

[intro]

spécial Genève:

12^{ème} conférence mondiale sur le sida

Ce numéro de protocoles est principalement consacré aux informations concernant **les essais et les stratégies de traitement présentés** à Genève. La dernière édition de la conférence mondiale a battu tous les records d'affluence et d'abstracts présentés (plus de 6000 abstracts couvrant tous les aspects de l'épidémie). Si le slogan de la conférence : Bridging the gap (réduire l'écart) était sur toutes les lèvres, **peu d'efforts semblent fait** pour qu'effectivement, les séropositifs des pays pauvres (90% des 30 millions de personnes atteintes) aient accès aux traitements. Pour les malades de ces pays, même les rares essais qui leur sont proposés ne respectent pas toujours les principes éthiques. Cette conférence a également été l'occasion de vérifier l'attitude parfois arrogante des laboratoires pharmaceutiques, rivalisant dans la débauche de moyens pour avoir le plus beau stand d'exposition, mais **avars de renseignements** sur les effets secondaires de leurs médicaments. Leur mobilisation est également très restreinte en ce qui concerne l'accès aux antiviraux dans les pays du Sud, certains (les laboratoires Merck, entre autres) refusant même de baisser leur prix. Comment ne pas être également surpris par le nombre de résultats d'essais présentant encore des données avec des mesures de charge virale à 500 copies, alors

que l'efficacité d'un traitement (surtout s'il s'agit d'un traitement initial) se mesure dans sa capacité de réduire la charge virale à moins de 50, voire 20 copies.

Et les événements récents montrent que les laboratoires n'ont toujours pas vraiment compris **qu'il était indispensable d'associer les malades à leurs stratégies.**

Ainsi, le dernier épisode en date concerne le laboratoire Abbott. Confronté à un problème de fabrication de l'antiprotéase Norvir®, ce laboratoire n'a pas cru bon de rencontrer les associations pour faire le point. Les responsables espèrent que nous ferons circuler les informations qu'ils nous envoient, mais celles-ci sont fragmentaires, laissent dans l'ombre un grand nombre de problèmes et correspondent si peu à la «vraie vie» des patients !

Revenons enfin sur le problème des effets secondaires des antiprotéases, et notamment sur le métabolisme des graisses. Là encore, les laboratoires font la sourde oreille. Lors de la dernière RéPI consacrée à ce problème - qui perturbe très concrètement la vie quotidienne des patients et **peut même compromettre la compliance** - un seul des trois laboratoires invités a fait le déplacement.

3 REPÈRES

SPECIAL GENEVE

6 ADHÉSION

7 RÉSISTANCES

8 VIH/VHC

9 BREVES

12 HYDROXYURÉE

13 IL-2

14 ESSAIS

COMMENTÉS

15 LIPODYSTROPHIES

ZOOM

16 LASAGADESIP

17 NABILONE

18 GLOSSAIRE

20 LE NERF DE LA

GUERRE

les médias d'act up-paris

Pour vous informer et lutter efficacement contre le sida, Act Up-Paris a progressivement mis en place une série de médias accessibles à tous. Pour permettre à chacun de puiser aux meilleures sources l'information dont il a besoin. Et parce que plus que jamais, information = pouvoir.

► action, la lettre mensuelle d'Act Up-Paris

Action fait le point sur nos réflexions politiques, nos actions, leurs résultats (disponible par abonnement, 11 numéros par an, 80 F).

► action = vie

Cette publication traite des droits sociaux des personnes atteintes par le VIH. Elle est distribuée dans plus de 120 services hospitaliers à Paris et en Ile de France, sa diffusion s'étend peu à peu aux régions. Elle est également insérée dans Action.

► 3615 ACTUP (1,29 F/mn) et ses rubriques

Info Act Up-Paris, Info sida, Act Up news, opinions publiques, BAL internet, Achetez Act Up, Faire un Don. Les données Info sida concernent la définition de ce syndrome, les traitements disponibles, le dépistage, comment vivre avec le VIH, les relais associatifs, la sexualité, la toxicomanie, etc.

► internet

[http : //www. actupp. org/](http://www.actupp.org/)

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

Sur notre site : <http://www.actupp.org/>

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

A Paris, elles ont lieu tous les deux mois depuis deux ans et abordent autant les maladies opportunistes que les traitements antirétroviraux, la nutrition, les essais cliniques, les comptes rendus des principales conférences scientifiques, les droits sociaux etc. Chaque RéPI donne lieu à la publication d'un dossier complet adressé à toute personne qui en fait la demande (contre frais de port, 15 F). Des RéPI sont organisées en province.

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

Elle regroupe les principaux articles parus dans la presse française et internationale commentant des actions d'Act Up ou des sujets sur lesquels nous travaillons. Disponible sur demande contre frais de port, 10 F.

► information = pouvoir

Une brochure sur 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.

Pour l'obtenir, écrivez à Act Up-Paris, BP 287 75525 Paris cedex 11

► protocoles, bulletin d'information sur les essais cliniques en cours

Protocoles présente une information mise à jour régulièrement sur les essais thérapeutiques, les études physiopathologiques et les études de cohorte menées en France sur l'infection à VIH. Vous y trouverez le **résumé des essais en cours, les conditions d'entrée, ainsi que le commentaire critique** des membres de la commission Traitements & Recherches d'Act Up-Paris. Disponible par **abonnement** (équivalent à la couverture des frais d'envoi) : **50 Francs pour 6 numéros.**

protocoles
est un bulletin édité
par Act Up-Paris.

**Directeur
de la publication**
Philippe Mangeot

**Rédacteur
en chef**
Christophe Martet

Design
Bleu Cobalt

Maquette
Sylvère Beltrando
Didier Billon

**Ont participé
à ce numéro**
Jean Cazentre
Sylvain Coudret
Marc Jaffeux
Maryvonne Molina

Imprimerie
Autographe/Paris

nous contacter

► la permanence téléphonique d'Act Up-Paris sur les essais cliniques et les traitements, les lundi et vendredi de 15h à 19h.

01 49 29 04 04

repères

► essais, les lieux

Nous avons indiqué pour chaque essai les coordonnées de l'investigateur principal. La liste des différents centres qui recrutent à Paris comme en province peut vous être communiquée par téléphone au **01 49 29 04 04**, les lundis et vendredis de 15h00 à 19h00.

► réfléchir

La loi oblige les investigateurs des essais à fournir aux patients une note d'information ainsi qu'un formulaire de consentement éclairé que le patient doit obligatoirement signer avant de participer à un essai. Vous pouvez l'emporter avec vous et prendre le temps qu'il faut pour réfléchir avant de le signer. Il est possible de demander conseil auprès d'un autre médecin, de votre entourage ou d'une association.

► adhérence/adhésion

Il est important que vous demandiez à votre médecin quels sont les effets secondaires que vous risquez de ressentir et les contraintes de prise des traitements

proposés dans un essai. En effet - et c'est particulièrement important avec les antiprotéases - il est indispensable de suivre son traitement en respectant rigoureusement les doses et les horaires de prise pour éviter au maximum les risques de résistances, voire d'échec, qui surviennent lorsque ces conditions ne sont pas remplies. De même, ne réduisez pas les doses et n'arrêtez pas votre traitement, ne serait-ce que pour une seule journée, sans en parler d'abord avec votre médecin.

► bilans

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

► résultats complets

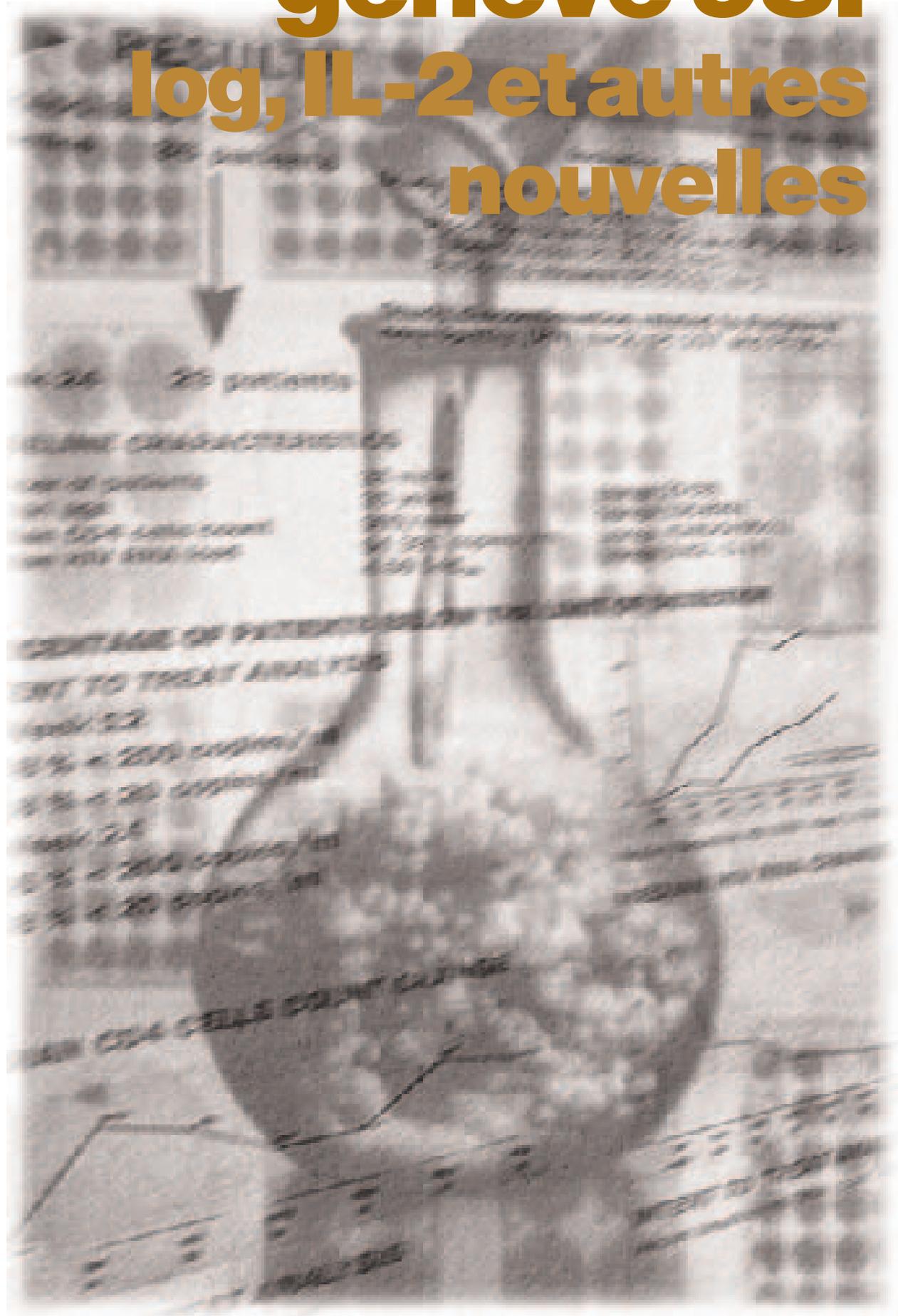
Les résultats de l'essai auquel vous aurez participé devront vous être communiqués par les investigateurs. Il leur sera peut-être difficile de préciser au moment de l'inclusion dans l'essai quand ces informations seront disponibles. En effet, la durée totale de l'essai et son analyse peuvent varier,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

appellations

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

Type d'antirétroviral	Abréviation de la formule chimique	Dénomination Commune Internationale	Nom commercial
inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse	AZT	zidovudine	RETROVIR®
	ddl	didanosine	VIDEX®
	ddC	zalcitabine	HIVID®
	d4T	stavudine	ZERIT®
	3TC	lamivudine	EPIVIR®
	1592	abcavir	ZIAGEN®
inhibiteurs de la protéase		saquinavir	INVIRASE®
		ritonavir	NORVIR®
		indinavir	CRIXIVAN®
		nelfinavir	VIRACEPT®
	141 W 94	amprenavir	AGENERASE®
inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse		névirapine	VIRAMUNE®
		delavirdine	RESCRIPTOR®
	DMP 266	efavirenz	SUSTIVA®
	MKC 442	[pas encore]	[pas encore]

genève 98: log, IL-2 et autres nouvelles



Lors d'une des toutes premières sessions de cette conférence, trois orateurs se sont succédés pour présenter l'état de l'art en matière de traitement antirétroviral. Un rappel sur trois étapes importantes : l'initiation du traitement, le suivi du traitement, le traitement à long terme.

Stephano Vella, médecin à Rome, a d'abord rappelé que depuis dix ans, chaque étape dans la disponibilité de médicaments plus puissants a montré des effets bénéfiques, on le voit aujourd'hui avec la baisse de la mortalité liée à l'utilisation des inhibiteurs de protéase. Aujourd'hui selon lui, l'infection à VIH est potentiellement une infection contrôlable sur une échelle de plusieurs décennies.

► quand commencer ?

Alors que l'idée d'éradication a pris du plomb dans l'aile, puisque l'on sait aujourd'hui que l'infection est latente dans des cellules réservoirs encore inatteignables par la thérapie, les patients doivent être prêts à un traitement de longue durée. Les paramètres principaux restent les CD4 et la charge virale qu'il convient de regarder en tendance et pas sur un seul test. Mais ces critères **doivent être individualisés par niveau de risque** et il faut peser aussi entre les bénéfices du traitement et ses problèmes : toxicité des médicaments, détérioration de la qualité de vie, résistances.

► comment commencer ?

Avec un traitement qui abaisse la charge virale à moins de 50 copies. Il y a aujourd'hui 11 médicaments approuvés en Europe et aux Etats-Unis. L'utilisation de deux analogues nucléosidiques et d'une antiprotéase, qui est le traitement de référence, présente aussi des difficultés : c'est un traitement complexe, l'adhésion n'est pas facile et l'échec à ce type de traitement compromet les choix futurs. Deux analogues nucléosidiques plus un non nucléoside semblent moins efficaces (voir cependant l'étude sur l'efavirenz plus loin dans ce dossier) et s'il y a échec, le patient a grillé tous les non nucléosidiques. Une quadrithérapie avec deux analogues nucléosidiques, un non nucléoside et une antiprotéase est évidemment efficace, **mais l'adhésion est un vrai problème dans ce cas de figure** et s'il y a échec, il n'y a plus de choix possible. L'antiprotéase est-elle toujours préférable en premier traitement ? Des essais (Initio, ACTG 384, ACTG 388) devraient démarrer bientôt et permettre d'obtenir des réponses à cette question.

► reste la question du traitement des enfants qui devrait être semblable aux traitements des adultes, pourtant certains médicaments ne sont toujours pas formulés pour eux.

Enfin, des questions restent en suspens. La reconstitution immunitaire est-elle possible ? Est-ce que le traitement immunitaire peut améliorer les choses ?

► douglas richman, qui préside la conférence américaine sur les rétrovirus, a présenté des données sur le suivi du traitement.

Les CD4 mesurent la distance vers les infections opportunistes et le décès, la charge virale mesure l'allure à laquelle les cellules sont détruites. Pour des décisions thérapeutiques, le mieux est de faire un test suivi d'un deuxième tout de suite après s'il y a un changement et d'un troisième 4 semaines après. Pour les patients non traités, le test à moins de 500 copies est suffisant. En revanche, pour un suivi plus efficace du traitement, le test à 50 copies est désormais à recommander. Si on utilise le test à 50 copies, **il convient de ne pas paniquer devant un rebond de charge virale (si l'on passe par exemple de l'indélectabilité à 150-200 copies)**. Il faut voir d'abord s'il n'y a pas eu une erreur dans le test ou si le médicament a été pris correctement.

Enfin, avec son sens de la formule, Douglas Richman a conclu que les informations sur le rôle des tests de résistance seraient bientôt prime-time.

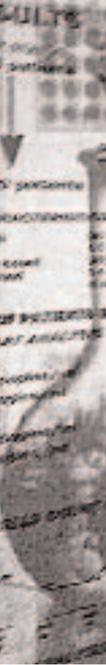
► sur le traitement à long terme et les thérapies de sauvetage,

Patrick Yéni de l'hôpital Bichat a rappelé les effets secondaires des antiprotéases (notamment les problèmes de métabolisme des graisses, voir article page 15) et les inconvénients liés à la fréquence et à la lourdeur des prises. **Mais les essais d'allègement ont montré qu'il ne fallait pas retirer un médicament.** La simplification des doses, pourquoi pas : le nelfinavir en deux prises semble aussi efficace par exemple.

En cas de changement de traitement, une décision rapide semble plus efficace. Patrick Yéni a rappelé les résultats d'une étude qui montre que chez les patients ayant changé de traitement avant d'atteindre 15 000 copies de charge virale, 75% d'entre eux obtenaient moins de 200 copies avec le nouveau traitement contre seulement 35% de ceux qui avaient plus de 15 000 copies au moment du changement.

Mais conserver son traitement en attendant mieux peut être une option, surtout si l'immunité reste élevée.

Pas de révélations fracassantes ou de changement réel des stratégies en cours lors de cette session. Mais plutôt l'occasion de mettre les pendules à l'heure, ce qui semblait naturellement s'imposer en Suisse.



l'adhésion : un enjeu capital

Les conséquences de la non adhésion à un traitement sont principalement sa moindre efficacité. Dans protocoles n° 4, nous avons évoqué cette étude américaine qui montrait que la prise à 100% du traitement était corrélée à une plus grande proportion de patients ayant une charge virale indétectable. Dans une session de la conférence, plusieurs intervenants se sont attachés à décrire les raisons de la non observance et les moyens de la combattre ou de l'éviter.

► le phénomène de non adhésion est important

Une enquête réalisée avec 75 patients d'un essai clinique américain a ainsi révélé que 11% des patients n'avaient pas pris leur médicament la veille du questionnaire et 13% l'avant veille.

Dans une autre étude avec 134 patients de l'hôpital de San Francisco, 12% avaient sauté une prise la veille et en tout, 30% des patients avaient sauté une prise dans les trois jours précédant l'enquête.

► quelles en sont les raisons ?

Une enquête par téléphone sur 665 patients a été conduite pour déterminer les causes potentielles de la non complianc. Les réponses des patients sont bien différentes de celles des médecins interrogés.

Médecin	Patient
nombre de doses ou de pilules 59%	16%
effets secondaires 28%	13%
prise pendant ou en dehors des repas 5%	22%
complexité des horaires de prise 1%	14%
autre (vie privée, travail) 5%	26%

Dans l'enquête de l'hôpital de San Francisco sur 134 patients, les facteurs suivants ont été identifiés comme les principales raisons de la non observance:

j'ai oublié	43%
je me suis endormi	36%
j'étais à l'extérieur	32%
j'ai changé d'emploi du temps	27%
j'étais trop occupé	22%
je ne me sentais pas bien	11%

Les facteurs les plus prédictifs étaient liés au niveau d'éducation et de revenus. La consommation d'alcool, de cocaïne et de crack a un impact sur la complianc. L'absence de certitude sur l'efficacité du traitement et un état dépressif ont aussi un impact sur l'adhésion.

► les mécanismes pour améliorer la complianc

Paul Ward, du Terrence Higgins Trust en Grande Bretagne, qui est séropositif depuis 1984, a identifié six questions qui doivent être résolues pour que le patient adhère mieux au traitement:

- **le traitement va-t-il marcher ?**
- **est-ce que je vais développer des résistances ?**
- **serais-je capable de surmonter les effets secondaires ?**
- **serais-je capable de maîtriser les horaires de prise ?**
- **les traitements vont-ils améliorer ou aggraver mon état général ?**
- **est-ce que je dois changer mon emploi du temps ?**

Il suggère également que les patients n'accepteront pas les traitements s'ils pensent qu'ils ne sont pas susceptibles de développer la maladie ou si les médicaments ne vont pas marcher pour eux. Les mécanismes pour assurer une meilleure complianc:

- **s'assurer que le médecin et le patient sont bien informés,**
- **développer une relation de confiance entre les deux,**
- **envisager un planning individualisé du traitement,**
- **prendre en compte le mode de vie et l'emploi du temps du patient,**
- **démarrer le traitement quand le patient est prêt.**

Tous les intervenants s'accordent pour reconnaître que c'est avant le démarrage d'un traitement que le gros travail de préparation à la complianc doit être fait. Un médecin australien passe ainsi deux heures avec chaque patient avant la mise sous traitement.

résistances sur le lac majeur

Deux jours avant le début de la conférence, quelques happy few avaient pu assister à l'atelier sur les résistances, qui avait lieu cette année au bord du lac Majeur (sûrement plus agréable que le Palexpo genevois). John Mellors en fit un résumé lors de la conférence.

Une des mauvaises nouvelles est que la résistance croisée existe aussi pour les médicaments prêts à être commercialisés, ce qui en fait de mauvais candidats pour des thérapies de sauvetage : **c'est le cas pour l'abacavir (analogue nucléoside), l'efavirenz (analogue non nucléoside) et l'amprénavir (antiprotéase).** Mais c'est aussi vrai pour le Prévéon (voir protocoles n° 5) qui est pourtant un analogue nucléotide (donc sensiblement différent des autres analogues de la transcriptase inverse) mais qui présente des résistances croisées avec l'AZT.

► beaucoup de chercheurs et de cliniciens doutent encore de l'utilité clinique

des tests de résistance génotypiques et phénotypiques. Des progrès ont été faits notamment dans l'analyse de données de résistances sur une large échelle, mais ce que l'on sait aujourd'hui, c'est que ces tests peuvent prédire l'échec virologique, **mais que le chemin est encore long pour qu'ils permettent de le combattre.**

Une question qui nous est souvent posée sur la ligne téléphonique concernent **la transmission de virus résistants.** Avec ce que l'on sait aujourd'hui de la transmission de virus résistants à l'AZT, les informations ne sont pas surprenantes même si elles font un peu froid dans le dos. Une étude sur des patients récemment infectés à San Francisco a montré que 16% d'entre eux avaient une résistance à l'AZT, 8% au 3TC et que deux patients avaient une multi-résistance. **Ces deux patients ont évidemment mal répondu au traitement.**

Sur une cohorte suivie à Genève, les données sur 67 patients récemment infectés (abstract 32280) entre janvier 96 et décembre 97 ont révélé la présence de mutations de résistance à l'AZT chez 7,5% d'entre eux, au 3TC, à la névirapine et à la ddC, et 10 patients (15%) avaient une mutation de résistance aux anti-protéases.

► ces données montrent, s'il en était encore besoin, l'importance de la prévention.

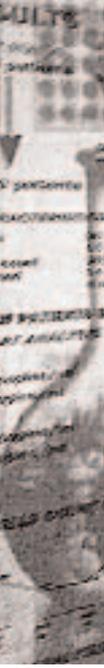
Mais on ne sait pas encore quelles sont leurs implications dans la pratique clinique. **Faudrait-il par exemple effectuer des tests de résistance chez les patients nouvellement infectés ?** Cela pourrait avoir un sens, le problème est que le diagnostic n'étant pas toujours fait au plus près de l'infection, les virus sauvages auraient repris le dessus et le test ne révélerait pas la présence de souches résistantes minoritaires.

► cohorte prédictive

Dans cette étude de cohorte présentée cette fois à la conférence de Genève, l'objectif était de voir l'effet des marqueurs CD4 et de charge virale sur le risque de sida et de mortalité.

Les données concernant l'histoire médicale de 2467 patients entre 1992 et 1996 avec de 200 à 500 CD4 ont été analysées, les mesures étaient effectuées toutes les 12 semaines. L'étude a comparé les 16% de patients qui ont progressé vers le sida ou la mort à un groupe de non progresseurs de 291 personnes. Il ressort de cette étude que **les chances de ne pas développer le sida dans les trente mois sont élevées** quand les patients ont moins de 10 000 copies de charge virale et plus de 200 CD4. Une réduction de 1 log de la charge virale (charge virale divisée par 10) conduit à une réduction du risque de 75 %. Pour les CD4, **c'est le nombre que vous avez maintenant qui compte** et non pas le niveau que vous avez pu avoir avant. Pour la charge virale, en revanche, **c'est la durée de la suppression dans le temps qui est importante.**

Le message que ce chercheur voulait faire passer est le suivant : les patients sous bithérapie avec moins de 10 000 copies et plus de 200 CD4 peuvent attendre des traitements plus efficaces (et mieux tolérés) car le risque de progression est faible dans les 30 mois. **Mais il y a peut être néanmoins un risque de conserver trop longtemps un traitement sous optimal.**



VIH-VHC: un couple problématique

Le traitement antirétroviral contre le VIH aggrave-t-il l'infection à VHC chez les patients co infectés? Pas facile de répondre à cette question pourtant cruciale quand on regarde les communications faites à ce sujet à Genève.

Dans une étude prospective réalisée par Gilles Pialoux de l'hôpital Pasteur (abstract n° 22243), l'objectif était de déterminer **l'effet de la restauration immunitaire lors d'une thérapie incluant un inhibiteur de protéase (HAART pour Highly Active Anti Retroviral Therapy) sur l'infection à VHC**. La méthode consistait à mesurer les charges virales VHC et VIH trois mois avant la mise sous HAART et six mois après, ainsi que les fonctions hépatiques, les CD4/CD8 et à pratiquer une biopsie du foie. Chez dix patients dont l'infection VHC était évolutive, la détérioration des lésions hépatiques était chronologiquement parallèle à la remontée des taux de CD4 et CD8.

► à travers cette étude, les auteurs suggèrent que l'amélioration immunitaire sous HAART peut faciliter la survenue d'infection VHC sévère chez les patients co-infectés.

Une autre étude, suisse cette fois (abstract n° 22238), montre que le traitement anti VIH n'a pas d'effet sur la charge virale VHC sur le long terme. Cette étude confirme **qu'il existe bien une élévation transitoire de la charge virale VHC après l'introduction d'une trithérapie**, mais qu'à long terme (l'étude a suivi les patients jusqu'à 17 mois), la trithérapie n'a pas d'effet bénéfique sur la charge virale VHC, malgré un effet persistant sur la charge virale VIH et sur les CD4/CD8.

Ces données semblent confirmées par une autre étude de l'hôpital Raymond Poincaré de Garches (abstract n° 22252) qui a comparé des résultats de tests sur les transaminases, la charge virale VIH, la charge virale VHC au début du traitement par trithérapie, au 3ème mois et au 6ème mois. Les auteurs suggèrent que malgré une diminution importante de la charge virale VIH et une remontée significative des CD4, **le traitement est sans effet sur la charge virale VHC quel que soit le génotype.**

► pourtant le traitement du VIH demeure essentiel et son efficacité est la même chez les patients co-infectés.

C'est ce que montre l'étude menée à l'hôpital d'Avicenne (abstract n° 12326) par Bernard Jarrousse. Avec un point à surveiller, **l'hépatotoxicité liée à l'utilisation de l'indinavir, qui semblait significativement plus importante chez les patients co infectés**. Reste enfin la question du traitement de l'infection VHC chronique qui est souvent problématique chez les patients co infectés, comme le confirme une étude de cohorte chez des patients de l'hôpital d'Avicenne (abstract n° 60806). Peu de patients VHC+ ont reçu un traitement d'interféron et 4 des 7 patients traités ont dû l'arrêter pour des raisons d'intolérance ou d'inefficacité.

brèves

dream on, david

De conférence en conférence, David Ho, homme de l'année en 1996 et médecin à New York, intervient pour parler de l'éradication possible du virus chez les patients séropositifs. Depuis Vancouver, il a pourtant modéré son optimisme. Alors que lors de cette précédente conférence, il nous avait, à grands renforts de modèles mathématiques, affirmé que l'éradication était possible en 18 mois, il a réévalué son pronostic : **à Genève, il estime ce délai à ... 10 ans.** Bien sûr, cela implique des patients super compliants, qui tolèrent bien la trithérapie, n'oublie pas une seule prise et surtout qui bénéficieraient du traitement dès le début de leur infection. On peut toujours rêver...

TMF

La trithérapie semble bien bénéficier à la fois à la mère et à son enfant à naître. Ainsi, le fait pour une femme séropositive de suivre une trithérapie permet de réduire de manière très spectaculaire le taux de transmission. Dr. Karen Beckerman, obstétricienne à San Francisco, a indiqué que depuis 1995, seulement un enfant sur 55 nés de mères séropositives était né infecté. Il se trouve que la mère de cet enfant ne suivait pas bien son traitement. Il semble donc qu'un traitement en trithérapie de la mère soit encore plus efficace pour limiter la transmission materno foetale que **le seul protocole AZT aujourd'hui utilisé.**

méthadone et antiprotéase

Il existe bien peu d'études sur les interactions ou les conséquences de l'utilisation des antiprotéases chez les toxicomanes suivant un programme méthadone. Une équipe italienne de l'hôpital Spallanzani de Rome a évalué **la tolérance, la compliance, l'efficacité des trithérapies dans une cohorte de 55 patients sous méthadone** dont les résultats furent comparés à ceux d'un groupe contrôle de 21 patients sous IP (abstract n° 41202). Après un suivi de 6 mois, 20% (11) des patients du groupe méthadone avaient arrêté le traitement : 4 pour intolérance gastro-intestinale, 2 pour des coliques néphrétiques, 2 à cause d'élévation de transaminases, 1 pour anémie et 2 cas de neuropathie. Dans le groupe contrôle, 38% d'arrêts de traitement, principalement pour intolérance gastro-intestinale et pour anémie. 90% des patients dans les deux groupes étaient compliants. Une baisse moyenne de la charge virale de 1,7 log a été observée dans les deux groupes. **Les effets secondaires n'étaient pas plus fréquents dans le groupe sous méthadone,** mais les auteurs concluent que des études sont encore nécessaires pour connaître les interactions entre méthadone et IP.

les usagers de drogues sont compliants

Une étude suisse permet de bousculer les idées reçues : les toxicomanes sont des patients compliants. Markus Flepp de l'hôpital universitaire de Zurich a souligné que, malgré les problèmes posés par le traitement du fait des co infections et de l'utilisation de drogues illicites, le traitement est fondamental pour les toxicomanes (mais qui en doutait encore?). Dans une étude sur 21 patients traités par ddl, d4T et nelfinavir et suivis pendant 2 ans, les résultats montrent que le traitement a conduit à une baisse drastique de la charge virale, une amélioration très nette de leur qualité de vie et l'adhésion était bonne chez 70% de ces patients.

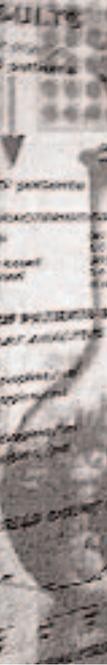
traitement de sauvetage

Lors de la session des late breakers (dernière minute), le jour de clôture, Steven Deeks de San Francisco a présenté les résultats d'un **traitement de sauvetage comparant névirapine + abacavir + 2 IP à un analogue nucléoside + abacavir + 2 IP** (les deux IP étant le nelfinavir et le saquinavir nouvelle formulation) chez des patients ayant échoué sous indinavir. A 20 semaines, le traitement comprenant la névirapine surpassait le traitement avec analogues nucléosides et permettait une réduction de 2 log de la charge virale. Ceci suggère qu'il existe peut être une synergie entre la névirapine et l'abacavir (abstract 22490).

mariage annoncé

Le docteur Anthony Japour a présenté les résultats de la combinaison ABT-378 et Ritonavir (abstract 12460). L'ABT-378 est une nouvelle antiprotéase. Son utilisation avec des doses réduites de Ritonavir (100 mg deux fois par jour) augmente sa biodisponibilité de 50 à 100 fois. Un essai de phase II a inclus 32 patients naïfs, randomisés pour recevoir soit ABT-378/RTV à 200/100 mg deux fois par jour ou 400/100 mg deux fois par jour. A la 3ème semaine, les patients rajoutaient du 3TC et du d4T. Les résultats intermédiaires chez les patients qui ont terminé 24 semaines de traitement **montrent chez 91% d'entre eux un charge virale inférieure à 400 copies (mais l'étude ne dit pas à quel niveau ils étaient avant le traitement).** Abbott prévoit, au vu des résultats complets, de coupler les deux médicaments dans une seule pilule. Mais les noces risquent d'être retardées à cause des problèmes de fabrication du Norvir® (voir page 12).

.../...



événements cliniques sous antiprotéase

Une étude française (abstract n° 12266) a évalué les facteurs pronostiques de la survenue d'effets indésirables, d'infections opportunistes ou encore de l'arrêt du traitement. Elle a examiné une cohorte de 451 patients mis sous antiprotéase entre mars et mai 1996 dans trois hôpitaux (Bichat, Pitié Salpêtrière à Paris, Pellegrin à Bordeaux). Les données thérapeutiques et cliniques, la mesure de la charge virale et des CD4 sont rassemblées le jour de la mise sous traitement, au premier mois (M1), à M3 et tous les trois mois ensuite.

L'aspect le plus perturbant de cette étude est l'importance de la survenue d'effets indésirables (la probabilité est de 44%) et surtout des interruptions de traitement (la probabilité est de 47%). On est loin des titres ronflants de la presse sur le miracle des trithérapies et les problèmes liés à la compliance et aux effets secondaires prennent ici toute leur force, même si les auteurs soulignent que l'efficacité prouvée des traitements est à mettre en regard de ces difficultés de parcours.

cheese, tipranavir, spice...

La recherche de noms évocateurs pour les essais ne semble pas seulement être l'apanage des investigateurs français si l'on en croit les exemples qui vont suivre.

Le premier nous vient de Hollande où un essai comparant indinavir ou saquinavir nouvelle formule (Fortovase®) avec AZT + 3TC. Le nom de l'essai est CHEESE (pour Comparative trial of HIV-infected patient Evaluating Efficacy and Safety of saquinavir - Enhanced oral formulation and indinavir given as part of a triple drug regimen, ouf...). Cet essai a recruté 62 patients naïfs de traitement ou ayant eu moins de 12 mois d'AZT (abstract n° 12267) et les résultats sur les patients ayant eu 24 semaines de traitement ont été présentés. Au départ, la moyenne des CD4 était de 300 et la charge virale de 5 log. **Après 12 semaines de traitement, 90% des patients avaient une charge virale <400 copies/ml.** A la 24^{ème} semaine, 90% de tous les patients obtenaient une charge virale <50 copies/ml. Mais la différence majeure et encore inexplicée est dans le nombre de CD4 : plus 177 CD4 dans le groupe saquinavir nouvelle formulation contre 93 dans le groupe indinavir.

Les anglais, mais qui d'autre pouvait le faire, n'ont pas hésité à nommer un de leurs essais SPICE (go girls !)

Enfin, Pharmacia & Upjohn a trouvé un nom pour la molécule PNU-140690: **tipranavir** (pourquoi pas...). Dans un essai de phase II (Abstract n° 41176), le tipranavir était administré à 900, 1200 et 1500 mg trois fois par jour. La réponse maximale en terme de

charge virale a été de 1,3 log, mais à la 12^{ème} semaine, elle est revenue à -0,7 log de la charge virale initiale. Ceci s'explique sans doute par la lourdeur des prises : **10 cachets trois fois par jour (rien que ça)**, ce qui n'a pas facilité la compliance. Le laboratoire annonce qu'il va reformuler la molécule (il aurait peut être pu y penser avant, non?).

efavirenz

L'une des molécules qui présente de bons résultats est l'efavirenz du laboratoire Dupont Pharma. Une demande d'AMM a d'ailleurs été déposée le 29 juin à l'Agence Européenne du Médicament, mais l'efavirenz (nom commercial : Sustiva®) est déjà disponible en ATU. La communication la plus importante concernant ce non nucléosidique portait sur les résultats à 24 semaines d'un essai comparant l'efavirenz à l'indinavir dans une trithérapie avec deux analogues nucléosidés (AZT et 3TC) (abstract n°22336). Les 450 patients étaient naïfs de 3TC, de non nucléosidés, et d'inhibiteur de protéase, avec des CD4 supérieurs à 50 et une charge virale supérieure à 10 000 copies/ml. **La combinaison comprenant de l'efavirenz abaisse la charge virale en dessous de 400 copies dans une proportion plus importante que pour le groupe contrôle.** Et moins de patients dans le groupe efavirenz ont quitté l'essai en raison des effets secondaires.

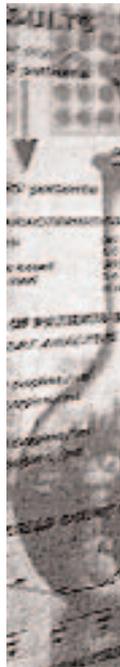
L'effet secondaire le plus important avec l'efavirenz sont les vertiges. Cet essai tendrait à montrer que une combinaison sans inhibiteur de protéase peut faire aussi bien et peut être même mieux que la trithérapie de référence dans un traitement de première intention.

L'un des avantages de l'efavirenz est **qu'il est dosé en une prise par jour, ce qui pourrait grandement faciliter la compliance.** Mais son efficacité est sans doute compromise pour les patients qui ont déjà développé des résistances aux autres non nucléosidés (névirapine et delavirdine).

immunogen

En late breakers, Fred Valentine, immunologiste de l'université de New York, a présenté les résultats préliminaires d'un essai clinique (abstract 31227), multicentrique, en double aveugle sur 43 patients traités pendant 4 semaines par AZT + 3TC + indinavir. Au bout des 4 semaines, cet essai comparait un groupe recevant alors un placebo et un groupe recevant un composé appelé Remune HIV Immunogen de la société Immune Response/Agouron en plus de la trithérapie et ce pour 4 semaines.

REMUNE™ est constitué d'enveloppes inactivées du VIH exemptes de GP 120. Les deux groupes ont évolué de façon similaire. La charge virale est inférieure à 40 copies dès la 16^{ème} semaine et le taux de lymphocytes CD4, voisin initialement de 500, augmente de 137 et de 109 suivant les groupes. Le propos de l'essai était de mesurer la réponse proliférative des lymphocytes dans les deux groupes (lymphocyte proliferative response : LPR) sous traitement antiviral intensif (HAART). Dans la plupart des infections virales, le contrôle de la maladie est asso-



ciée à une forte réponse proliférative des lymphocytes, c'est-à-dire la capacité de certaines cellules du système immunitaire dans le sang de reconnaître le virus, de se développer rapidement et de mobiliser d'autres cellules du système immunitaire contre ce virus. Mais dans le cas du VIH, il a été démontré que la LPR est absente à tous les stades de l'infection sauf pour une petite minorité de patients, qui sont les non progresseurs à long terme.

Seuls les 21 patients sous REMUNE™ ont montré une réponse immunitaire IN VITRO comparable justement à celle des non progresseurs à long terme.

Le Pr. Valentine insiste pour rappeler que ces résultats sont préliminaires. L'examen de la LPR est réalisée in vitro en laboratoire. Il reste à vérifier que cette faculté des CD4 se traduit effectivement IN VIVO par une protection immunitaire accrue contre le VIH. D'autres études sont réalisées pour étudier la réponse immunitaire fonctionnelle après traitement par REMUNE™. On suit également l'évolution des chemokines, du TNF alpha. La plupart de ces études ont lieu aux Etats-Unis et en Espagne. Elles confirmeront peut être l'intérêt clinique de combiner Remune Immunogen à un traitement antiviral puissant.

essais en préparation

Voici quelques essais qui devraient démarrer prochainement et dont nous parlerons en détail dans les prochaines éditions de protocoles :

- Initio : il s'agit d'un essai international de stratégie à partir de combinaisons comprenant ou pas des antiprotéases. En France, l'essai est géré par l'ANRS et 200 personnes seront incluses. Toutes les personnes incluses doivent avoir plus de 5 000 copies de charge virale.

- Narval : cet essai s'adresse à des patients en échec de trithérapie et utilise le test RVA (voir protocoles 5) de mesure des résistances phénotypiques pour évaluer son intérêt dans le choix des traitements. Mais le délai de rendu du résultat est très long : 66 semaines. Cela paraît impossible de faire attendre les patients en échec aussi longtemps et l'ANRS va peut être revoir sa copie.

Sur le traitement de la primo infection, l'ANRS prépare un essai qui associe l'interferon à une trithérapie antirétrovirale. Les laboratoires pharmaceutiques eux aussi préparent des essais, mais ils sont toujours aussi avares d'informations.

charge : le tableau

il n'est pas toujours facile de s'y retrouver dans les logs, les copies/ml inscrits sur les comptes-rendus des tests de charge virale ou des résultats d'essais. Voici pour vous faciliter la tâche un tableau récapitulatif des principaux résultats.

► Nombre absolu de copies/ml

1 log = $10^1=10$	1,5 log = $10^{1,5}=31,6$
2 log = $10^2=100$	2,5 log = $10^{2,5}=316,2$
3 log = $10^3=1\ 000$	3,5 log = $10^{3,5}=3\ 162,2$
4 log = $10^4=10\ 000$	4,5 log = $10^{4,5}=31\ 622,7$
4,7 log = $10^{4,7}=50\ 000$	5 log = $10^5=100\ 000$
5,3 log = $10^{5,3}=200\ 000$	5,7 log = $10^{5,7}=500\ 000$
6 log = $10^6=1\ 000\ 000$	

► Variation du nombre de copies

+ 0,3 log = x 2 = +100%
+ 0,5 log = x 3,16 = + 316%
+ 0,176 log = x 1,5 = + 50%
+ 1 log = x 10 = + 1000%
-0,3 log = x 0,5 = -50%
-0,4 log = x 0,398 = -60%
-0,5 log = x 0,316 = -68%
-0,6 log = x 0,25 = -75%
-0,7 log = x 0,2 = -80%
-0,8 log = x 0,1585 = -84%
-0,9 log = x 0,1259 = -87%
-1 log = x 0,1 = -90%
-2 log = x 0,01 = -99%
-2,5 log = x 0,00316 = -99,68%
-3 log = x 0,001 = - 99,9%
-3,5 log = x 0,000316 = -99,97%

hydréa® : des résultats encourageants

Un médicament vieux de trente ans va-t-il devenir l'ami des séropos? L'hydroxyurée (HU), commercialisé en France par le laboratoire BMS sous le nom de Hydréa®, et utilisé pour le traitement de certaines formes de cancer représente une nouvelle approche pour la suppression de la réplication virale et son intérêt pourrait bien être confirmé dans les stratégies de sauvetage.

En tout cas, les résultats que nous présentons ci-dessous sont particulièrement encourageants. Il a été notamment observé que la **bithérapie ddl/hydroxyurée permettait de renforcer l'action de la ddl**, et que l'hydroxyurée pourrait conférer une efficacité retrouvée à d'autres analogues nucléosidiques, ce qui pourrait être intéressant dans le cadre de traitements de sauvetage.

Dans un essai sur 40 patients traités avec ddl + HU (abstract 41180), 12 sont restés avec ce traitement après 28 mois. Au début du traitement la charge virale était de 20 422 copies (valeur médiane) et le nombre des CD4 était de 376. **La charge virale est restée indétectable chez 11 patients pendant une moyenne de 14 mois.**

► une meilleure restauration immunitaire

Le Dr Franco Lori, directeur de l'institut de recherche génétique à l'Université de Georgetown a constaté que l'utilisation de l'hydroxyurée résultait en une restauration immunitaire importante, même chez des patients lourdement prétraités.

Dans un autre essai présenté par Sergio Lupo (abstract n° 12235) de Buenos Aires, des traitements comprenant de l'hydroxyurée étaient étudiés chez 183 patients naïfs de traitement avec de 201 à 500 CD4.

Les patients étaient randomisés pour recevoir soit :

- **ddl + AZT**
- **ddl + d4T**
- **ddl + hydroxyurée, ou**
- **ddl + d4T + hydroxyurée.**

Hydroxyurée était prescrite à 500mg deux fois par jour. Des données sont disponibles pour 118 patients traités pendant 24 semaines. **Après 24 semaines, 76% des patients sous trithérapie avaient moins de 400 copies**, contre 53-56% dans les autres groupes. Mais les CD4 n'ont augmenté que de 5-20/ml. Les conclusions sont que l'hydroxyurée avec la ddl fait aussi bien que les autres bithérapies et que **la trithérapie ddl + d4T + HU obtient le meilleur résultat.**

► l'hydroxyurée est sûre, excepté la lymphopénie (baisse des lymphocytes) notée chez de nombreux patients et dont on ne connaît pas les conséquences cliniques.

Un autre essai fort intéressant a été présenté lors d'une session. Steve Miles, de Los Angeles a conduit un essai de traitement de sauvetage incluant l'hydroxyurée (abstract n° 12205). 17 patients au stade avancé de l'infection, avec 62 CD4 de moyenne et une charge virale > 20 000 copies/ml ont été traités avec du d4T/3TC (qu'ils avaient déjà pris) plus HU. A un mois, la baisse médiane de la charge virale a été de 1,7 log (moins 98%). La durée médiane de traitement avec un baisse de la charge virale supérieure à 0,7 log (moins 80%) a été de 13 semaines. Tous ces patients avaient reçu bon nombre de traitements différents, comprenant aussi bien des inhibiteurs de protéase que des non nucléosidiques. **Cette trithérapie avec hydroxyurée pourrait ainsi être une option pour les personnes en échec d'autres multithérapies.**

L'IL-2 tient ses promesses

Le traitement par interleukine-2 semble tenir ses promesses et il reste maintenant à exiger que des travaux plus larges soient réalisés, ne serait-ce que pour améliorer la tolérance à ce produit (pour les infos concernant l'Interleukine 2, voir protocoles n°4).

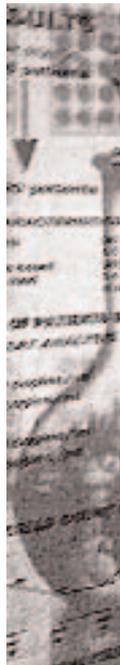
Pour mémoire, rappelons que l'interleukine-2 est un facteur de croissance des lymphocytes T, dont le processus de fabrication est freiné chez les patients atteints par le VIH. C'est pour cela qu'on utilise une imitation de l'IL-2 appelée IL-2 recombinante et produite grâce aux méthodes du génie génétique. Plusieurs résultats d'essais ont été présentés à Genève.

► l'essai ANRS 048

a fait l'objet d'une présentation orale par le Pr Lévy, investigateur principal de cet essai. **Il comparait la prise d'une bithérapie AZT + ddl seule à la prise concomitante d'IL-2 par intraveineuse ou sous cutanée** (abstract n°41229). Les résultats sont résumés dans le tableau en bas de page. Cet essai apporte la preuve que le traitement par la voie sous-cutanée est aussi efficace que la voie intraveineuse, ce qui représente un plus grand confort pour le patient qui n'a pas à se déplacer à l'hôpital, les cures pouvant être effectuées au domicile du patient.

Le docteur Davey du laboratoire de Cliff Lane du NIH **a comparé ce qui se passait chez des patients recevant en sous-cutanée une dose faible d'IL-2 (3 millions d'unités) ou une dose forte (15 millions d'unités)**, qui avaient des CD4 un peu au dessus de 500 et qui recevaient également deux ou trois antirétroviraux (abstract n°41230). Au

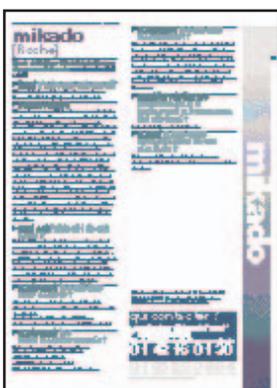
bout de six mois, les CD4 ont doublé dans le groupe recevant la dose forte, alors que pour ceux recevant la dose faible, l'augmentation n'était que de 20-30%. La plupart des patients ont alors opté pour la dose forte et au bout de six mois, ils avaient "rattrapé" leur retard, si bien que tous les patients ont eu une augmentation moyenne de 1300 CD4. Il est à souligner qu'une fois atteint ce niveau, les cures d'IL-2 (5 jours) pouvaient être espacées jusqu'à 12 mois sans perte de bénéfice sur les CD4. **Le Dr Berger a montré que même des patients à des stades plus avancés peuvent répondre à l'IL-2** (abstract n°22412), à partir du moment où la charge virale est indétectable grâce à une thérapie antirétrovirale efficace. Un an après l'initiation de la trithérapie comprenant un inhibiteur de protéase (qui a permis une augmentation moyenne de 100 CD4 à 249 CD4), l'utilisation de l'IL-2 a permis d'augmenter encore les CD4 pour obtenir une moyenne de 479 CD4 après un ou deux ans d'IL-2, **avec un accroissement des CD4 naifs et des CD4 mémoires**. Mais on attend aujourd'hui les résultats des essais chez les patients qui malgré une baisse importante de leur charge virale, n'ont pas bénéficié d'une augmentation des CD4. Ainsi, l'essai ILSTIM (ANRS 082, voir protocoles n°3) devrait nous donner des indications là-dessus. Enfin, il faut souligner que les effets secondaires de l'IL-2 ne sont pas anodins (fièvre, malaise, nausée, mal de tête). De nouveaux essais sont donc nécessaires pour optimiser l'utilisation de ce produit et mieux définir la restauration immunitaire qu'il provoque.



résultats de l'essai ANRS 048

	Contrôle	SC-IL2	PEG-IL2	IV-IL2
moyenne des CD4	+55	+564	+105	+707
augmentation des CD4 > 80%	2/22	17/22	0/22	15/22
rapport CD4/CD8 ≥ 1	2/22	11/22	2/19	11/22
charge virale moyenne (log10)	-1,5	-1,2	-1,2	-0,9
charge virale > 500 copies/ml	12/19	10/17	8/18	9/17

essais commentés : les résultats



= protocoles 01

Les résultats de l'essai Mikado correspondent à ce qu'on pouvait espérer pour la nouvelle formule du saquinavir (Fortovase®). On sait que cette nouvelle formule a une biodisponibilité bien supérieure à la formule actuellement utilisée (Invirase®). Au bout de 24 semaines de traitement, la réduction de la charge virale a été très importante : 3,3log. 66% des patients avaient moins de 200 copies au bout de six mois. Cependant, l'association d4T + ddC n'est sans doute pas la meilleure comme nous le soulignons dans protocoles. En effet, les investigateurs ont noté la forte prévalence de neuropathie (5/30) en raison de cette association.



= protocoles 02

Sur 59 patients inclus dans Virgo au 1^{er} avril, 4 ont quitté l'essai pour des problèmes de tolérance. A 16 semaines pour 21 patients, l'augmentation des CD4 est de 158/ml. La charge virale a subi une baisse de -1,9 log. Ceci montre l'intérêt de cette trithérapie initiale, principalement pour des patients ayant une charge virale moyenne au départ. Cette combinaison permet ainsi de commencer un traitement puissant sans antiprotéase. Un autre essai, pour des patients switchant d'un traitement avec antiprotéase, après avoir obtenu une charge virale à moins de 400 copies, pour ce même régime ddl + d4T + névirapine a montré que 70% restaient indétectables à 26 semaines (abstract 22357).



= protocoles 03

Les premiers résultats de l'étude EP12 montrent que l'initiation d'une trithérapie permet de réduire la charge virale dans le sperme, avec la même rapidité et la même dynamique que dans le sang. Une autre étude, également présentée par Emmanuel Dulioust (abstract n° 23394) a permis de mettre en évidence deux groupes de personnes plus ou moins à risque de transmettre le virus par voie sexuelle. Cette étude conclut en effet que les personnes ayant une charge virale dans le sperme supérieure à la charge virale plasmatique auraient plus de risque d'avoir des particules virales dans le plasma sérial et dans le sperme.

complications des antiprotéases

Le mardi 30 juillet, l'une des sessions les plus suivies fut consacrée aux « complications des antiprotéases ». Un terme qui regroupe toute une série de phénomènes, de la répartition des graisses à la résistance à l'insuline en passant par la bosse de bison ou les modifications de la silhouette. Act Up avait d'ailleurs consacré sa dernière RéPI à ce phénomène, de plus en plus étudié, mais dont les mécanismes ne sont pas encore élucidés.

► mais de quoi parle-t-on au juste?

On a coutume de parler, pour faire court, des lipodystrophies, puisqu'il semblerait que beaucoup de problèmes soient liés à un changement dans le métabolisme des graisses. David Cooper, l'un des pionniers des recherches dans ce domaine, a fait la liste de tous les désordres liés à l'utilisation des inhibiteurs de protéase :

- saignements plus fréquents chez les hémophiles nécessitant du facteur VIII, peau sèche et gerçure, perte de pilosité, ongles incarnés, maladies cardiovasculaires, hyperglycémie,
- résistance à l'insuline - qui est retrouvée chez des patients naïfs d'antiprotéases, mais semble significativement plus important chez ceux qui en prennent
- hyperlipidémie : un essai international avec du ritonavir a trouvé des triglycérides élevées chez 13% des patients,
- bosse de bison sur les épaules.

L'explication du phénomène est encore loin d'être trouvée. A Genève, des experts ont affirmé que les antiprotéases venaient contrarier le mécanisme d'assimilation des graisses. D'autres chercheurs ont montré que les antiprotéases n'étaient pas seules en cause et que des patients sous bithérapie pouvaient connaître ce type de perturbations métaboliques. Un autre facteur pourrait être en cause. Pendant des années, on a dit aux séropositifs que du fait de l'activité virale, l'apport en calories devait être plus important. En diminuant très fortement l'activité virale, le traitement conduirait à des besoins moindres en calories. C'est donc tout le régime alimentaire qu'il convient peut être de corriger.

Pour les cas les plus sévères, et principalement la bosse de bison, **on a tenté un traitement avec une hormone de croissance sur deux patients, un homme et une femme.** Le traitement par Serostim® (abstract n° 32164) a été suivi pour 12-24 semaines à la dose de 6 mg/jour en injection sous-cutanée. Après 12 semaines sous

Serostim®, la femme a vu disparaître totalement la bosse de bison, son obésité a diminué et elle a retrouvé de l'énergie et de la force musculaire. Après 6 semaines de traitement, l'homme a noté une régression de la bosse de bison de 50%, et une amélioration de la force musculaire. Les effets secondaires ont été des douleurs articulaires chez un patient et une légère hypertension ainsi qu'une élévation des enzymes pancréatiques chez l'autre. Cette voie nécessite d'être poursuivie, mais il convient de rappeler que l'hormone de croissance n'est plus disponible en France.

► ne pas faire l'autruche

David Cooper a suggéré que l'étude de ce syndrome soit approfondie et que les médecins et les chercheurs évitent principalement le déni. Ce syndrome existe et des études plus nombreuses doivent être conduites.

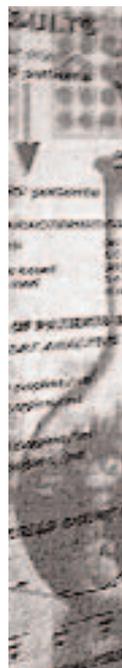
Quelles solutions pour les patients?

Pour les patients qui souffrent par exemple d'un visage émacié, l'apport de collagène peut être indiqué. Mais en revanche la liposuction n'est absolument pas recommandée pour se débarrasser des graisses sur le ventre. Pour ceux qui ne prennent pas encore de traitement antirétroviral, **les risques et les bénéfices du traitement doivent être évalués.**

Pour les patients symptomatiques, les bénéfices dépassent les risques. Mais pour ceux qui sont asymptomatiques ou qui progressent lentement, un traitement sans antiprotéase est peut être indiqué. Lors de la réunion à l'ANRS, le 6 juillet dernier, organisée à la demande d'Act Up, des groupes de travail se sont constitués pour mettre au point des recherches dans ce domaine. Un spécialiste des graisses a notamment suggéré une étude consistant en une biopsie au niveau des joues (là où beaucoup de patients perdent des graisses) pour vérifier si le tissu adipeux a vraiment disparu ou s'il s'est simplement vidé.

De son côté, l'Agence du Médicament nous a confirmé le 9 juillet son intention de réaliser une information complète auprès des praticiens sur ce problème. Dans ce domaine, de nouvelles infos devraient arriver dans les mois qui viennent.

Pourtant les laboratoires semblent peu enclins à se saisir de cette question. Un signe parmi d'autres : sur les trois laboratoires commercialisant des antiprotéases, un seul a répondu à notre invitation à venir à la RéPI.



norvir® : retour au sirop

La saga des antiprotéases s'enrichit d'un nouvel épisode : l'arrêt de fabrication -pour cause de cristallisation- de Norvir® en forme gélule et son remplacement par la forme sirop. Sans rentrer dans les détails techniques (et franchement ennuyeux) les laboratoires Abbott n'arrivant plus à produire sous forme de gélules son inhibiteur de protéase, **ils vont lui substituer la forme liquide**. Le 28 juillet dernier, en l'espace de quelques heures, le bruit a circulé dans les associations et les quelques militants présents ont pu contacter le laboratoire. De notre côté, devant le peu d'informations dont nous pouvions bénéficier chez Abbott France, nous avons tapé www.abbott.com sur notre browser Internet pour aussitôt trouver sur le site du laboratoire les informations sous forme d'un communiqué de presse et de conseils aux patients. Sur l'écran, tout paraît simple : de la forme gélule à la forme sirop, il n'y a ... qu'une petite cuillère de différence. Pourtant, les difficultés sont nombreuses et dans un communiqué de presse en date du 4 août, nous dénoncions les problèmes liés à l'utilisation de Norvir® en forme sirop qu'Abbott s'est pour l'instant bien gardé de mentionner :

► **le passage de l'une à l'autre forme** du médicament nécessite la rédaction d'une nouvelle prescription initiale hospitalière (PIH). Cela oblige donc les patients à consulter à l'hôpital en plein mois d'août, alors que de nombreux médecins seront en congé.

► **les problèmes de conservation et de stabilité** de la solution sirop sont loin d'être résolus : en effet, à la différence de la forme gélule, le sirop doit être conservé entre 20 et 25°C, et ne pas être utilisé au delà d'un mois après sa dispensation par le pharmacien. De plus, l'Agence du Médicament, dans un courrier du 3 août adressé au TRT-5 met en garde contre l'apparition éventuelle de particules ou d'un précipité dans la solution, ce qui obligerait le patient à consulter son médecin pour obtenir un nouveau flacon. Cette nouvelle mise en garde serait-elle le signe que les problèmes rencontrés avec la forme gélule pourraient aussi concerner la forme sirop ?

► **le doseur fourni avec Norvir®** en sirop ne prend pas en compte la posologie utilisée par les patients qui prennent Norvir® en complément d'une autre antiprotéase. Pour eux, l'utilisation d'une seringue ou d'une cuillère sera très difficile et le laboratoire n'a encore rien prévu pour ces patients.

► **la forme sirop a un goût très désagréable.** Le conseil d'Abbott de le prendre avec une boisson lactée chocolatée n'est pas satisfaisante car un grand nombre de séropositifs sont intolérants au lactose. De plus, les compléments alimentaires ne sont

pas remboursés totalement. Pour les patients, ce passage à la forme sirop pourrait coûter quelques centaines de francs par mois !

► **dans la lettre d'information**, le laboratoire Abbott s'est bien gardé de préciser que la forme sirop contient 43% d'alcool. Ceci peut engendrer des difficultés supplémentaires à la fois pour les patients co-infectés par le virus de l'hépatite C, chez qui toute consommation d'alcool est à proscrire, mais aussi pour les patients qui suivent un autre traitement où la prise d'alcool est déconseillée (risques d'interaction avec certains médicaments comme l'Espéral® ou le Flagyl®).

► **s'il s'avère qu'un changement d'antiprotéase est nécessaire**, le choix est cependant limité pour de nombreux patients.

Toutes ces difficultés vont sans aucun doute nuire à la compliance au moment où tout le monde reconnaît qu'elle est un facteur essentiel d'efficacité des traitements antirétroviraux. Faute d'avoir communiqué à temps, faute d'avoir pris toute la mesure des difficultés qu'engendre le passage de la forme gélule à la forme sirop, faute d'avoir joué cartes sur table et consulté les associations, Abbott fait courir aux malades des risques majeurs.

Sur deux points importants, le laboratoire a révisé sa note d'information le 6 août : il s'agit du taux d'alcool dans la solution buvable ainsi que le point concernant la conservation.

► ce qu'il faut savoir...

Pour une dose journalière de Norvir (600 mg deux fois par jour), il faut prendre 7,5 ml deux fois par jour, ce qui correspond à 1,5 cuillère à café 2 fois par jour. Le pharmacien doit vous remettre un document d'information ainsi qu'un tableau de conversion pour faciliter le passage de l'une à l'autre forme de Norvir®.

En tout cas, n'attendez pas le dernier jour de votre prescription pour discuter avec votre médecin de ce changement important. Vous pouvez aussi contacter le laboratoire au 01 45 60 25 00

cancer VIH : un nouvel antiémétique

Depuis le début de cette année, Marc de la commission Traitements et Recherche s'est engagé dans un travail de longue haleine pour l'obtention d'un traitement destiné à prévenir les nausées et les vomissements liés aux chimiothérapies. Il s'agit de la Nabilone (ou Cézamet®), un dronabinol, version synthétique de la substance active du cannabis. Début août, l'Agence du Médicament a envoyé à tous les CISIH une note d'information concernant l'ATU nominative de ce médicament. Résumé d'un parcours du combattant...

La nabilone, fabriquée par Cambridge Laboratories, est couramment employée en Grande-Bretagne dans le cadre de chimiothérapies depuis 15 ans. De nombreuses études comparatives ont établi la faible toxicité de ce produit et son efficacité pour les malades, précisément là où les autres antiémétiques échouent.

► les résistances du corps médical

à l'utilisation de produits ressemblant de près ou de loin à des drogues illicites a laissé dans l'ombre cette nouvelle opportunité thérapeutique. Il est en tout cas apparu clairement au fil de ce travail d'investigation que les effets secondaires des chimiothérapies, à l'instar de la douleur, sont absolument négligés et non traités dans certains services de cancérologie. Pourtant les données sur la nabilone existent dans la littérature médicale. En août 95, le National Cancer Institute américain reconnaissait que des freins culturels et sociaux limitaient la prescription de substance similaire à la marijuana. **Pourtant, affirmaient les auteurs, ces médicaments étaient efficaces pour limiter la fréquence et la sévérité des vomissements.**

En 1986, un essai comparatif de la nabilone versus domperidone (Motilium®) a été conduit chez 38 patients (Cancer Chemother Phamarcol 1986). Chez les patients prenant la nabilone, il y a eu significativement moins d'épisodes de vomissements que chez ceux prenant du domperidone.

Les principaux effets secondaires de la nabilone sont les étourdissements, vertiges, somnolence, mais ils conduisent rarement à l'arrêt du traitement. Ce médicament nous semblait donc particulièrement indiqué

pour les malades traités pour un cancer VIH (lyphome), auxquels sont interdits les corticoïdes (à cause de leur effet immunodépresseur) et qui ne répondent pas au Zophren®.

Forts de ces informations, nous avons alors fait pression sur l'Agence du Médicament afin qu'elle informe de l'existence de ce produit et de la possibilité de le prescrire dans le cadre d'une ATU nominative, la loi ne faisant pas obstacle à l'importation de ce dérivé cannabinoïde de synthèse. En avril dernier, les responsables de l'Agence et Act Up-Paris rencontraient le laboratoire qui commercialise la nabilone.

► mais il faudra attendre début août

pour que l'Agence se décide enfin à informer les médecins des CISIH de l'existence de cette ATU. L'indication est la suivante : **mise à disposition de Nabilone dans le cadre d'Autorisations Temporaires d'Utilisation nominatives chez les patients sous chimiothérapie cytotoxique et pour lesquels les antiémétiques disponibles ne peuvent être envisagés.**

Le courrier de l'Agence rappelle aux médecins les différents traitements couramment prescrits et les conclusions de la conférence de consensus de Perugia en 97 sur les alternatives. Il cite le Vogalène®, les antagonistes des récepteurs 5HT3 de la sérotonine (Zophren®, Kytril®), les butyrophénonones (neuroleptiques) et enfin la nabilone. En aucun cas, il ne s'agit pour nous de présenter la nabilone comme la panacée. Notre but, en partie atteint, est de permettre l'accès à la palette la plus large possible pour les patients. L'Agence du Médicament a finalement joué le jeu, reste à savoir si les médecins partageront nos préoccupations.

► si vous rencontrez des difficultés dans la prescription de ce médicament, faites-le nous savoir.

nous contacter

► la permanence téléphonique d'Act Up-Paris sur les essais cliniques et les traitements, les lundi et vendredi de 15h à 19h.

01 49 29 04 04

glossaire

► analogue nucléosidique

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

► ANRS

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

► antiprotéase

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

► antivirogramme

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

► aveugle

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

► B.P.C. (Bonnes Pratiques Cliniques)

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

► biodisponibilité

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

► biopsie

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

► CCPPRB

Comité de Consultation pour la Protection des Personnes se prêtant la Recherche Biomédicale. Comité émettant un avis chaque fois qu'un essai thérapeutique est mis en place, en vue de ne pas nuire aux patients participant à l'essai, soit sur le plan moral, soit sur le plan médical. Un tel comité existe dans chaque établissement hospitalier où est conduit un essai, il dispose d'un droit de veto.

► CD4

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

► CD8

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

► charge virale

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

► cohorte

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

► compassionnel (accès)

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

► compliance

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

► consentement éclairé

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

► double aveugle

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

► échappement

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

► escalade de dose

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

► essai clinique

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

► galénique

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

► génotypie

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

► in vitro/in vivo

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

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

► INNTI

Inhibiteurs Non Nucléosidiques de la Transcriptase Inverse. Classe de médicaments agissant au niveau de la transcriptase inverse du VIH mais de manière différente des analogues nucléosidiques. Parmi eux : la delavirdine, le loviride et la névirapine.

► lymphocytes T

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

► MEC

Moniteur d'études cliniques.

► phénotypie

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

► PCR

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

► placebo

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

► primo-infection

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

► protocole

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

► randomisation

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

► résistance

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

► synergie

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

► toxicité

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

► transcriptase inverse

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

► versus

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

► Oui, je souhaite soutenir Act Up-Paris dans son combat quotidien contre le sida.

1

Par prélèvement mensuel :
j'autorise Act Up-Paris à prélever la somme de :

50F

100F

200F

autre montant :

sur mon compte tous les 10 du mois je remplis l'autorisation de prélèvement ci-dessus, et je joins à moi couvrir un relevé d'identité bancaire ou postal.

2

Par chèque bancaire ou postal (CCP Paris 56141D) à l'ordre d'Act Up-Paris:

200F

300F*

500F

autre montant

* après déduction fiscale mon don ne me revient qu'à 150F.

J'ai bien noté que je recevrai par retour du courrier un reçu fiscal me permettant de déduire 50% du montant de ce don de mes impôts.
Pour les prélèvements, je recevrai un reçu récapitulatif des sommes versées pendant l'année courant janvier.

ACT UP-PARIS
BP 287
75525 Paris cedex 11
Tel: 01 40 28 44 75
Fax: 01 40 06 16 74
0015@dup(129.fr)
Email: adup@compsoctec.com
Web: http://www.actup.org
tel: 034 035 520 0025 - APE: 013E

3

Par carte bancaire :

500F

300F

200F

autre montant :

numéro de carte :

date d'expiration : mm/aa

merci de noter ici vos nom et adresse pour l'établissement du reçu :

Signature :

PENSEZ AU PRELEVEMENT MENSUEL : LA FORMULE EST SOUPLE ET AINSI VOUS CONCRETISEZ VOTRE SOUTIEN TOUT AU LONG DE L'ANNEE

LES INFORMATIONS CONTENUES DANS LA PRESENTEE ENQUETE NE SERONT UTILISEES QUE POUR LES BESOINS SPECIFIQUES DE LA GESTION ET POUR PERMETTRE D'EXERCER LE DROIT INDIVIDUEL D'ACCES ET DE MODIFICATION, DANS LES CONDITIONS PREVUES PAR LA REGLEMENTATION EN VIGUEUR DE LA COMMISSION INFORMATIQUE ET LIBERTES. VOTRE DON NE SERA PAS COMMUNIQUE A ACT UP.

AUTORISATION DE PRELEVEMENT :

J'AUTORISE LE DEBITEMENT TOUTES LES FOIS DE MON COMPTE PAR LE SERVICE DE DEBITES DE MON BANQUE LE PERMET. TOUS LES PRELEVEMENTS ORDONNES PAR LE CREANCIER CI-DESSUS EN VALENT TOUT UN PRELEVEMENT. JE POURRAI ENFAIRE SUSPENDRE L'EXCUTION MME SI J'EN FAIS LA DEMANDE A L'EMISEUR TOUTES LES FOIS. JE REGULARISE DIFFERENDS EVENTUELS DE CREANCIER.

N° NATIONAL DE METTEUR
421 849

NOM, PRENOMS ET ADRESSE DU DEBITEUR:

NOM ET ADRESSE DU CREANCIER:

ACT UP-PARIS
BP 287
75525 PARIS CEDEX 11

nom et adresse postale de l'établissement
titulaire du compte à débiter:

CODE EVENEMENT CODE GLUCHE N° DE COMPTE CLERE

DATE

Signature :

AUTORISATION DE LA POSTE :
PA / B / 07 / 96

PRENEZ BIEN NOTE DE RENVoyer CET IMPRIME A ACT UP, ENY JOIGNANT, SVP, UN RELEVÉ D'IDENTITÉ BANCAIRE (RIB), POSTAL (RIP) OU DE CARBONÉ (RIB) (RIB).