toute personne vivant avec le VIH. Nous voulons donc que les malades, quel que soit leur niveau de revenus, puissent bénéficier de soins de comblement des « joues creuses » de qualité, pratiqués par des médecins expérimentés, avec des délais d'attente raisonnables. Le TRT-5 s'est particulièrement mobilisé pour la prise en charge du New Fill® par la Sécurité sociale, car l'usage de ce produit chez les personnes vivant avec le VIH avait été étudié dans le cadre de plusieurs essais cliniques.

Récemment, début 2005, après de multiples réunions, les associations du TRT-5 ont obtenu le remboursement de l'acte d'injection du New Fill® à hauteur de 60 € par séance, à raison de 5 séances par cure, renouvelable en cas d'efficacité significative, mais insuffisante 2 mois après la fin de la première cure, et le remboursement du produit à hauteur de 295 € le kit de 2 flacons correspondant à une séance.

Dans le même temps, le laboratoire commercialisant ce produit, Sanofi-Aventis, s'est engagé à proposer des formations aux médecins souhaitant acquérir la pratique d'injection du New Fill®, afin d'améliorer l'offre de soins sur tout le territoire. Malgré ces avancées, nous savons que nous devons rester vigilants, car tous les problèmes d'accès au New Fill® ne seront certainement pas réglés par la seule mise en place de ces mesures. Plusieurs inquiétudes demeurent.

- Y a-t-il suffisamment de médecins pratiquant des injections de New Fill® ? En ville ? A l'hôpital ?

- Les délais d'attente pour l'obtention d'un rendez-vous sont-ils corrects ?

- Les soins prodigués sont-ils de qualité et respectueux de la confidentialité ?

- Comment sont facturées les séances d'injection ? Les personnes paient-elles plus que les 60 € remboursés par la Sécurité sociale ? Si oui, combien ?

- A quel(s) prix les pharmaciens d'officine vendent-ils le kit de New Fill® ?

- Plus généralement, y a-t-il adéquation entre les conditions de remboursement et les besoins des malades ?

Les informations recueillies nous aideront à argumenter d'éventuelles nécessités d'amélioration du dispositif auprès des autorités.

## Papillomavirus et VIH

Depuis quelques années les chercheurs et cliniciens constatent une recrudescence de lésions dues au papillomavirus\* dans la bouche des personnes vivant avec le VIH. Ce virus est responsable de verrues et de lésions pouvant siéger sur le col de l'utérus, l'anus, le pénis, la vulve, mais aussi dans la gorge et la bouche (notamment à cause de sa transmission par voie sexuelle) ; les lésions ainsi installées peuvent dégénérer en tumeurs. L'importance d'un suivi attentif est essentiel car le traitement s'avère long et souvent peu efficace. Malgré une mise sous multithérapie anti-VIH et un rétablissement immunitaire, les lésions buccales dues au VPH ont tendance à être plus fréquentes et nombreuses avec un risque de récurrence élevé. Jusqu'à présent, pour lutter contre ce virus, l'efficacité des méthodes était fort variable. De l'utilisation de traitements antiviraux aux injections répétées d'interféron-alpha, des techniques de congélation aux brûlures au laser, toutes ces techniques n'ont pas fait preuve de réussite satisfaisante. Cependant des chercheurs allemands viennent de publier les résultats prometteurs d'une étude utilisant le cidofovir (Vistide®)\*. Ce traitement ayant déjà fait ses preuves contre les lésions anogénitales causées par le VPH, il a été testé auprès de personnes vivant avec le VIH et souffrant de lésions buccales dues au VPH. Le cidofovir a été dilué pour obtenir une solution à 1 et à 3 %. La solution à 3 % a pu s'avérer irritante, pour certain, elle a été remplacée efficacement par celle à 1 %.

C'est-à-dire hors programme compassionnel, ce questionnaire ne s'adresse donc pas aux personnes ayant bénéficié gratuitement du produit dans le cadre d'un essai clinique ou d'un accès compassionnel.

Le TRT-5 est composé de Act Up-Paris, Actions Traitements, Aides, Sida Info Service, Nova Dona, Dessine-moi un mouton, Sol en Si, Tour Essor  
14, rue Scandicci  
93508 Pantin Cedex  
Web : [www.trt-5.org](http://www.trt-5.org)  
Mail : [coordination@trt-5.org](mailto:coordination@trt-5.org)

Papilloma virus (VPH pour virus du papillome humain) fait partie de la famille de virus à ADN.

Cidofovir : antiviral, analogue nucléosidique actif contre le CMV, en particulier dans les rétinites. Il est prescrit par voie intraveineuse. Il est commercialisé sous le nom de Vistide®.

Même si l'étude porte sur très peu de personnes les résultats sont très encourageants, puisque 1 à 2 ans après cette prise en charge, les verrues ont totalement disparu, sans récurrence. Nous avons besoin maintenant de recherches plus larges pour confirmer cette piste intéressante.

## Sac d'os

Nous sommes en colère. Nous venons d'apprendre que l'ex-ANAES\* n'a pas retenu l'infection à VIH comme indication de l'ostéodensitométrie (acte remboursé par la Sécurité sociale), en raison de l'insuffisance de données, notamment absence de preuves scientifiques mettant en évidence des facteurs de risque spécifiques aux personnes vivant avec le VIH et/ou un intérêt de l'instauration d'un traitement contre l'ostéoporose chez les personnes vivant avec le VIH. Pourtant, lors de nos rendez-vous avec les ministres de la santé successifs sur cette question du remboursement, nous avons suffisamment insisté sur son importance. Il suffit de suivre les conférences internationales des dernières années pour se rendre compte de l'importance grandissante des questions d'ostéoporose et d'ostéonécrose pour les personnes vivant avec le VIH. Les recommandations françaises du groupe d'experts indiquent l'intérêt de pratiquer un dépistage par ostéodensitométrie pour les personnes ayant plusieurs facteurs de risque. Ces facteurs sont vite réunis aujourd'hui pour certainEs. Ainsi pour une personne co-infectée VIH-VHC, sous traitement VIH (ténofovir + lamivudine) et sous traitement VHC (interféron), les problèmes se superposent : le ténofovir occasionne une fragilité osseuse (reconnue dans le RCP de la molécule) et l'interféron provoque une baisse du taux de testostérone. Du coup, la testostérone nécessaire à la régénération osseuse n'est plus fournie ; la conséquence en est une fragilisation osseuse et une décalcification. C'est ce qui arrive à l'un des membres de la commission Traitements&Recherche d'Act Up (diagnostic vérifié à l'occasion de ses différentes biopsies). Faudra-t-il attendre que nous nous cassions en petites morceaux pour espérer voir passer cet examen coûteux au registre du remboursement de la Sécurité sociale ? A faire des économies sur les moyens de prévention, on augmente les coûts de prise en charge de ces complications, belle logique de santé publique !

## Tipranavir, l'ATU de cohorte

Nous avons suivi avec attention le laborieux développement de cette molécule, un inhibiteur de la protéase (non peptidique) du VIH, le tipranavir. Finalement le laboratoire Boehringer Ingelheim a obtenu de l'Afssaps l'accord pour l'ATU de cohorte concernant le tipranavir et ceci pour une mise à disposition en juin 2005.

Les indications de l'ATU sont : être âgé de plus de 18 ans, en échec virologique (sans critère de charge virale indiqué), avoir une résistance ou intolérance aux autres inhibiteurs de protéase, avoir été traité par une molécule des trois classes. Le génotype (ceci à partir des critères et des résultats des essais RESIST- et RESIST-2 à 24 semaines) doit avoir au moins une des mutations primaires 30N, 461/L, 48V, 50V, 82A/F/L/T, 84V, 90M et ne pas avoir plus de 2 mutations de la protéase sur les codons 33, 82, 84, 90. Il n'y a pas de restriction en ce qui concerne les CD4.

Le laboratoire mettra en place un numéro azur\* pour les renseignements sur l'ATU et le tipranavir. En effet cette antiprotéase est à utiliser avec précaution en raison des interactions inévitables avec tous les autres traitements (exemple : la méthadone). Son association avec une autre IP est difficile. Le centre de pharmacovigilance de Montpellier sera le Centre régional de pharmaco-vigilance (CRPV) rapporteur, et fournira un rapport d'évaluation tous les 3 mois.

**Important :** l'ATU nominative sera maintenue pour les personnes ne répondant pas aux critères de l'ATU de cohorte après examen du dossier (surtout pour les enfants) et l'essai compassionnel continuera à inclure des adolescentEs entre 13 et 18 ans. Nous suivrons la mise en place de cette ATU jusqu'à l'octroi de l'AMM, dans un an environ.

L'Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé a été intégrée à la Haute Autorité de santé depuis le

En attendant la mise en place de ce numéro vous pouvez joindre le service de renseignement médical de Boehringer Ingelheim au 03 26 50 45 33.

**NUCLEOSIDES**

Traitements	Effets indésirables les plus fréquents	Associations contre-indiquées	Recommandations et commentaires
<b>INHIBITEUR NUCLEOSIDIQUE DE LA TRANSCRIPTASE INVERSE</b>			
<b>COMBIVIR®</b> GSK (zidovudine+lamivudine) 1 comprimé, 2 fois/jour	• Lipoatrophie • Nausées importantes au début, qui disparaît progressivement • Acidose lactique : devant être traitée d'urgence ; symptômes : essoufflement, fatigue importante et inexpliquée, douleurs musculaires, crampes, nausées, vomissements.	stavudine, ribavirine, zalcitabine, emtricitabine.	- Suivi hématologique régulier. - La lamivudine agit aussi contre le VHB, en tenir compte en cas de co-infection, aussi bien à l'initiation qu'à l'arrêt du traitement.
<b>EMTRIVA®</b> Gilead (FTC/emtricitabine) 1 gélule/jour	• Maux de tête, vertiges • Fatigue • Troubles digestifs • Insomnies, cauchemars • Baisse des globules rouges • risque d'acidose lactique • Hyperglycémie • Neutropénie • Hypertriglycéridémie • Possibilité d'éruption cutanée • coloration de la paume des mains.	lamivudine, zalcitabine.	- Surveillance de la fonction rénale. - L'emtricitabine agit aussi contre le VHB, en tenir compte en cas de co-infection, aussi bien à l'initiation qu'à l'arrêt du traitement.
<b>EPIVIR®</b> GSK (3TC/lamivudine) 1 comprimé/jour	• Troubles digestifs • Maux de tête • Fatigue.	zalcitabine, emtricitabine.	- La lamivudine agit aussi contre le VHB, en tenir compte en cas de co-infection, aussi bien à l'initiation qu'à l'arrêt du traitement.
<b>HIVID®</b> Roche (ddC/zalcitabine) 1 comprimé, 3 fois/jour	• Troubles digestifs • Aphtes • Neuropathies périphériques • Anémie • Neutropénie • Thrombopénie (baisse des plaquettes) • Eruption cutanée sévère.	lamivudine, didanosine, stavudine.	- Vigilance en cas d'apparition de neuropathies périphériques. - Risque de pancréatite, surtout en cas de consommation d'alcool.
<b>RETROVIR®</b> GSK (AZT/zidovudine) 1 comprimé, 2 fois/jour	• Anémie (baisse des globules rouges) • Leucopénie et neutropénie (baisse des globules blancs dont neutrophiles) • Maux de tête • Fatigue • Suivi des nouveaux-nés pour cytopathies mitochondriale si la mère a reçu AZT+3TC	stavudine, ribavirine.	- Suivi sanguin pour surveiller l'apparition éventuelle d'anémie ou de neutropénie.
<b>TRIZIVIR®</b> GSK (AZT + 3TC + abacavir) 1 comprimé, 2 fois/jour	• Allergie grave : hypersensibilité à l'abacavir (lire Ziagen®) pouvant entraîner l'arrêt du traitement • Effets indésirables de zidovudine (lire Rétrovir®), de lamivudine (lire Epivir®) et d'abacavir (lire Ziagen®).	stavudine, alcool, emtricitabine, ribavirine, zalcitabine, ne pas débiter le traitement en même temps que névirapine (lire Ziagen®).	- Voir Ziagen®. - La lamivudine agit aussi contre le VHB, en tenir compte en cas de co-infection, aussi bien à l'initiation qu'à l'arrêt du traitement.
<b>VIDEX®</b> BMS (ddl/didanosine) 1 gélule/jour	• Troubles digestifs • Troubles hépatiques et risques de pancréatite aiguë en association avec d4T (arrêt immédiat) • Neuropathies périphériques (fourmillements et diminution de la sensibilité au niveau des pieds et des mains).	ganciclovir, stavudine, zalcitabine.	- Vigilance sur l'apparition de neuropathies périphériques. - Prendre à jeun strict, et à distance des autres médicaments. - Risque de pancréatite, surtout en cas de consommation d'alcool.
<b>ZERIT®</b> BMS (d4T/stavudine) 1 gélule, 2 fois/jour	• Toxicité hépatique et pancréatique • Neuropathies périphériques • Troubles métaboliques : diabète, lipodystrophie, etc.	didanosine, zidovudine, zalcitabine, doxorubicine.	- Vigilance sur l'apparition de neuropathies périphériques. - Risque de pancréatite, surtout en cas de consommation d'alcool. - Risque majoré de lipodystrophie.
<b>ZIAGEN®</b> GSK (abacavir) 1 comprimé, 2 fois/jour	• Fatigue • Troubles digestifs • Risque d'allergie grave surtout les 1 <sup>ers</sup> mois ; symptômes : rougeurs cutanées, démangeaisons, fièvre, nausées, vomissements, diarrhées, fatigue, courbatures, malaise général, maux de gorge, toux, sensation d'essoufflement • Risque d'acidose lactique devant être traité d'urgence (lire Combivir®).	Alcool (éthanol), ne pas débiter le traitement en même temps que névirapine.	- Non recommandé chez la femme enceinte, et en cas d'insuffisance hépatique. - En cas d'hypersensibilité même sans éruption cutanée: contacter le médecin ou les urgences avec l'avertissement fourni dans la boîte. - En cas d'arrêt du traitement, pour hypersensibilité, ne jamais reprendre l'abacavir ; risque mortel.

**NON NUCLEOSIDES**

<b>INHIBITEUR NON NUCLEOSIDIQUE DE LA TRANSCRIPTASE INVERSE</b>			
<b>RESCRIPTOR</b> Agouron (delavirdine) 2 comprimés, 3 fois/jour	• Risque d'allergie : éruption cutanée sévère (rash) • Troubles digestifs en début de traitement.	rifampicine, rifabutine, astémizol, cisapride, dihydro-érgotamine, ergotamine, terféndine, carbamazépine, phénytoïne, phénobarbital.	- Surveiller l'apparition d'éruption cutanée sévère (rash). - Surveillance régulière des fonctions hépatiques et rénales par bilans sanguins).
<b>SUSTIVA®</b> BMS (efavirenz) 1 comprimé/jour	• Sensations d'ébriété, vertiges, cauchemars, hallucinations • Hypercholestérolémie • Troubles du comportement et de l'humeur • Eruption cutanée parfois sévère (rash).	saquinavir, astémizol, cisapride, midazolam, terféndine, triazolam, éthynil-oestradiol, ritonavir, névirapine.	- A prendre au coucher. - En cas de troubles psychiques, en parler à son médecin. - Surveillance de la fonction hépatique. - Contre indiqué durant la grossesse.
<b>VIRAMUNE®</b> Boehringer (névirapine) 1 comprimé/jour sur 14 jours ; puis 2/jour	• Risque d'allergie : fièvre, éruption cutanée sévère (rash) • Atteintes hépatiques graves.	saquinavir, ketoconazole, éthynil-oestradiol, rifampicine, efavirenz, ne pas débiter le traitement en même temps que l'abacavir.	- Contre indiqué en cas d'insuffisance hépatique sévère, d'où surveillance attentive. - Risques d'allergie à Viramune® pouvant atteindre la peau et le foie. - L'initiation doit être progressive et nécessite une surveillance accrue, surtout en cas de co-infection.

Traitements	Effets indésirables les plus fréquents	Associations contre-indiquées	Recommandations et commentaires
<b>INHIBITEUR DE LA PROTÉASE</b>			
<b>AGENERASE®</b> GSK (amprénavir) 8 capsules, 2 fois/jour	• Eruptions cutanées en début de traitement • Troubles digestifs • Troubles neurologiques : paralysie autour de la bouche • Lipodystrophie • Hypertriglycéridémie • Hyperglycémie • Hypercholestérolémie.	terfénadine, astémizole, dérivés de l'ergot de seigle, cisapride, pimozide, triazolam, diazépam, flurazépam, midazolam, rifampicine, millepertuis.	Surveiller les fonctions hépatiques et rénales ainsi que glycémie et lipides sanguins. - Association avec ritonavir préférable pour augmenter l'efficacité.
<b>CRIVAN®</b> MSD (indinavir) 2 gélules, 3 fois/jour	• Calculs rénaux • Troubles digestifs • Sensations anormales autour de la bouche • Sécheresse cutanée • Perte de cheveux • Hypertriglycéridémie • Hypercholestérolémie • Hyperglycémie • Lipodystrophie • Ongles incarnés.	rifampicine, astémizole, millepertuis, cisapride, dérivés de l'ergot de seigle, terfénadine, ethinyloestradiol.	- A prendre à jeun avec de l'eau, sauf si pris avec du ritonavir et à 1h de distance de la ddl. - Boire au moins 1,5 litre d'eau au cours de la journée pour éviter les calculs rénaux. - Lourds effets secondaires, à éviter à l'initiation d'un traitement.
<b>FORTOVASE®</b> Roche (nouveau saquinavir) 1 gélule/jour AMM du 20/08/98	• Diarrhées • Lipodystrophie • Hyperglycémie • Hypertriglycéridémie • Hypercholestérolémie.	carbamazépine, efavirenz, névirapine, phénobarbital, phénoïne, primidone, rifabutine, rifampicine, astémizole, cisapride, terfénadine.	- Préférer l'Invirase®. - A prendre dans les 2 heures qui suivent un repas copieux. - Associé au ritonavir en faible dose, indispensable pour garantir une efficacité suffisante. - La posologie d'Invirase® dépend du dosage plasmatique effectué après 2 semaines de traitement.
<b>INVIRASE®</b> Roche (saquinavir) 3,4,5 gélules, 2 fois/jour			
<b>KALETRA®</b> Abbott (lopinavir + ritonavir) 3 capsules, 2 fois/jour	• Diarrhées • Troubles cutanés • Fatigue • Lipodystrophie • Hyperglycémie • Hypertriglycéridémie • Hypercholestérolémie.	astémizole, terfénadine, midazolam, triazolam, cisapride, primozide, amiodarone, dérivés de l'ergot de seigle, millepertuis, rifampicine, disulfirame, métronidazole.	- Contre-indiqué en cas d'insuffisance hépatique sévère. - Contient déjà du ritonavir, comme booster. - A conserver au frais. - A prendre à 1h de distance de ddl.
<b>NORVIR®</b> Abbott (ritonavir) 6 capsules, 2 fois/jour	• Troubles digestifs, diarrhées • Sensations anormales autour de la bouche • Neuropathies périphériques • Hypertriglycéridémie • Hypercholestérolémie • Hyperglycémie.	astémizole, cisapride, dérivés de l'ergot de seigle, terfénadine, pimozide, rifampicine, efavirenz, midazolam, rifabutine, triazolam.	- A prendre pendant ou peu après le repas. - ritonavir est recommandé à faible dose en association à une autre antiprotéase, comme booster. - A conserver au frais.
<b>REYATAZ®</b> BMS (atazanavir) 2 gélules/jour	• Troubles digestifs • En début de traitement, peut entraîner une jaunisse (par l'augmentation de la bilirubine sanguine).	Nombreuses interactions avec d'autres médicaments éliminés par le foie.	- A prendre pendant ou peu après le repas. - Prévenir son médecin en cas de jaunisse. - Associé à 1 gélule de ritonavir.
<b>TELZIR®</b> GSK (fosamprenavir) 1 comprimé, 2 fois/jour	• Nausées • Hypertriglycéridémie • Hypercholestérolémie • Hyperglycémie.		- Permet de remplacer les 8 gélules quotidiennes d'amprénavir. - Doit être associé à 1 gélule de ritonavir, à chaque prise.
<b>TIPRANA VIR</b> Boehringer 2 prises/jour	• Diarrhées • éruptions cutanées • Troubles digestifs • Hyperglycémie • Hypertriglycéridémie • Hypercholestérolémie.		- A prendre pendant ou peu après le repas. - Associé à 1 capsule de ritonavir, à chaque prise.
<b>VIRACEPT®</b> Roche (nelfinavir) 3 comprimés, 3 fois/jour	• Diarrhées, parfois importantes • Lipodystrophie • Hyperglycémie • Hypertriglycéridémie • Hypercholestérolémie.	rifampicine, astémizole, cisapride, dérivés de l'ergot de seigle, terfénadine.	- A prendre absolument au cours du repas. - En cas de diarrhées persistantes, demander l'avis de votre médecin.
<b>INHIBITEUR NUCLÉOTIDIQUE DE LA TRANSCRIPTASE INVERSE</b>			
<b>VIREAD®</b> Gilead (TDF/ténofovir) 1 comprimé/jour	• Troubles digestifs (vomissements, nausées, diarrhées, flatulences) • Diminution du phosphate sanguin provoquant des problèmes rénaux et osseux.	lopinavir, didanosine, antibiotiques de la famille des aminosides, foscarnet sodique, amphotéricine B, vancomycine, iséthionate de pentamidine, ganciclovir.	- A prendre au moment du repas. - Surveillance de la fonction rénale recommandée. - Le ténofovir agit aussi contre le VHB, en tenir compte en cas de co-infection.
<b>INHIBITEUR DE FUSION (D'ENTRÉE)</b>			
<b>FUZEON®</b> Roche (T20/enfuvirtide) En injection sous-cutanée, 2 fois/jour	• Au niveau du site d'injection : rougeurs, douleurs, petites boules.		- Après reconstitution du produit avec l'eau, peut se conserver 24h maxi, au réfrigérateur. - Changer régulièrement de site d'injection et masser tout de suite après.

**ANTIPROTÉASES**

**NUCLEOTIDE**

**ANTIFUSION**

- L'usage pédiatrique est déconseillé pour certaines molécules (Agénérase®, Kalétra®), à l'étude pour d'autres (Crixivan®, Reyataz®, Sustiva®, Tipranavir®), ou approuvé (Hivid®, Rétrovir®, Videx®, Viracept®, Viramune®) ou en solution (Emtriva®, Eпивir®, Norvir®, Zérit®). L'usage des autres molécules n'a pas été étudié.
- En cas d'interruption du traitement VIH, il faut arrêter impérativement les INNTI (Rescriptor®, Sustiva®, Viramune®) 7 jours avant les autres car il y a un risque d'apparition de résistances.
- Pour certains nouveaux traitements, tels Emtriva®, Fuzéon®, Reyataz®, Telzir®, Tipranavir®, il n'y a pas encore assez de recul,

# Act Up c'est aussi

**Pour vous informer et lutter efficacement contre le sida, Act Up a mis en place une série de médias accessibles à tous.**

## Les essais cliniques

La première brochure de la collection « information = pouvoir » 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.

## sida, un glossaire

La deuxième brochure 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. On y trouve aussi un répertoire d'adresses et de nombreuses pages sur les hépatites dans le cadre des co-infections VIH / Hépatites.

## Le guide des droits sociaux

La troisième brochure 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 obtenir une de ces brochures, écrivez à Act Up-Paris, BP 287, 75525 Paris cedex 11 (contre frais de port, 3 €).

## La pages des idées folles

La pif est le journal interne de l'association. Il a pour but d'améliorer la communication interne, de mettre à nu les militantEs, d'engager des réflexions.

## Action

Action fait le point sur nos réflexions politiques, nos actions, leurs résultats. Ce journal est le fruit de l'activité des différentes commissions d'Act Up. (disponible par abonnement, 6 numéros par an, 18 €).

## Protocoles

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 Réunions publiques d'informations

A Paris, les RéPI ont lieu tous les deux mois et abordent autant le domaine thérapeutique que social. Après l'intervention des invités, la salle peut poser des questions. Chaque Répi donne lieu à la publication d'un dossier complet, et d'un compte rendu, adressés à toute personne qui le souhaite (contre frais de port 2,50 €).

## <http://www.actupparis.org>

Retrouvez toutes ces publications, mais aussi des infos, nos communiqués de presse, des photos et les rendez-vous d'Act Up-Paris. Une lettre électronique d'Act Up-Paris vous est envoyé environ tous les 10 jours. Pour s'abonner, consultez la page <http://listes.samizdat.net/wws/info/actupinfos>

# Pour nous soutenir

Autorisation de la poste : **PA / B / 07 / 96**

N° National d'émetteur  
**421 849**

--	--	--	--

BANQUE	GUICHET	N° DE COMPTE	CLÉ

NOM ET COORDONNÉES

--

Je souhaite soutenir Act Up-Paris dans son combat quotidien contre le sida. Pour cela je désire faire un don par

chèque       carte       prélèvement sur mon compte tous les 18 du mois.

d'un montant de  €

J'ai bien noté que je recevrai par retour du courrier un reçu fiscal me permettant de déduire 60% du montant de ce don de mes impôts. Pour les prélèvements, je recevrai courant janvier un reçu récapitulatif des sommes versées pendant l'année.

Les informations contenues dans la présente demande ne seront utilisées que pour les seules nécessités de la gestion et pourront donner lieu à un exercice du droit individuel d'accès et de modification, dans les conditions prévues par la délibération n° 80 du 1/4/80 de la commission informatique et libertés. S'adresser à Act Up.

**ACT UP-PARIS**  
**BP 287**  
**75525 PARIS CEDEX 11**

N° DE LA CARTE	DATE D'EXPIRATION

J'autorise l'établissement teneur de mon compte à prélever sur ce dernier, si sa situation le permet, tous les prélèvements ordonnés par Act Up-Paris. En cas de litige sur un prélèvement, je pourrai en faire suspendre l'exécution par simple demande à l'établissement teneur de mon compte. Je réglerai le différend directement avec Act Up-Paris.

Signature :

Merci de nous renvoyer cet imprimé, en y joignant, un RIB.