

Protocoles 38

Le bulletin d'information thérapeutique pour les malades

Juillet 2005

Édito

Dans un avenir proche, les associations de lutte contre le sida pourront, en principe, participer au quotidien à la coordination de la recherche, des soins et de la prévention dans leur région. C'est du moins ce que devrait permettre la mise en place des COREVIH (COordination RÉgionale de la lutte contre l'infection par les Virus de l'Immunodéficience Humaine), qui se substitueront progressivement, en 2006 aux actuels CISIH (Centres d'Information et de Soins de l'Immunodéficience Humaine).

Les CISIH ont été créés en 1988 pour répondre aux défis et aux particularités de l'infection à VIH. À l'époque, la maladie conduisait à la mort et l'infection progressait rapidement parmi les pédés et les usagerEs de drogues. Les CISIH avaient pour mission d'associer et de coordonner, sur un territoire donné, les actions des médecins et les travaux des chercheurSEs afin de favoriser la connaissance de la maladie et d'améliorer la prise en charge globale des malades. Depuis 1988, le nombre de séropositifVEs n'a cessé d'augmenter en France. L'arrivée des antirétroviraux en 1996 a certes amélioré le pronostic vital des malades, mais les effets indésirables des traitements, ainsi que les co-infections par les virus des hépatites, ont saboté notre qualité de vie et limité les espoirs de survie de certains d'entre nous.

En 12 ans, l'épidémie a considérablement modifié la prise en charge médicale classique, telle qu'on l'entendait avant le sida et a imposé de nouvelles acteursRICES dans les systèmes de soins et de recherche. Les associations de malades sont devenues des interlocuteurs incontournables des médecins, des chercheurSEs et des autorités. Malgré cela, leur implication dans les CISIH est aujourd'hui très variable selon les centres ; elle dépend essentiellement de la place qu'ont bien voulu leur accorder les professionnelLEs de santé.

Demain, la mise en place des COREVIH pourrait permettre une meilleure prise en compte du point de vue des malades. Pour y avoir contribué, nous savons que les textes réglementaires instituant les COREVIH ouvrent la porte aux malades : dans chaque COREVIH, le comité de pilotage (chargé de définir le programme d'activité annuel et de procéder à l'évaluation de ses activités) pourra comprendre jusqu'à 20 % de représentantEs de malades, ces dernierEs pourront, en outre, devenir décideurSEs, en étant membres, ou même président, du bureau du COREVIH.

La présence des associations dans les COREVIH ne se concrétisera que si notre mobilisation est suffisamment forte pour prendre les places qui nous seront proposées. Mais « occuper des places » ne suffira pas : il faudra en plus démontrer, par la pertinence et la continuité de notre travail, qu'il n'y a pas de lutte efficace contre le sida sans les malades. Cela demandera un effort des associations qui devront s'unir pour travailler ensemble, en acceptant leurs différences et leurs divers modes d'action. Surmonter des différences de point de vue et de méthode de travail n'est jamais facile, mais nous avons au moins deux exemples pour nous prouver que cela est possible : le TRT-5 (groupe inter associatif sur les Traitements et la Recherche) et l'ODSE (Observatoire du Droit à la Santé des Étrangers). Nous savons, grâce à ces deux expériences, de quoi nous sommes capables lorsque nous travaillons ensemble sur des questions précises en mettant de côté nos divisions.

Avec la réforme des COREVIH, une porte nous est entrouverte ; la suite dépendra de notre capacité à travailler ensemble pour faire valoir le point de vue des malades et améliorer leur prise en charge au quotidien.

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@actuparis.org

Ont participé au numéro :
Nicolas Auzeil,
Hugues Fischer,
Hervé Gaborit,
Maryvonne Molina,
Fabrice Pilorgé,
Mikaël Quilliou,
Gordon Tucker,
Claire Vannier.

Icono :
Claire Vannier

Imprimerie :
Autographe Paris

Tirage :
14.000 exemplaires

Sommaire

Bases	2
ANRS EP 36	3
M05-731	4
Cas de New York	5
Dossier	
Cancers	7
Actu des traitements	16
CPAM et économies	17
Neuropathies	18
Brèves	20
Tableau	22
Médias	24

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

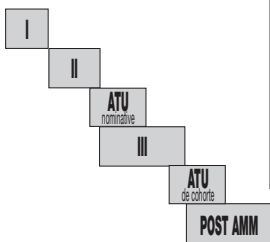
Un essai clinique est une expérience contrôlée au cours de laquelle les volontaires se soumettent à un traitement pour voir s'il produit un effet (efficacité) et s'il est sans danger (tolérance), c'est la phase I. Ensuite viennent les essais permettant d'étudier l'efficacité thérapeutique et les doses 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 cette étude, vous devez avoir reçu et lu la notice d'information patient"

ANRS EP 36

ANRS + (RECHERCHE PUBLIQUE)

Étude pilote*, multicentrique*, évaluant les mécanismes impliqués dans le contrôle de l'infection chez des personnes infectées par le VIH depuis plus de 10 ans avec un ARN viral plasmatique inférieur à 400 copies/mL, en l'absence de tout traitement.

Un groupe de 15 personnes vivant avec le VIH depuis plus de 10 ans et dont la charge virale est indétectable en l'absence de traitement et de manière prolongée, a été identifié dans le service de médecine interne du CHU de Bicêtre. On les nomme «*contrôleurs patients*». C'est à partir de ce groupe que cette étude a été mise en place, car le cas de ces personnes est tout à fait inhabituel. Il semble essentiel de découvrir quels mécanismes permettent un tel contrôle, de mieux connaître la physiopathologie de l'infection et d'en tirer si possible les conséquences sur le plan thérapeutique. Il s'agit d'une population différente des personnes de la cohorte ALT*.

Quel est l'objectif de l'essai ?

Il s'agit de mettre en avant les caractéristiques virologique et immunologique des personnes chez qui la réplication virale est contrôlée sans traitement et à terme de mettre en place un observatoire de ce type de personnes à l'échelle nationale. Les renseignements essentiels qui ressortiront de cette première étape aboutiront certainement à d'autres recherches plus approfondies sur ce type de personnes. Nous y reviendrons.

Comment se déroule l'essai ?

Les 60 participantEs seront répartiEs en 4 groupes :

- Groupe I : 15 personnes «*controlers*» (8 sur le site du CHU de Bicêtre, 7 dans les centres de la cohorte Séroco/Hémoco*).
- Groupe II : 15 personnes ayant une réplication virale active mais sans traitement.
- Groupe III : 15 personnes ayant une charge virale indétectable sous traitement antirétroviral efficace.
- Groupe IV : 15 personnes donneuses de sang séronégatives.

L'étude doit durer 30 mois : 12 mois d'inclusions et 18 mois de suivi. La participation pour personnes du groupe I sera de 8 mois. Le recrutement de 10 à 15 personnes par groupe devrait être suffisant pour obtenir des résultats concluants.

Une partie des prélèvements de sang pratiqués, sera congelée, afin de mener si nécessaire des études ultérieures complémentaires y compris génétiques. Une information et un consentement détaillés seront alors donnés.

Qui contacter pour rentrer dans cet essai ?

- Pr J.F. Delfraissy, Hôpital Bicêtre, 94276 Le Kremlin Bicêtre, tél : 01 45 21 28 91

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

Notre avis

Ces recherches multiples devraient permettre de préciser si le contrôle de l'infection par le VIH chez les personnes dites «*contrôleuses*» est dû à un mécanisme homogène de résistance au virus ou si plusieurs mécanismes sont impliqués. En raison d'expositions multiples de certaines personnes, il est peu probable que l'on soit en présence de virus défectifs, mais il faut le vérifier. Une meilleure compréhension de la réponse immune spécifique anti-VIH fait partie des résultats attendus de cette étude. Sans bénéfice direct pour les participantEs, cette étude nous semble intéressante car elle vise à une meilleure compréhension de la réponse immune spécifique anti-VIH. L'ANRS, promoteur de cette étude, remplit ici l'une de ces missions spécifiques. Cependant on peut regretter que ce type d'études, qui ne risque pas d'être proposées par l'industrie pharmaceutiques vu les sommes importantes engagées, n'incluent pas un plus grand nombre de personnes.

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.

La charge virale des participantEs de ALT est détectable, mais correspond souvent à des virus ayant des capacités de réplication faibles.

La cohorte Seroco-Hémoco est ouverte depuis 1988, elle suit des personnes dont la date de contamination est connue et permet ainsi d'étudier l'histoire naturelle de la maladie.

M05 731

ABBOTT + (RECHERCHE PRIVÉE)

Etude ouverte, randomisée, évaluant la tolérance, la sécurité d'emploi et l'efficacité d'une stratégie thérapeutique d'induction suivie d'entretien en comparatif, chez des malades co-infectés VIH-1/VHC et n'ayant jamais pris de traitement antirétroviral.

Qui peut participer à cet essai ?

Les 200 participantEs doivent être co-infectés VIH/VHC et n'avoir jamais pris d'antirétroviraux. L'utilisation de l'efavirenz (médicament tératogène*) oblige les femmes incluses à une contraception efficace. L'exclusion des personnes ayant des «*antécédents de toxicomanie et/ou d'alcoolisme ou de maladie psychiatrique susceptibles d'empêcher le respect du protocole*» nous semble comme à l'habitude stigmatisante et d'un autre âge ! L'essai est international (50 centres investigateurs).

Quel est l'objectif de l'essai ?

Il s'agit principalement d'évaluer une technique «d'induction*» en comparant deux associations antirétrovirales. Cette période d'induction pourra être suivie d'un régime simplifié, ne comprenant qu'une ou deux molécules, qui permettrait de maintenir la charge virale indétectable.

Comment se déroule l'essai ?

L'étude doit durer 2 ans, avec une visite une semaine après l'inclusion, puis pendant les 18 premiers mois, une visite toutes les 4 semaines, et une toutes les 8 semaines pendant les 6 derniers mois une visite. À chaque visite les examens pratiqués sont classiques (avec en plus un dépistage de l'hépatite G) permettant les contrôles et recueils d'informations nécessaires. Les participantEs seront répartiEs en deux bras :

Bras I : Sustiva® (efavirenz) 600 mg, Emtriva® (emtricitabine) 200 mg et Viread® (ténofovir DF) 300 mg.

Bras II : Emtriva® 200 mg, Viréad® 300 mg et Kalétra® (lopinavir/ritonavir) 400 mg/100 mg. Dans le bras II, si lors de 2 visites consécutives entre les semaines 8 et 44, la charge virale est inférieure à 50 copies/ml les participantEs passeront en monothérapie de Kaletra® (500 mg deux fois/jour). Au plus tôt, cet allègement sera réalisée à la 16^{ème} semaine. Après simplification thérapeutique et en cas de charge virale supérieure à 50 copies/mL, le traitement initial (Emtriva®, Viréad®, Kalétra®) sera réinstauré jusqu'à ce qu'elle repasse sous la barre des 50 copies/mL, deux fois de suite, où à nouveau la stratégie d'allègement pourra être reprise. Si deux charges virales consécutives deviennent détectables, un génotype VIH-1 sera réalisé pour modifications, si nécessaire.

Qui contacter pour rentrer dans cet essai ?

Pr Gilles Pialoux Hôpital Tenon 75020 Paris Tél : 01 56 01 74 12.

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

Notre avis

Si cet essai vise à creuser une piste d'allègement thérapeutique, il favorise le recueil d'information bien avant l'intérêt des malades. Rappelons d'abord aux personnes naïves de tout traitement VIH, les effets indésirables liés au Kalétra® (troubles intestinaux et du métabolisme des graisses) et au Sustiva® (troubles du système nerveux*). Les promoteurRICEs ont cependant choisi les deux analogues nucléosidiques les moins hépatotoxiques. Bien que des dosages plasmatiques du Kalétra® soient prévus, l'adaptation posologique éventuelle ne l'est pas, ce qui est très regrettable. Le suivi de la fonction hépatique nous semble léger et toujours à finalité d'information et non de réajustement ou d'intervention pour améliorer la santé du malade. Il n'est rien prévu en terme de prise en charge avant la 24^{ème} semaine, ce qui va à l'encontre des recommandations du groupe d'expertEs. La simplification du traitement pour le bras II se fait sur des critères purement virologiques alors que l'intérêt du suivi des CD4 n'est plus à démontré. Nous ne cesserons de répéter que la prise en charge des personnes s'améliore, mais pas à n'importe quel prix. La stratégie proposée est intéressante, les modalités pour la tester beaucoup moins.

Il peut provoquer des anomalies du fœtus

L'induction correspond à la mise en place d'un traitement permettant d'obtenir une charge virale indétectable et ceci de façon prolongée.

Les investigateurs souhaitent des personnes sans traitement VHC et sans nécessité d'en envisager pendant le déroulement de l'étude. Cependant, si l'état de santé le nécessite, l'investigateur adressera une notification écrite précisant le traitement anti-VHC envisagé.

Ces effets secondaires peuvent tout de même conduire à des symptômes psychiatriques.

Attention, bientôt la nouvelle galénique de Kalétra® sera disponible et Truvada® remplacera le ténofovir DF et l'emtricitabine.

Super virus ? Quelques précisions

En février dernier, la presse s'est fait l'écho d'un cas clinique publié le même mois dans une grande revue scientifique. Nous revenons ici à froid sur cet événement médiatique.

Le cas de New York, comme il a rapidement été désigné, concerne un homme âgé d'une quarantaine d'année vraisemblablement contaminé par le VIH, en octobre 2004 et dont la situation de santé s'est très rapidement détériorée. Moins de cinq mois après la date supposée de sa contamination, cette personne a été considérée comme entrée en stade sida. Pour les médecins, responsables de la prise en charge et auteurs de l'article scientifique, le caractère exceptionnel du cas de New York tient essentiellement en trois points. Tout d'abord, le virus responsable est résistant à la quasi-totalité des antirétroviraux actuellement commercialisés à l'exception de l'enfuvirtide et de l'efavirenz. Par ailleurs, l'infection par ce virus regroupe deux sous-populations, l'une R5, utilisant le co-récepteur CCR5* pour pénétrer à l'intérieur des CD4, et l'autre R5 X4, capable de s'associer soit aux co-récepteurs CCR5, soit aux co-récepteurs CXCR4*. Enfin, le troisième argument soulignant l'originalité de ce cas est la rapidité extrême avec laquelle la personne contaminée a progressé vers le sida.

Contre-enquête

Cependant, 4 mois après, un certain nombre d'arguments amène à relativiser le caractère exceptionnel du cas de New York.

À propos de la progression rapide vers le sida, on estime que chaque année, aux États-Unis 28 personnes contaminées par le VIH, évoluent vers le sida en moins de 6 mois et 180 en moins d'un an.

De même, à propos de la transmission d'un virus multirésistant, les antirétroviraux étant utilisés depuis presque dix ans, plusieurs études ont déjà démontré que des mutations* de résistances pouvaient se transmettre.

Enfin, concernant l'argument d'un virus ayant à la fois un tropisme pour les co-récepteurs CCR5 et CXCR4, un certain nombre d'études, dont certaines datent de plus de dix ans, ont déjà montré que cette coexistence de deux souches virales X4 ou R5X4 au début de l'infection s'accompagne d'une perte de l'immunité, souvent rapide.

En grande majorité les personnes contaminées par le VIH, le sont par une souche R5, qui évolue en fin de parcours vers une souche X4. Mais on trouve aussi quelques exemples d'infections par une souche virale X4 ayant rapidement basculé vers une souche R5 et d'autres cas où la persistance de la souche X4 entraîne une progression rapide vers la maladie. Il semble d'ailleurs que l'absence de réversion d'une souche X4 vers une souche R5 soit plutôt le fait de facteurs individuels que celui du virus à proprement parler.

Les co-récepteurs pour le VIH : ce sont des molécules présentes à la surface de certaines cellules de l'immunité, dont les CD4, qui participent à la fusion de la membrane de la cellule avec l'enveloppe du virus, permettant à celui-ci d'infecter le lymphocyte.

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.

Phénotype : ensemble des caractères apparents d'un individu. Ils correspondent à la partie exprimée du génotype et à des phénomènes déterminés par le milieu extérieur.
Génotype : caractéristique conférée par le matériel génétique d'un individu. Il correspond aussi au matériel génétique d'un virus comme le VIH, le VHC ou le VHB. Lorsque des mutations se produisent sur un génotype, elles peuvent induire des résistances à certains antiviraux.

Pistes plus réalistes

Plutôt que l'émergence d'une sorte de «super virus», qui plait tant aux médias, les spécialistes voient plutôt dans le cas de New York une surcontamination par deux souches virales distinctes du VIH (lire Protocoles N°37). Quatre arguments vont dans ce sens.

On sait tout d'abord que l'homme contaminé a eu plusieurs rapports non protégés avec différents partenaires et ceci sur une courte période.

Cet homme a présenté une augmentation brutale de la charge virale entre décembre 2004 et février 2005, une situation déjà rencontrée lors de cas avérés de surcontamination.

De plus, lorsqu'on compare le phénotype* et le génotype* du virus en cause, on constate certaines divergences qui confortent l'idée que la personne héberge deux populations virales distinctes, R5 et R5X4, c'est ce qui a été constaté.

Le dernier argument est d'ordre génétique et prêche pour l'idée d'une surcontamination, par la présence possible de virus recombinant obtenus à partir de deux souches virales initiales distinctes.

la morale de l'histoire

Comme preuve de leur bonne foi, les auteurs de l'article du cas de New York rappellent les enjeux de santé publique qu'est susceptible de constituer un tel cas clinique. Pour eux, la description d'un cas de contamination par un virus multirésistant avec évolution rapide vers le sida signifiait l'exposition possible à ce virus de plusieurs centaines de personnes. Bien qu'ils admettent la possibilité d'un cas de co-infection ou de surcontamination, la description de ce cas constituait avant tout un moyen d'attirer l'attention sur les risques pris en cas de rapports non protégés et de consommation de drogues récréatives. Ils en veulent pour preuve le fait que suite à la publication de leur article, New York connaît un regain d'intérêt et une réflexion autour du safe sex et de la consommation d'ecstasy, de cristal et autres méthamphétamines, d'une incitation au dépistage en cas de prise de risque et d'une surveillance plus poussée de la transmission de virus multirésistants. Pour eux le cas de New York souligne plus que jamais la nécessité de combiner les efforts des communautés scientifique et médicale avec ceux qui ont en charge la politique de santé publique, des associations, et des personnes affectées par le VIH afin de prévenir au mieux la progression du fléau.

A retenir

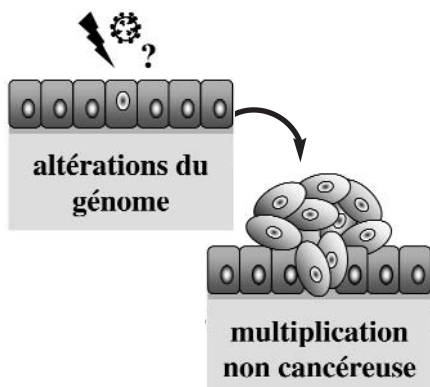
Quatre mois après les effets d'annonce de l'apparition d'un virus plus agressif que la moyenne, les spécialistes retrouvent aujourd'hui des propos plus mesurés. Le cas de New York serait en fait une combinaison de situations diverses mais non exceptionnelles pris séparément : terrain génétique, multirésistances du virus, co-infections proches dans le temps. Si ce virus ne s'avère donc pas le phénomène annoncé, ce cas doit inciter à la reprise des pratiques de prévention délaissées depuis quelques années. Seul le préservatif préserve de la contamination par le VIH.



Cancers et VIH

Incidence : nombre de nouveaux cas détectés pendant une période spécifique.

Carcinogène : facteur prédisposant au cancer (on dit aussi cancérigène).




Généralités

En absence de traitement, la présence du VIH dans l'organisme augmente le risque de développer certains cancers. L'arrivée des antirétroviraux a eu pour effet de diminuer l'incidence* et la progression de certaines de ces tumeurs. Cependant, le profil général d'apparition des tumeurs chez les personnes traitées n'est pas devenu pour autant similaire à celui de la population séronégative pour le VIH.

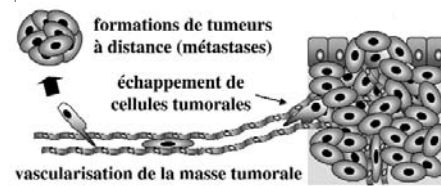
Dans ce dossier sont présentés quelques généralités sur les cancers, leurs traitements, les liens entre cancers et VIH et l'influence des traitements antirétroviraux sur ceux-ci. L'accent sera plus particulièrement porté sur un cancer à haut risque relatif par rapport à la population générale et dont l'incidence et la progression chez les personnes séropositives ne semblent pas avoir été affectées par l'apparition des antirétroviraux, le cancer de l'anus.

Développement d'un cancer

Les différentes étapes de la progression tumorale sont schématiquement représentées sur les schémas dans les marges. La quasi-totalité des tissus sont susceptibles d'être le siège de l'apparition d'une tumeur. Pour simplifier, on peut distinguer deux types de cancers : ceux émergeant dans un tissu organisé bien individualisé, il s'agit de tumeurs dites solides comme les cancers du foie, des poumons, du sein, etc., et ceux apparaissant dans un type cellulaire dont la fonction nécessite d'explorer l'organisme (un lymphocyte par exemple), il s'agit de tumeurs circulantes comme les lymphomes. Dans les deux cas, il y a eu transformation d'une cellule isolée au sein de la population normale en une cellule dite anormale. Les causes peuvent être, par exemple, une exposition à des rayonnements (soleil et mélanome, radioactivité et leucémie), la confrontation à des agents nocifs dits carcinogènes* par inhalation (tabac et cancer du poumon) ou ingestion (habitudes alimentaires et cancer du tube digestif chez certaines populations). Cette transformation cellulaire résulte de l'altération de l'ADN dans le noyau (1^{er} schéma) ce qui entraîne de profondes altérations dans le programme d'expression de l'ensemble des gènes dans la cellule. La cellule devient cancéreuse progressivement quand plusieurs gènes spécifiques sont touchés (). L'accumulation de ces altérations doit normalement entraîner l'élimination de la cellule par l'organisme, mais il peut y avoir échappement et la cellule qui survit continue à se multiplier. Cette prolifération reste bénigne tant qu'il n'y a pas eu altération d'un ou plusieurs gènes immortalisant la cellule (2^{ème} schéma). Ce processus peut être favorisé chez certaines personnes qui ont déjà, dans toutes leurs cellules, une ou des mutations d'origine génétique, facteurs susceptibles de développement de certains cancers.

Pour une tumeur solide, la situation est contrôlable si sa taille reste de l'ordre d'un millimètre cube, car la tumeur s'asphyxie en quelque sorte. La majorité de la

population humaine présente sans doute des nodules tumoraux de très petites tailles, ici et là, sans incidence sur la vie de tous les jours. Mais les cellules tumorales sont capables de détourner le réseau des vaisseaux sanguins pour assurer leur oxygénation et y puiser les éléments nécessaires à leur développement au-delà de cette taille critique (3^{ème} schéma). Ceci va avoir deux conséquences. D'une part, la tumeur va pouvoir grandir, en quelques semaines ou sur plusieurs décennies selon les cas, et entraîner un dysfonctionnement du tissu d'origine et la diffusion dans tout l'organisme de facteurs potentiellement dangereux, car non contrôlés. D'autre part, le réseau sanguin nouvellement formé au sein de la tumeur va permettre aux cellules cancéreuses d'entrer dans la circulation et de partir vers d'autres tissus. Ceci constitue la phase de dissémination dite métastatique. Les cellules qui réussissent à s'implanter à plus ou moins grande distance (ganglions lymphatiques proches ou organes très éloignés) vont alors provoquer de nouvelles tumeurs. Ce sont les métastases dont l'éradication est très difficile et qui sont à l'origine de la majorité des échecs thérapeutiques en cancérologie. Même si la tumeur ne passe pas par toutes ces étapes, un autre mécanisme peut entrer en jeu. Il s'agit de l'invasion locale des tissus par la cellule cancéreuse. Toujours pour une tumeur solide, la cellule cancéreuse et ses descendantes sont parfois capables de s'infiltrer dans les tissus environnants (4^{ème} schéma). C'est une autre possibilité pour la cellule tumorale de rencontrer une voie de dissémination métastatique (sang, lymphe, liquide céphalorachidien, etc.).



Les traitements des cancers

La chirurgie reste majoritairement à la base du traitement des tumeurs solides. Il s'agit alors pour le chirurgien d'empêcher la tumeur de repartir après chirurgie locale. Sa décision d'aller plus ou moins loin au-delà de la masse tumorale elle-même pourra reposer sur l'examen histologique d'une biopsie préalablement réalisée. L'oncologue en charge des traitements ultérieurs prescrira alors soit une thérapie à base de rayonnements très focalisés (radiothérapie) pour agir localement sur les masses tumorales impossibles à éliminer par chirurgie, soit la prise de médicaments (chimiothérapie), en majorité sous forme de solutions injectables par voie sanguine et qui diffusent dans tout l'organisme pour éviter l'apparition de récurrences locales ou à distance (métastases). La combinaison de ces traitements est aujourd'hui la règle. Pour la chimiothérapie, la majorité des molécules agissent sur la multiplication des cellules tumorales. Il s'agit d'agents anti-prolifératifs, appelés aussi des cytotoxiques. Ceux-ci tuent les cellules, mais indifféremment, qu'elles soient normales ou cancéreuses. Certains tissus normaux de l'organisme se renouvellent rapidement et sont donc sensibles aussi à ces chimiothérapies. C'est le cas, par exemple, du tube digestif, des cheveux, de la moelle osseuse à l'origine des cellules sanguines. L'efficacité de ces cytotoxiques est plutôt constatée sur des tumeurs qui se reproduisent très rapidement, comme les tumeurs circulantes et quelques tumeurs solides. Force est de constater que les avancées en chimiothérapie n'ont pas été à la hauteur des espérances ces dernières années, notamment pour juguler certaines tumeurs solides comme les cancers du poumon. L'efficacité des nouveaux traitements disponibles se mesure bien souvent en quelques mois de survie au mieux et parfois au prix d'effets secondaires assez lourds. Un effort très important est consacré à la recherche de molécules anti-tumorales spécifiques de la cellule tumorale pour épargner les tissus sains. C'est ce que l'on nomme les nouvelles thérapies ciblées. Un exemple de réussite illustrant ce concept est la molécule Glivec® (imatinib) pour le traitement d'un type particulier de tumeur circulante, la leucémie myéloïde chronique.

A retenir

Le développement d'un cancer est un processus évolutif dont la durée varie selon l'organe ou le type cellulaire affecté. Les phases invasives et de dissémination dans l'organisme sont les plus dangereuses. Le traitement initial – quand cela est possible – est la chirurgie, complétée éventuellement par des traitements focalisés à base de rayons ou de tout l'organisme par prise de médicaments (peu sélectifs de la cellule tumorale par rapport aux cellules normales).

Traitements et effets secondaires

Le traitement d'un cancer est très souvent une poly-chimiothérapie, d'où un cortège d'effets secondaires possibles et parmi les plus importants en médecine.

Si l'infection à VIH non traitée induit une diminution progressive des CD4 circulants, la chimiothérapie, majoritairement cytotoxique, va tuer de nombreuses cellules normales de l'organisme et les lymphocytes en font partie. Les tissus, et cette population en particulier, sont normalement en perpétuel renouvellement, le phénomène est donc réversible, mais le retour à la normale varie d'un individu à un autre. Il y aura donc baisse de l'immunité et, au passage, perte temporaire de la fiabilité du marqueur CD4 pour suivre l'évolution de l'infection à VIH. D'autres cellules sont touchées au niveau sanguin, mais par stimulation, leur renouvellement est possible. Des concentrés cellulaires peuvent aussi être administrés.

Un traitement sur mesure

Les traitements anticancéreux doivent être adaptés à la personne vivant avec le VIH. Ce sont les antirétroviraux qui priment. Une interruption de ces traitements doit être considérée avec beaucoup de précaution (risque d'émergence de souches virales résistantes aux traitements). Il faut insister une fois de plus sur l'importance de la coordination des soins. Du fait du temps qui se compte en années pour l'apparition et l'évolution de certaines tumeurs et du peu de recul par rapport à l'introduction des antirétroviraux, les médecins n'ont pas encore tous les éléments pour proposer des recommandations standardisées pour le traitement des tumeurs chez les personnes vivant avec le VIH. Il est donc crucial de minimiser les facteurs de risque chez ces personnes avant d'initier une chimiothérapie. Ceci passe par la prévention, voire l'élimination si possible, des infections opportunistes. Une personne sous antirétroviraux sera plus à même de recevoir une chimiothérapie quoique ces mêmes traitements entraînent aussi un cortège de modifications de l'organisme et des risques d'interactions médicamenteuses*. Incidemment, ces interactions peuvent être amplifiées lors des co-infections par les virus de l'hépatite B ou C qui fragilisent le foie, siège de la transformation des médicaments et donc modification possible des taux effectifs de médicaments (sur ou sous-dosées). Les traitements anticancéreux sont généralement proches des standards quoique potentiellement plus toxiques et donc à adapter individuellement, notamment en fonction des antirétroviraux utilisés qui peuvent interagir avec la chimiothérapie antitumorale. Même sous traitement, les séropositifs doivent se voir proposer un bilan clinique complet avant d'initier des chimiothérapies. Il apparaît donc clairement que le traitement d'un cancer chez la personne vivant avec le VIH doit faire l'objet d'une coopération subtile entre spécialités médicales.

De même que les traitements pour traiter ou prévenir les infections opportunistes d'ailleurs

Recueil

Dans la population française, il y a environ 280 000 cas de nouveaux cancers détectés et 150 000 décès par an. Le cancer est la seconde cause de mortalité. Et avec le VIH ?

Plusieurs types de cancers sont associés à l'infection à VIH et ont été vite reconnus comme étant des cancers définissant l'apparition de la phase sida chez les personnes vivant avec le VIH. Ils sont dits «classant sida», au même titre que certains types d'infections opportunistes. On regroupe sous le terme de «non classant sida» les cancers qui sont associés ou possiblement associés au VIH (incidence accrue chez les personnes séropositives par rapport à la population générale). Pour les personnes vivant avec le VIH, d'après l'enquête de mortalité en l'an 2000* portant sur 964 personnes, 269 sont décédées d'un cancer. 55 % des cancers étaient classant sida : lymphomes non hodgkiniens (29 %) et cérébraux primaires (10 %) ; maladie de Kaposi (15 %) ; cancer du col de l'utérus (1,5 %). Les 45 % restant non classant sont : des tumeurs solides, en premier lieu le cancer du poumon (19 %), puis le cancer du foie (7 %), des cancers digestifs (3 %), de l'anus (2 %), du cerveau (1,5 %) et autres (5,5 %) ; des tumeurs sanguines (6,5 % avec 4,5 % de lymphome de Hodgkin). Le cancer reste aussi la principale cause de décès pour les personnes traitées par antirétroviraux en succès virologique (nombre de CD4 supérieur à 200/mm³ et charge virale inférieure à 500 copies/ml).

Un mot sur le cancer du poumon

Le facteur de risque bien connu est le tabac. Or, s'il y a 33 % de fumeurs dans la population générale, la proportion est de 57 % chez les séropositifs. Les cancers du poumon dits à petites cellules sont plus rares chez les personnes vivant avec le VIH. Le type de tumeur pulmonaire le plus souvent développée chez elles est un adénocarcinome*. Il y a un lien possible avec des antécédents de tuberculose qui peut entraîner une fibrose pulmonaire. Celle-ci est un facteur de risque pour le développement de ce type de cancer bronchique. La moyenne d'âge au moment du diagnostic est aussi plus jeune (33-48 ans) par rapport à la population générale (55-70 ans). Le pronostic est plus grave : la survie est abaissée et la plupart des personnes meurent dans l'année qui suit le diagnostic. En effet, 70 % des personnes vivant avec le VIH ont alors une tumeur souvent inopérable et les deux tiers ont déjà des métastases. Tout ceci peut s'expliquer par la similitude de certains signes cliniques entre un cancer bronchique et une infection opportuniste au niveau respiratoire. Une sensibilisation des médecins à un possible cancer bronchique chez la personne vivant avec le VIH, quels que soient les symptômes respiratoires, permettrait d'éviter un retard de diagnostic. Côté traitement, il est standard, mais certaines chimiothérapies sont plus toxiques et il existe des interactions médicamenteuses (entre certains inhibiteurs de protéase et l'agent anticancéreux). Un sevrage tabagique est donc hautement recommandé pour les personnes fumant et vivant avec le VIH.

L'enquête de mortalité de 2000 a été réalisée conjointement par l'INSERM, l'ISPED, l'ANRS et le Sidaction.

Adénocarcinome : tumeur épithéliale maligne à organisation glandulaire. Cancer ou carcinome développé à partir du revêtement (épithélium) d'une glande (d'adène, glande, et carcinome, tumeur des cellules épithéliales).

HPV : famille de virus responsables des verrues.

Cancer, VIH et co-infections virales

Tous ces cancers liés au VIH sont très souvent associés à la présence d'autres virus, ceux-ci étant probablement responsables de la pathologie cancéreuse. En absence d'immunodépression et chez les personnes séronégatives pour le VIH, ces virus sont associés à l'apparition de tumeurs spécifiques. Par exemple, le virus d'Epstein-Barr (EBV) identifié en 1964 est le plus ancien virus connu pour induire des tumeurs chez l'homme (des lymphomes). Tout comme le VIH, ces virus infectent plus particulièrement certaines populations cellulaires ou tissus dotés de portes d'entrée spécifiques appelées récepteurs. L'immunodépression associée au VIH favorise la persistance et le taux élevé de ces autres virus, augmentant ainsi le risque de développer une tumeur dans certains tissus. L'introduction par infection virale d'ADN étranger dans une cellule de l'organisme participe à l'évolution progressive vers l'état tumoral, notamment en induisant une prolifération illimitée (immortalisation) des cellules ciblées, comme c'est le cas pour l'EBV, le virus de l'Herpès de type 8 (HHV8) et certains papillomavirus humains (HPV)*. Pour d'autres virus, leur rôle carcinogène (inducteur de tumeur) est indirect. C'est le cas du VIH avec l'immunodépression associée.

Risque relatif et influence des antirétroviraux

De nombreuses études épidémiologiques ont été réalisées dans différents pays pour déterminer le risque relatif de développer certains cancers chez les personnes séropositives non traitées par des antirétroviraux par rapport à la population générale. Les chiffres divergent d'une étude à l'autre car, d'une part, les effectifs sont variables (parfois trop faibles pour certains cancers pour conclure à une différence) et, d'autre part, les indices retenus pour chiffrer le risque ne sont pas toujours les mêmes. Pour fixer les idées, une étude rapporte qu'une personne vivant avec le VIH et comparée à une personne séronégative de même âge, de même sexe et vivant au même endroit a 10 000 fois plus de risque de développer une maladie de Kaposi et 200 fois plus pour un lymphome. Les risques sont donc très élevés pour la maladie de Kaposi et les lymphomes classant sida. Puis viennent les cancers de l'anus, un cancer non classant sida. Les risques sont moindres pour les autres cancers et divergent en valeur d'une étude à l'autre. Les antirétroviraux ont un impact très important sur la fréquence de survenue pour la maladie de Kaposi (80 % de baisse) et les lymphomes hors maladie de Hodgkin (- 30 %). Pour les autres cancers, l'impact n'est pas clairement défini, mais des études suggèrent une augmentation de l'incidence (maladie de Hodgkin, cancer du poumon et cancer de l'anus).

Lymphomes

Ce sont des tumeurs d'origine lymphocytaire apparaissant vers 60 ans, d'où la définition classant sida lorsque l'incidence augmente dans des populations jeunes. Leur incidence augmente avec l'âge. Le terme regroupe divers types de cancers d'origine lymphoïde en dehors de la moelle osseuse. Il s'agit d'une prolifération exacerbée tout comme pour les leucémies. L'évolution de la pathologie n'est pas pour autant homogène pour un diagnostic donné. Les lymphomes les plus fréquents chez les personnes vivant avec le VIH sont les lymphomes de Burkitt (affectant les lymphocytes B) et les lymphomes diffus à grandes cellules (affectant les lymphocytes T ou B). Les lymphomes des personnes vivant avec le VIH se présentent différemment de ceux de la population générale en terme d'aspect (forte masse tumorale) et de localisation. Les lymphomes B restent la principale cause de décès des personnes vivant avec le VIH. Il y a un lien direct avec le nombre de CD4 : plus la personne est immunodéprimée et plus elle a de risque de développer un lymphome ; par exemple, entre un nombre de CD4 supérieurs à 350/mm³ et inférieurs à 50/mm³, l'incidence est multipliée par 15 environ.

A retenir

Le cancer reste la première cause de mortalité des personnes vivant avec le VIH, traitées par antirétroviraux ou non. D'autres virus participent à l'évolution plus rapide de certains cancers chez ces personnes. Qu'ils soient classant sida ou non, les cancers répertoriés dans le tableau sont plus susceptibles de se développer chez les personnes vivant avec le VIH que dans la population générale. Les antirétroviraux ne changent pas systématiquement cette situation et n'enrayent pas nécessairement l'évolution du cancer déclaré.



Focus sur l'anus

À partir des années 90, la situation épidémiologique a changé en termes d'incidence. Les données de 1994-1997 ont abouti à considérer ce cancer comme une maladie sexuellement transmissible.

Ces changements correspondent à l'apparition d'une population affectée jeune, plus particulièrement chez les hommes homosexuels séropositifs pour le VIH. Les facteurs de risque sont les rapports anaux non protégés, la multiplication du nombre de partenaires, la précocité des rapports pour les femmes (avant 16 ans pour les rapports vaginaux et 30 ans pour les rapports anaux). Il est en fait plus fréquent chez les personnes vivant avec le VIH, quels que soient le sexe et le mode de contamination. C'est un cancer qui touche particulièrement les hommes homosexuels séropositifs (risque multiplié par deux environ par rapport aux homosexuels séronégatifs, eux-mêmes présentant un risque relatif multiplié par 30 environ par rapport à la population générale). Toutes populations séropositives confondues, l'incidence d'un cancer anal invasif est multiplié par 100 par rapport à la population générale.

Des similitudes avec le cancer du col de l'utérus

Cette similitude se situe à plusieurs niveaux. Tout d'abord, en terme de développement tumoral, le type de cellules touchées est semblable anatomiquement. Ces deux types de cancer sont favorisés par le tabagisme selon certaines études, quoique le mécanisme sous-jacent ne soit pas élucidé. Ces deux cancers sont associés très fortement aux papillomavirus (HPV). La forme invasive du cancer du col de l'utérus est considérée comme classant sida. Le risque de développer ce cancer invasif est multiplié par 10 chez les personnes vivant avec le VIH par rapport à la population générale. Pour tous les cancers de l'utérus (invasifs ou non), les femmes vivant avec le VIH présentent une incidence de papillomavirus plus forte que les femmes séronégatives (95 % contre 22 % environ). Certains sous-types de HPV (HPV 16 et HPV 18) sont aussi plus agressifs ce qui peut expliquer le passage plus rapide vers un cancer invasif chez les femmes séropositives pour le VIH. Le cancer du col sert de modèle de développement tumoral pour le cancer anal. On estime que les tumeurs se développent à partir de lésions non cancéreuses induites par les papillomavirus. Ainsi, comme pour le cancer du col de l'utérus, la présence de HPV est détectée pour le cancer anal (90 % chez l'homme, 60 % chez la femme). Plus de 85 % des cancers anaux sont associés au sous-type HPV 16*. L'accès du HPV aux cellules susceptibles de donner naissance à un cancer anal est facilité par des lésions de type : hémorroïdes, fissures, fistules* et inflammation anale chronique. L'infection par un virus de la famille des HPV est un facteur de risque dans la population générale. Ces virus se propagent par contact avec la peau, mais pas uniquement sexuel, entre individus et chez une même personne d'un site à un autre, des organes génitaux à l'anus par exemple. Les gynécologues devraient donc d'envoyer les femmes

Le HPV 16 est l'un des plus oncogéniques avec le HPV 18.

Fistule anale : communication anormale entre l'intérieur du canal anal et la peau de la marge anale se manifestant par un simple écoulement ou un abcès ; le traitement est chirurgical.

présentant un cancer du col, quel qu'en soit le stade, chez un proctologue pour un examen anal. Il y a un manque d'information sur le cancer anal chez la femme alors qu'il y a, globalement, plus de femmes atteintes que d'hommes dans la population générale.

Apparition du cancer anal

La phase qui précède l'apparition du cancer anal correspond à l'apparition locale de condylomes. Les tissus sont altérés et peuvent présenter différents aspects : lésions planes ou en relief, augmentation de la masse tissulaire vers l'extérieur. Dans ce dernier cas, il s'agit de végétations vénériennes, plus connues sous le nom de crêtes de coq. Tout ceci peut être visualisé lors d'un examen : palpation avec deux doigts du canal et de la marge de l'anus, suivie de l'utilisation d'un anoscope pour mieux localiser les sites atteints en vue d'un prélèvement éventuel.

Autrefois majoritairement féminin et plutôt détecté chez les personnes âgées, il était associé à une faible incidence. Ce qui explique le faible engouement pour la mise en place de programmes de criblage systématique et une détection généralement à un stade très avancé, difficile à traiter, très douloureux, avec des conséquences dramatiques aboutissant à une possible exclusion sociale à cause des complications de la fonction anale. Grâce à l'association de chimio et radiothérapies dès le départ, les traitements ont progressé ces dernières années et conduisent à moins de cas d'ablation de l'anus (remplacé par une poche artificielle).

Diagnostic et traitements

Le diagnostic est difficile. Il faut y penser en cas de lésion inhabituelle dans les cas suivants : séropositivité au VIH, homosexualité masculine, antécédents de condylomes* ou dysplasie* du col de l'utérus. Pour un cancer anal invasif (donc de mauvais pronostic), la probabilité de survivre au-delà de cinq ans est proche de 50 % et n'a pas été affectée par l'arrivée des antirétroviraux. Ceux-ci n'ont pas non plus diminué l'incidence des cancers de l'anus chez les personnes vivant avec le VIH. Elle est même augmentée. Les raisons de cette hausse ne sont pas claires : augmentation de la durée de vie et/ou reprise de pratiques sexuelles non sécurisées. On pourrait l'expliquer aussi par le recours actuel plus systématique au dépistage par cytologie*. Après ablation des lésions, le papillomavirus peut persister et entraîner de nouvelles lésions dont certaines peuvent évoluer vers un cancer invasif. Chez les personnes vivant avec le VIH, les tumeurs anales sont plus agressives et nécessitent une prise en charge à adapter par rapport au standard (radiothérapie plus chimiothérapie) pour diminuer les effets secondaires toxiques. Il y a aussi des récurrences, une résistance possible à la radiothérapie et plus de chirurgie invalidante chez ces personnes.

L'effort doit porter sur le dépistage

Pourtant, il semble qu'en France l'ensemble des médecins – non proctologues – ne soient pas encore bien sensibilisés au dépistage de ce cancer ou des lésions pouvant le précéder, comme les condylomes. Il est déjà difficile de suivre les condylomes avec un simple examen clinique, alors que dire pour les tumeurs. Il est indispensable que la situation évolue pour proposer des stratégies de dépistage adaptées pour le cancer de l'anus et calquées sur celles effectives du col de l'utérus. Le développement vers une forme agressive du cancer de l'utérus se compte en années : typiquement de 5 à 7 ans à partir d'une dysplasie, elle-même mettant la même période pour se développer après l'infection à HPV ; ce processus est accéléré chez les personnes vivant avec le VIH. Ceci a donc conditionné la stratégie de dépistage régulier chez les femmes, qu'elles soient séropositives au VIH ou pas. Le rapport Delfraissy 2004 recommande pour le moment un dépistage pour les homosexuels masculins ayant des rapports sexuels anaux réceptifs. Mais le criblage systématique de populations vivant avec le VIH montre aujourd'hui un fort taux de prévalence de condylomes, et pas uniquement chez les homosexuels. Un examen anal devrait donc être proposé systématiquement à toute personne vivant avec le VIH. De façon générale, pour en arriver à une politique de prévention des cancers de l'anus adaptée, il faudrait aussi sensibiliser, voire former, les médecins traitants. Côté spécialistes, il y a aujourd'hui un déficit en France pour la proctologie, une branche de

Condylomes : petites verrues anales non cancéreuses, mais susceptibles d'évoluer.

Dysplasie : lésion locale d'un tissu non cancéreux mais qui peut précéder l'apparition d'un cancer.

Cytologie : examen morphologique par microscopie des cellules individualisées par étalement sur une lame de verre et provenant d'un prélèvement sanguin ou d'un organe solide (frottis).

la médecine en gastroentérologie qui n'est pas enseignée à la fac. La formation des proctologues se fait sur la base du volontariat. Un gastroentérologue n'est pas non plus forcément sensibilisé au cancer anal. De plus, aujourd'hui, les prélèvements réalisés dans les cas d'hémorroïdes ou de fistule ne sont pas systématiquement examinés de façon histologique. Enfin, il existe peu de services en France.

Vaccins anti-HPV

2 à 3% de la population générale présentent des lésions non cancéreuses (dysplasie) susceptibles d'évoluer vers un cancer du col. Cette évolution progressive est fonction des sous-types de papillomavirus présents. Deux vaccins dirigés contre le HPV sont en cours d'essai (laboratoires Merck et GSK). Ils sont dirigés contre une protéine du HPV appelée L1 et qui constitue une bonne part de la couche externe de la particule virale. Les deux vaccins visent les virus HPV 16 et 18, pour une application visant à réduire le cancer de l'utérus chez la femme. Le vaccin de Merck est conçu pour en outre viser les HPV 6 et 11, responsables des verrues génitales chez les deux sexes. Un essai de phase III est en cours pour évaluer un de ces vaccins en préventif (pas en thérapeutique), mais il faudra attendre encore 5 ans pour les résultats. Tous ces essais s'adressent à la population générale. Les essais thérapeutiques sur le cancer du col ont abouti à des résultats discordants. Il y a cependant des essais de phase I et II à visée thérapeutique en cours chez les hommes homosexuels séropositifs au VIH dans le cadre des lésions anales.

Les résultats publiés des essais de phase II sont néanmoins très encourageants. Certes, ils n'ont pas encore démontré une efficacité sur les cancers eux-mêmes. En effet, le développement cancéreux peut prendre une dizaine d'années. Il n'y a donc pas le recul temporel suffisant pour conclure. Néanmoins, on peut étudier l'effet du vaccin à court terme soit sur la persistance de l'infection à HPV, soit sur l'état des tissus susceptibles d'être le siège d'un développement tumoral. Les deux essais ont protégé contre l'infection persistante et diminué considérablement le nombre de personnes présentant des lésions précancéreuses. Il s'agissait de petits groupes de femmes jeunes (15-25 ans). Deux questions restent pourtant en suspens : contre quelles souches de HPV faut-il vacciner et lesquelles rechercher par dépistage, uniquement les plus agressives ?

Note optimiste

L'utilisation des antirétroviraux a mis en évidence un effet intéressant de certaines molécules. Celles-ci pourraient être efficaces pour lutter contre le cancer. Ce n'est pas tout à fait surprenant puisque le premier antirétroviral mis sur le marché avait été initialement conçu pour être un agent anti-cancéreux interférant avec la réplication de l'ADN dans le but de bloquer la multiplication des cellules tumorales. Il s'agit de l'AZT (azidothymidine, un analogue d'un composant essentiel pour fabriquer de l'ADN) ou zidovudine, synthétisée pour la première fois au début des années 60. L'AZT agit sur l'ADN polymérase* – ce qui en fait un agent cytotoxique – mais encore mieux sur la transcriptase inverse*, d'où son intérêt contre les virus à ARN. Les traitements antirétroviraux sont aussi capables d'agir indépendamment de leur mécanisme revendiqué (une cible virale comme la protéase par exemple) pour inhiber des mécanismes-clés de la progression tumorale. Ainsi, pour revenir à l'AZT, cette molécule agit aussi sur une enzyme importante pour immortaliser les cellules, la télomérase ; elle peut aussi lever la résistance

ADN polymérase : enzyme assurant la formation des brins d'ADN au cours de sa duplication lors de la réplication des cellules.

Transcriptase inverse : enzyme virale nécessaire à la copie de l'ARN viral en ADN.

A retenir

Le dépistage du cancer anal est fortement conseillé pour les personnes vivant avec le VIH, notamment pour les femmes et les hommes homosexuels. Il est encore trop tôt pour se prononcer quant à l'intérêt préventif ou thérapeutique des vaccins anti-HPV étudiés sur le cancer du col.

Actualité des traitements

Saquinavir

6 mois après la FDA, l'EMA a approuvé début juin la nouvelle formulation de Invirase® (500 mg). Par contre, début 2006, Roche arrêtera la production à grande échelle de Fortovase® (200 mg) pour cause de baisse importante de sa prescription. Il restera disponible pour les personnes déjà sous traitement mais ne sera plus prescrit comme nouveau traitement. La version 200 mg de Invirase® reste quant à elle toujours disponible

Kivexa®

La bithérapie Kivexa® (lamivudine + abacavir) est dorénavant disponible en officine de ville et en pharmacie hospitalière.

Capravirine

Le développement de la capravirine, analogue non nucléosidique, inhibiteur de la transcriptase inverse (INNTI) a été arrêté le mois dernier, par le laboratoire Pfizer pour manque de résultats satisfaisants. Les essais de phase II ont abouti à des résultats virologiques décevants pour des personnes ayant déjà pris des INNTI.

Tipranavir

Le tipranavir, Aptivus®, a reçu en juin dernier l'autorisation de commercialisation de la FDA aux USA. Sa commercialisation en France n'est pas prévue avant fin 2005. Il reste accessible par l'ATU de cohorte. Pour toute information médicale sur ce traitement, le laboratoire Boehringer a mis en place un numéro azur : 0810 048 060, et pour votre médecin ou pharmacien un numéro sur les aspects administratifs : 0800 837 889.

Pégasys®

Les indications de l'AMM du Pégasys® viennent d'être élargies au traitement l'hépatite chronique B. Il concerne des adultes ayant une maladie hépatique compensée avec une réplication virale, une élévation du taux d'ALAT et une inflammation hépatique et/ou une fibrose histologiquement prouvées. Son association avec de la ribavirine n'est pas indiqué contrairement au au traitement de l'hépatite C chronique. Ce médicament nécessite une surveillance particulière pendant le traitement. Pégasys® est soumis à une prescription initiale semestrielle réservée aux spécialistes. En revanche, le renouvellement peut être effectué par tout médecin. Attention Pégasys® n'est pas encore remboursable dans l'indication Hépatite chronique B par la Sécurité sociale. Sa demande d'admission au remboursement est en cours.

CPAM faux pas sur ordonnance

A la veille des départs en vacances pour certainEs, de missions professionnelles à l'étrangers pour d'autres, une circulaire interne à la CPAM de Paris a failli être la cause de rupture de traitements pour de nombreuSESx séropositifVES.

Le 29 juin dernier, un usager de la CPAM* de Paris, devant partir à l'étranger dans le cadre de son travail pendant une période de plus d'un mois, nous a informé du refus de la CPAM de lui autoriser par dérogation à retirer plus d'un mois d'antirétroviraux en une seule fois. Bien que cette dérogation ne soit pas prévue dans les textes réglementaires, il s'agit toutefois d'une pratique en vigueur depuis de nombreuses années dans les pharmacies. Le directeur de la CPAM-Paris, sans consultation des usagerEs, ni de la CNAM*, a souhaité supprimer cette pratique par une circulaire interne, à la veille des grands départs en vacances d'été, au mépris des malades.

En effet des études ont montré que la qualité de vie et la survie des séropositifVES dépendaient pour une part non négligeable de l'observance des traitements. Mais comment prendre ses traitements régulièrement si l'on se retrouve en rupture de stock à l'étranger ou dans une région dans laquelle les antirétroviraux sont moins facilement disponibles à cause d'une circulaire imbécile de la CPAM ?

En outre cette circulaire interne est contradictoire avec une nouvelle disposition de la Loi de Santé Publique du 13 août 2004 qui a pour objectif notamment «*de permettre aux patients dont la thérapeutique est stabilisée au cours d'une maladie chronique de disposer d'une quantité suffisante de médicaments et d'éviter ainsi des déplacements chez le pharmacien pour renouveler son traitement*». Cette modification de la réglementation a été rappelée aux directeurs et médecins-conseils des CPAM par une circulaire de la CNAM, le 9 mars 2005*. Cette nouvelle disposition devrait entrer en vigueur à l'automne 2005*. Le directeur de la CPAM Paris n'a donc aucune excuse et il est évident que sa circulaire interne qui supprime toute possibilité de dérogation pour la délivrance d'un mois de traitement n'a pour seul objectif que de faire des économies de trésorerie.

Après notre intervention auprès du cabinet du Ministre de la santé, le directeur de la CNAM, Frédéric Van Rookeghem a demandé à la CPAM de Paris, dans un courrier daté du 6 juillet, d'appliquer avec souplesse les dispositifs réglementaires et de permettre en cette période estivale la délivrance de plus d'un mois de traitement. Il semble, d'après une enquête rapide, que les usagerEs de la CPAM-Paris ne soient plus refoulés à l'accueil des agences et que les dérogations soient à nouveau accordées. Afin d'informer largement les CISIH et les pharmacies hospitalières qui avaient déjà mis en œuvre la circulaire de la CPAM-Paris, nous avons demandé à la DHOS* et au Ministère de la santé de leurs adresser un mail qui reprenne les propos du directeur de la CNAM au directeur de la CPAM Paris. Si des problèmes similaires devaient avoir lieu dans les prochains mois merci de nous en informer en envoyant un mail à [traitements@actupparis.org].

CNAM : Caisse Nationale de l'Assurance Maladie.
CPAM : Caisse Primaire de l'Assurance Maladie.

Dérappage

- Pour plus d'information lire l'article du Quotidien du Médecin du 13/07/05 intitulé «*Les gros conditionnements sur le marché dès l'automne*». [www.quotimed.com/journal/index.cfm?fuseaction=viewarticle&DartIdx=221378]

- Circulaire Nationale de l'Assurance : «*Prescription et délivrance de médicaments pour une durée supérieure à un mois - information des patients sur le coût des médicaments délivrés*» du 09/03/05, circulaire 32/2005 disponible sur le site de l'Assurance Maladie. [www.ameli.fr]

DHOS : Direction de l'Hospitalisation et de l'Organisation des Soins.

Arrêt sur un effet qui persiste

L'évolution des traitements a profondément modifié les préoccupations et les inquiétudes des malades en matière de douleurs, de maux ou d'effets induits par la présence du virus comme par celle des traitements. Les neuropathies font toujours partie de ces inquiétudes.

Les neuropathies ont longtemps fait partie des effets redoutés lors du démarrage d'un traitement ou face à la baisse de l'immunité. Bien que les thérapies actuelles devraient permettre d'éviter la majorité de ces atteintes si redoutées tout au moins pour des personnes qui ont un suivi régulier et une attention suffisante de la part de leur médecin, elles existent toujours. S'il existe une classe d'effets ressentis par les personnes vivant avec le VIH que l'on a du mal à prédire, à comprendre et à soigner ce sont bien les atteintes nerveuses. En premier lieu parce qu'elles touchent un domaine difficile à comprendre. En effet, l'atteinte lente et sournoise des fonctions du système nerveux est souvent difficile à percevoir pour un malade surtout lorsqu'il est isolé. On a déjà du mal à analyser et à comprendre les dysfonctionnements de certains organes soumis à la toxicité des médicaments ou aux insuffisances de l'immunité. Alors, lorsque le système d'analyse lui-même est atteint les choses se brouillent, la perception devient moins claire et il devient difficile de réagir et d'exprimer le mal. Pourtant on pourrait croire que les neuropathies périphériques sont de celles que l'on perçoit comme un élément extérieur à sa conscience. Mais, comme tous ces maux et ces douleurs que connaissent toutes les séropositives, l'apparition de neuropathies est souvent lente et insidieuse. Comme toutes les douleurs lancinantes, elles atteignent fortement la qualité de vie des séropositives surtout lorsqu'elles s'installent et doivent être combattues en priorité. Savoir les détecter et les exprimer est essentiel car toute la littérature médicale s'accorde au moins sur un point : la réussite des mesures pour les combattre est d'autant meilleure qu'elles sont prises en compte assez tôt.

Les causes

Les neuropathies périphériques sont de différentes origines. La majorité d'entre elles sont dues au virus lui-même – 30 % des malades en phase sida – ou bien aux traitements – 15 % à 20 % des personnes qui prennent les traitements incriminés. D'autres causes plus rares sont possibles notamment d'origine infectieuse et souvent associées à la faiblesse immunitaire comme dans le cas des infections à cytomégalovirus (CMV), à certains virus herpès ou à des carences vitaminiques. Les neuropathies provoquées par la présence du VIH ont été considérablement réduites depuis l'avènement des antirétroviraux puisque non seulement la faiblesse immunitaire mais aussi l'importance de la charge virale sont des facteurs qui prédisposent à leur apparition. Mais c'est aussi pour ces raisons que les neuropathies d'origine virale n'ont pas disparu. En effet, le nombre trop important de personnes dépistées tardivement fait que cette affection pénible est toujours présente. Les attaques du virus contre le système nerveux sont connues depuis le début de l'épidémie. Elles sont dirigées contre certaines cellules du système nerveux et conduisent à toute une série de complications dépendant de la région touchée. Cela va des atteintes du cerveau jusqu'à l'altération de fonctions sensibles aux extrémités

des membres en passant par des problèmes au niveau de la moelle épinière. Ces derniers peuvent d'ailleurs parfois se confondre lorsque les relais des nerfs périphériques dans la moelle épinière sont atteints car les sensations ou leur perte sont similaires. L'apparition ainsi que l'évolution de ces symptômes est lente et progressive. Les combattre directement est très difficile. La meilleure thérapeutique reste encore le traitement antirétroviral capable de contrôler la charge virale et de permettre une reconstruction de l'immunité. Bien sûr, cette opération est très lente et n'est pas forcément couronnée de succès notamment lorsqu'il faut combattre un virus résistant aux traitements.

Les traitements

Les neuropathies périphériques peuvent aussi être la cause de la toxicité des antirétroviraux. Tous les traitements ne provoquent pas ce genre d'atteintes. Les plus fréquentes sont causées par les analogues nucléosidiques, inhibiteurs de la transcriptase inverse, principalement par la zalcitabine (Hivid®), la didanosine (Videx®) et la stavudine (Zérit®). Les autres médicaments de cette classe sont moins, voire pas du tout incriminés dans ces atteintes. Il n'y a pas de cas rapportés où les analogues non nucléosidiques, inhibiteurs de la transcriptase inverse soient en cause. Quant aux inhibiteurs de la protéase, la situation est plus floue. Ils ne semblent pas être directement impliqués dans la toxicité à l'origine des neuropathies mais certaines molécules semblent favoriser leur apparition en association avec des analogues nucléosidiques. C'est le cas notamment du saquinavir (Invirase®) et du nelfinavir (Viracept®) et surtout du ritonavir (Norvir®) à pleine dose*. La principale explication avancée actuellement fait intervenir la toxicité mitochondriale de ces médicaments. La différence essentielle de ces atteintes, contrairement à celles causées par le virus, est qu'elles peuvent apparaître quels que soient les niveaux de charge virale et de CD4. Elles apparaissent aussi dans les semaines qui suivent le démarrage d'un traitement incriminé. Les atteintes sont progressives et leur étendue dépend surtout du temps d'exposition au médicament en cause. La solution préconisée consiste bien entendu à le remplacer, ce qui ne s'avère pas forcément facile lorsqu'ils font partie d'un traitement en cours d'action sur la baisse de charge virale ou que, après divers changements ou l'acquisition de résistances, le choix des molécules actives est particulièrement restreint. Quoiqu'il en soit, l'arrêt du médicament n'est pas suivi immédiatement d'effets. Les symptômes disparaissent progressivement et des séquelles peuvent éventuellement subsister selon l'étendue des atteintes préalables.

Les solutions

L'étendue et l'intensité des douleurs est assez variable. Dans tous les cas, cela commence par des picotements, des fourmillements ou des démangeaisons accompagnées parfois de pertes de sensibilité, le plus souvent aux extrémités des pieds, parfois des mains. La sensation ressemble en fait à celle d'un membre enkylosé à la suite d'une mauvaise position ayant entraîné un ralentissement de la circulation. Mais ces sensations persistent et se développent. Elles s'accompagnent progressivement d'impressions de brûlures ou de piqûres parfois soudaines et de plus en plus répétées. Cette perte de sensibilité qui les accompagnent peut alors poser des problèmes pour se tenir sur ses pieds et marcher. Le port des chaussures n'arrange rien. Les chaussettes mais aussi les draps ou les couvertures peuvent devenir insupportables et il n'est pas rare de se réveiller la nuit*. C'est pourquoi diverses solutions de prise en charge ont été tentées : suivi par un kinésithérapeute, nécessaire et utile ; antalgiques, rarement d'un grand secours ; antiépileptiques ou anticonvulsants, abrutissent mais soulagent peu* ; crèmes ou bains de pieds, répit salvateur mais de courte durée ; facteur de croissance nerveux, résultats peu encourageants ; vitamine B12 ou cocktails de vitamines, parfois conseillés en prévention ou en traitement ; acétyl-carnitine*, donne les meilleurs résultats. La grande variabilité des individus mais aussi des causes font que les résultats de ces thérapies ne sont pas validés même si elles ont fort bien réussi chez un petit nombre de personnes.

A retenir

En matière de neuropathies, l'essentiel est donc d'identifier cette affection, de tenter de comprendre son origine et de prendre les mesures nécessaires au plus tôt afin de réduire autant que faire se peut des atteintes qui pourraient devenir difficiles à récupérer.

C'est-à-dire utilisé comme antirétroviral et non comme booster.

Les tissus non irritants comme le coton sont préférables.

Leurs effets secondaires s'accompagnent aussi d'incompatibilités pharmacologiques avec les antirétroviraux.

Le déficit en acétyl-carnitine a été montré dans de nombreux cas de neuropathies.

Brièvement

Nouvel effet des statines

Les personnes vivant avec le VIH connaissent souvent l'intérêt d'une supplémentation en statines. Cette famille de médicaments est utilisée pour abaisser le taux du cholestérol sanguin, plus particulièrement le cholestérol LDL. Ce type d'hypolipémiant agit en inhibant une enzyme qui intervient dans les premières étapes de la production organique du cholestérol. Cependant, leur prescription doit s'accompagner d'une surveillance hépatique et musculaire. Enfin, des interactions avec les antirétroviraux sont possibles.

Mais une équipe de chercheurs américains et israéliens viennent de découvrir une nouvelle propriété thérapeutique de ces hypolipémiants très efficaces. Ils sont ainsi capables d'inhiber la croissance de cellules cancéreuses du colon et d'autres études suggèrent une possible réduction du risque de cancer colo-rectal.

C'est au travers d'une grande étude rétrospective, que les chercheurs ont abouti à ces conclusions. La prise de statines a été évaluée par questionnaire et comparée chez 1 553 personnes ayant eu un cancer colo-rectal et 2 000 témoins appariés pour l'âge, le sexe et différentes données cliniques et ethniques. Après ajustement des différentes données (utilisation d'anti-inflammatoires non stéroïdiens, activité physique, hypercholestérolémie, antécédents familiaux, etc.), les chercheurs ont conclu que l'utilisation de statines pendant au moins 5 ans est associée à une réduction significative du risque relatif de cancer colo-rectal par rapport aux non-utilisateurs de statines.

Hépatites virales chez les usagers de drogues

SOS-hépatites (fédération de malades des hépatites virales) et ASUD (association d'AutoSupport Usagers de Drogues) viennent de lancer une enquête nationale sur les hépatites virales chez les usagers de drogues. Ce questionnaire de 8 pages (qui dure environ 30 minutes) porte sur les perceptions des hépatites virales B et C ainsi que de leurs traitements, la vie avec une hépatite chronique, l'état du foie et de la prise en charge, l'information sur les hépatites virales et les besoins en la matière, les modes de vie et d'usages des drogues, etc. Il s'adresse à toute personne, usagère de drogue(s) illicite(s), autres que le cannabis seul, et malade ou porteur chronique d'une hépatite virale.

Si ce questionnaire vous intéresse vous pouvez vous en procurer auprès des associations instigatrice ou dans de nombreux autres lieux (centres méthadone, services hospitaliers d'hépatologie, d'infectiologie, ECIMUD, pôles de référence hépatites, réseaux de médecins généralistes Ville-Hôpital Toxicomanie-hépatites-sida, centre de post-cures, Act Up-Paris, AIDES, Médecins du Monde, SOS - Drogues International, réseaux d'autosupport et de réduction des risques, boutiques d'accueil, bus mobiles, missions rave, bus méthadone, Sleep-Inn, etc.). Cette enquête nationale faite par, et pour des malades des hépatites virales et des usagers de drogues, a besoin de votre expérience et compte vivement sur votre participation mais aussi sur vos commentaires et suggestions. Ce questionnaire est disponible de mi-juillet et jusqu'en octobre 2005, auprès des structures listées ci-dessus.

Fédération SOS-Hépatites
43 rue du Dr Mougeot, 52100 Saint-Dizier
Tél : 03 25 06 12 12
Mail : contact@soshepatites.org
(En précisant «Enquête hépatites»
dans l'objet du mail)

ASUD
204-206 rue de Belleville,
75020 Paris
Tél : 01 43 15 00 66
secretariat.asud@club-internet.fr
(En précisant «Enquête
hépatites» dans l'objet du mail)

sida, un glossaire 2005

Depuis plus de 20 ans, nous sommes en lutte contre un virus qui nous amène à faire face à de nouvelles difficultés et à relever de nouveaux défis. En 1999, notre premier glossaire portait cette mention «Information = Pouvoir». Informer fait partie du rôle primordial d'Act Up. Aller chercher l'information partout où elle se cache, la transmettre ensuite, tout en s'efforçant de la rendre aussi claire que possible, la diffuser en direction de tous ceux et celles qui sont confrontés à la maladie, les personnes séropositives, leurs familles, leurs soignants. Le nouveau glossaire, version 2005, obéit aux mêmes exigences.

Chaque mois, nous apprenons l'arrivée d'une nouvelle molécule, d'une nouvelle piste thérapeutique, d'un nouveau concept. Nous nous sommes donné pour mission de tout entendre, de comprendre et d'expliquer.

Le Glossaire 2005 contient, autant que possible, les récentes acquisitions médicales. Un grand nombre de mots ayant trait à l'infection à VIH, mais aussi aux co-infections VHC et VHB, ont été revus ; leur définition s'accompagne souvent d'explications, augmentant le nombre de pages, mais rendant ce glossaire plus pédagogique. Ainsi, nous espérons que l'accès à l'information sera plus direct, donc moins rébarbatif !

La commission Traitements & Recherche d'Act Up-Paris est convaincue que cet ouvrage, en 2005, reste un outil précieux pour ceux et celles qui sont confrontés à cette maladie «au long terme», comme on dit aujourd'hui, qu'est l'infection à VIH. Il est utile tant aux personnes nouvellement atteintes pour qui ce domaine est encore inconnu, que pour celles pour qui ces mots sont habituels, mais pas nécessairement lumineux.

La dernière version datait de 2001. Nous avons pris du temps, mais le résultat est à la hauteur de notre attente. La version qui sortira en septembre a été agrémentée de nombreuses définitions (plus de 700 entrées), élargie d'un chapitre concernant le suivi plus détaillé, du tableau des médicaments publié dans Protocoles, de quelques croquis pour mieux comprendre l'infection à VIH et d'un classement de tous les mots définis par thématique afin de faciliter la consultation de ce glossaire.

Calendrier

À partir de la rentrée prochaine, la commission Traitements & Recherche se réunira à nouveau tous les 15 jours le jeudi à 19h. Vous pouvez nous rejoindre, le travail ne manque pas. Les prochaines réunions se tiendront les 8 et 22 septembre, 6 et 19 octobre, 3 et 17 novembre. 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

Les prochaines RéPI prévues pour le 2^{ème} semestre 2005 porteront sur la prise en charge tardive et sur les résistances. Elles se dérouleront au Centre Wallonie-Bruxelles, 46 rue Quincampoix, Paris IV^{ème}. Toutes celles passées font l'objet d'un compte-rendu que vous pouvez demander à notre coordinateur Traitements & Recherche.

Vous pouvez rejoindre l'association chaque mardi à 19h à l'amphithéâtre des Loges à l'Ecole nationale des Beaux-Arts, 14 rue Bonaparte, dans le VI^{ème}.

Pour se procurer «sida, un glossaire», il suffit d'adresser vos coordonnées et 6 timbres à tarif normal, à Act Up-Paris, sida un glossaire, BP 287, 75525 Paris Cedex 11.

NUCLEOSIDES

Traitements	Effets indésirables les plus fréquents	Associations contre-indiquées	Recommandations et commentaires
INHIBITEUR NUCLEOSIDIQUE DE LA TRANSCRIPTASE INVERSE			
COMBIVIR® GSK (zidovudine+lamivudine) 1 comprimé, 2 fois/jour AMM du 18/03/98	• 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.
EMTRIVA® Gilead (FTC/emtricitabine) 1 gélule/jour AMM du 24/10/03	• 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.
EPIVIR® GSK (3TC/lamivudine) 1 comprimé/jour AMM du 08/08/96	• 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.
HIVID® Roche (ddC/zalcitabine) 1 comprimé, 3 fois/jour AMM du 18/01/94	• 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.
KIVEXA® GSK (abacavir + lamivudine) 1 comprimé/jour AMM du 17/09/04	• Fatigue • Troubles digestifs • Risque d'allergie grave surtout les 1 ^{ers} 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®). • Troubles digestifs • Maux de tête.	zalcitabine, stavudine, emtricitabine, alcool (éthanol), ne pas débuter le traitement en même temps que névirapine.	- La lamivudine agissant contre le VHB, en tenir compte en cas de co-infection. - Non recommandé en cas de grossesse et d'insuffisance hépatique. - En cas d'hypersensibilité même sans éruption cutanée : contacter les urgences avec la notice de la boîte. - En cas d'arrêt du traitement, pour hypersensibilité, ne jamais reprendre l'abacavir ; risque mortel.
RETROVIR® GSK (AZT/zidovudine) 1 comprimé, 2 fois/jour AMM du 13/03/87	• 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.
TRIZIVIR® GSK (AZT + 3TC + abacavir) 1 comprimé, 2 fois/jour AMM du 28/12/00	• Allergie grave : hypersensibilité à l'abacavir (lire Ziagen®) pouvant entraîner l'arrêt du traitement • Effets indésirables de zidovudine (lire Rétrovir®), de lamivudine (lire Eпивir®) et d'abacavir (lire Ziagen®).	stavudine, alcool, emtricitabine, ribavirine, zalcitabine, ne pas débuter 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.
VIDEX® BMS (ddl/didanosine) 1 gélule/jour AMM du 05/05/92	• 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, ténofovir, 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.
ZERIT® BMS (d4T/stavudine) 1 gélule, 2 fois/jour AMM du 08/05/96	• 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.
ZIAGEN® GSK (abacavir) 1 comprimé, 2 fois/jour AMM du 08/07/99	• Fatigue • Troubles digestifs • Risque d'allergie grave surtout les 1 ^{ers} 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 débuter 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

INHIBITEUR NON NUCLEOSIDIQUE DE LA TRANSCRIPTASE INVERSE			
RESCRIPTOR Agouron (delavirdine) 2 comprimés, 3 fois/jour ATU nominative	• 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).
SUSTIVA® BMS (efavirenz) 1 comprimé/jour AMM du 28/05/99	• 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.
VIRAMUNE® Boehringer (névirapine) 1 comprimé/jour sur 14 jours ; puis 2/jour AMM du 05/02/98	• Risque d'allergie : fièvre, éruption cutanée sévère (rash) • Atteintes hépatiques graves.	saquinavir, ketoconazole, éthynil-oestradiol, rifampicine, efavirenz, ne pas débuter 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	
INHIBITEUR DE LA PROTÉASE				
AGENERASE® GSK (amprénavir) 8 capsules, 2 fois/jour AMM du 20/10/00	• 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.	
CRIVAN® MSD (indinavir) 2 gélules, 3 fois/jour AMM du 04/10/96	• 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.	
FORTOVASE® Roche (nouveau saquinavir) 1 gélule/jour AMM du 20/08/98	• Diarrhées • Lipodystrophie • Hyperglycémie • Hypertriglycéridémie • Hypercholestérolémie.	carbamazépine, efavirenz, névirapine, phénobarbital, phénitoïne, 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.	
INVIRASE® Roche (saquinavir) 3,4,5 gélules, 2 fois/jour AMM du 04/10/96	• 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.	
KALETRA® Abbott (lopinavir + ritonavir) 3 capsules, 2 fois/jour AMM du 20/03/01	• 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.	
NORVIR® Abbott (ritonavir) 6 capsules, 2 fois/jour AMM du 26/08/96	• 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.	
REYATAZ® BMS (atazanavir) 2 gélules/jour AMM du 02/03/04	• Nausées • Hypertriglycéridémie • Hypercholestérolémie • Hyperglycémie.		- Permet de remplacer les 8 gélules quotidiennes d'amprénavir. - Doit être associé à 1 gélule de ritonavir, à chaque prise.	
TELZIR® GSK (fosamprenavir) 1 comprimé, 2 fois/jour AMM du 12/07/04	• 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.	
TIPRANAVIR Boehringer 2 prises/jour ATU nominative	• 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.	
VIRACEPT® Roche (nelfinavir) 3 comprimés, 3 fois/jour AMM du 22/01/98	INHIBITEUR NUCLEOTIDIQUE DE LA TRANSCRIPTASE INVERSE			
VIREAD® Gilead (TDF/ténofovir) 1 comprimé/jour AMM du 05/02/02	• Troubles digestifs (vomissements, nausées, diarrhées, flatulences) • Diminution du phosphate sanguin provoquant des problèmes rénaux et osseux.	lamivudine, zalcitabine, 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.	
INHIBITEUR NUCLEOSIDIQUE ET NUCLEOTIDIQUE DE LA TRANSCRIPTASE INVERSE				
TRUVADA® Gilead (emtricitabine + ténofovir) 1 comprimé/jour AMM européenne début 2005	• Troubles digestifs (vomissements, nausées, diarrhées, flatulences) • Fatigue • Diminution du phosphate sanguin provoquant des problèmes rénaux et osseux • Maux de tête, vertiges • Insomnies, cauchemars • Baisse des globules rouges • risque d'acidose lactique • Hyperglycémie • Neutropénie • Hypertriglycéridémie • Possibilité d'éruption cutanée • coloration de la paume des mains.	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 et l'emtricitabine agissent aussi contre le VHB, en tenir compte en cas de co-infection, aussi bien à l'initiation qu'à l'arrêt du traitement.	
INHIBITEUR DE FUSION (D'ENTRÉE)				
FUZEON® Roche (T20/enfuvirtide) En injection sous-cutanée, 2 fois/jour AMM du 27/05/03	• 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

NUCLEOSIDE/
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®, Epivir®, 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, pour rapporter les effets secondaires à moyen et long terme.

Mise à jour juillet 2005

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 envoyée 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

--	--	--	--

DÉSIGNATION DU COMPTE À DÉBITER

BANQUE	GUICHET	N° DE COMPTE	CLÉ

NOM ET COORDONNÉES

DE L'ÉTABLISSEMENT TENEUR DU COMPTE À DÉBITER

--	--	--	--

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

COORDONNÉES DE LA CARTE À DÉBITER

N° DE LA CARTE	DATE D'EXPIRATION

AUTORISATION DE PRÉLÈVEMENT

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.