

Protocoles 41

Le bulletin d'information thérapeutique pour les malades

Février 2006

Édito

Quoi de neuf à la CROI ? La treizième édition de la célèbre conférence américaine sur le sida et l'infection à VIH a été comme les autres, pleine d'innombrables petites choses qu'il faudra beaucoup de temps et de patience pour revoir, analyser et en tirer les enseignements utiles. Mais c'est aussi un moment magique où le monde du sida se rencontre. La convivialité aussi fait partie de la conférence. Se retrouver après des mois où seuls les échanges épistolaires nous réunissaient, c'est aussi important que de découvrir les travaux de tel groupe ou les synthèses de tel spécialiste. De tous ces travaux, nous en avons fait des résumés quotidiens que l'on peut lire sur le site d'Act Up [www.actupparis.org/article2265.html] De même, nous en publions de larges extraits dans les colonnes du prochain numéro. La recherche sur le sida et l'infection à VIH ne ralentit pas. De nouvelles avancées sont nécessaires afin d'améliorer toujours la prise en charge des malades mais aussi de trouver de nouvelles pistes pour limiter l'extension de l'épidémie. Des nouvelles molécules, des moyens de combattre les complications, du nouveau sur la compréhension de l'infection à VIH mais aussi sur les hépatites, des solutions pour aider à la prévention mais aussi des bilans sur les 25 ans du sida, les 20 ans des traitements ou les leçons de dix ans de trithérapie, voilà la moisson de cette année. Nous ne manquerons pas de transformer cela autant que possible en information, conseils et réunions publiques afin de vous informer des dernières avancées.

Dans cette douce euphorie, nous retrouvons le quotidien parisien, celui de nos réunions actuelles avec les instances chargées de mettre en œuvre la réforme de la sécurité sociale. Et que constatons nous ? La prise en charge à 100 % des séropositifs dans le cadre de l'affection de longue durée est en péril. Les médecins ne savent pas remplir les nouveaux formulaires et ne semblent pas décidés à le faire comme en témoigne le récent communiqué de presse du Syndicat des médecins libéraux (SML), déclarant que les médecins traitants ne disposent pas, aujourd'hui, des informations leur permettant de remplir les papiers exigés par la Sécurité sociale. Depuis l'année dernière, nos associations n'ont eu de cesse de prévenir la CNAM de ce qui arrive aujourd'hui : dans le cas de personnes gravement malades, atteintes de pathologies complexes, la prise en charge médicale des malades du sida ne peut pas se résumer en 3 lignes sur un formulaire administratif rempli par un médecin généraliste. Pourtant nos interlocuteurs des administrations se montrent plus sourds et rigides que jamais, persuadés qu'un bon malade est avant tout et surtout un malade bien administré.

On ne cesse de nous le répéter, la santé a un prix. Si nous ne nous défendons pas, bientôt la solidarité du système de l'assurance maladie ne sera plus qu'un mythe. Si nous n'y prenons garde, notre enthousiasme de retour de conférence ressemblera à celui des pays du tiers monde. Les progrès de la médecine seront réservés à ceux qui ont les moyens de se les payer.

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@actupparis.org

Ont participé au numéro :
Nicolas Auzeil,
Emmanuelle Cosse,
Hugues Fischer,
Maryvonne Molina,
Mikaël Quilliou,
Gordon Tucker.

Icono :
Rémi Vannier

Imprimerie :
Autographe Paris

Tirage :
14.000 exemplaires

Sommaire

Bases	2
MK 0518	3
ANRS 130 APOLLO	4
INDUMA	5
Avertissement	6
Essais ANRS	7
Actu des traitements	8
Dossier CCR5	9
Agenda	14
Dossier Immuno	15
Reconstitution immunitaire	20
Brèves	21
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

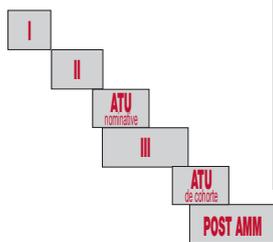
Un essai clinique est une expérience contrôlée au cours de laquelle les volontaires se soumettent à un traitement pour voir s'il produit un effet (efficacité) et s'il est sans danger (tolérance), c'est la phase I. Ensuite viennent les essais permettant d'étudier l'efficacité thérapeutique et les doses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

MK-0518

MSD + CHIBRET (RECHERCHE PRIVÉE)

Etude multicentrique de phase III, randomisée, en double insu, versus placebo, évaluant la tolérance et l'activité antirétrovirale du MK-0518 en association à un traitement optimisé contre traitement antirétroviral optimisé seul, chez des personnes infectées par le VIH en situation d'échec thérapeutique.

Qui peut participer à cet essai ?

Les participants, doivent avoir une charge virale supérieure à 1000 copies/ml dans les 60 jours précédant l'entrée dans l'étude et ceci quel que soit le décompte des CD4, être actuellement sous traitement stable depuis au moins 8 semaines et présenter une résistance à au moins une molécule de chacune des 3 classes de médicaments et administré par voie orale (INTI, INNTI et IP). Les personnes dépendantes de l'alcool ou d'autres substances ne peuvent pas participer à cet essai, ni celles présentant une hépatite aiguë en cours ou une hépatite chronique autre qu'une hépatite chronique stable B et/ou C.

Quel est l'objectif de l'essai ?

L'étude consiste à administrer MK-0518 à la dose 400 mg ou son placebo deux fois par jour, matin et soir. Cette prise se fera dans le cadre d'un traitement optimisé fondé sur l'association de différents antirétroviraux*. Déterminer l'activité, la tolérance et la sécurité d'emploi du MK-0518, lorsqu'il est pris avec d'autres antirétroviraux. La recherche d'éventuelles résistances au VIH au MK-0518 ou aux autres médicaments utilisés dans le cadre de cet essai sera effectuée.

Comment se déroule l'essai ?

L'essai doit durer 48 semaines, il recrute de février à fin juillet 2006. Le nombre total de participants est fixé à 345 dans le monde dont 42 en France*. Le traitement antirétroviral optimisé sera choisi, lors de la visite d'inclusion en se basant notamment sur les résistance aux antirétroviraux des participants. L'affectation se fait au hasard à l'un des deux groupes suivant :

- Groupe 1 : MK-0518 en association avec un traitement optimisé ;
- Groupe 2 : placebo du MK-0518 avec un traitement optimisé.

À la 24^{ème} semaine, une analyse permettra de savoir si MK-0518 permet d'obtenir de meilleurs résultats que le placebo. L'efficacité et la tolérance seront déterminées aux 2^{ème}, 4^{ème}, 8^{ème}, 12^{ème}, 16^{ème}, 24^{ème}, 36^{ème} et 48^{ème} semaine. Toute personne se trouvant à partir de la 16^{ème} semaine en situation d'échec virologique*, se verra proposer la poursuite du traitement en cours si le bénéfice est suffisant ou une sortie de l'étude. Les participants en situation d'échec virologique pourront également intégrer la phase ouverte de l'étude, comprenant des visites de suivi régulières et dans laquelle MK-0518 sera associé à un traitement optimisé.

Qui contacter pour rentrer dans cet essai ?

Coordinateur de l'essai : Jean-François Delfraissy, Hôpital Kremlin Bicêtre.

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

Notre avis

MK-0518, premier inhibiteur de l'intégrase, enzyme permettant au génome du virus de s'intégrer à celui de la cellule, la forçant ainsi à produire plus de virus, a déjà fait l'objet de plusieurs études cliniques. Dans un essai portant sur 160 personnes non infectées par le VIH, il a été montré que MK-0518 provoquait l'apparition d'effets indésirables bénins (toux, diarrhées, nausées) qui disparaissaient spontanément. Un essai de monothérapie d'une durée de 10 jours portant sur 35 personnes vivant avec le VIH, a conduit à une réduction de 98 % de la charge virale à toutes les doses testées. Afin de mieux cerner à la fois l'efficacité et la tolérance de MK-0518 sur l'infection VIH, Merck a décidé de mettre en place un essai clinique de phase III permettant d'inclure un nombre beaucoup plus important de personnes vivant avec le VIH.

Ces antirétroviraux peuvent bénéficier d'une AMM ou être en fin de développement clinique.

Ils seront répartis dans 8 centres investigateurs : Paris et région parisienne, Nantes, Nice et Montpellier.

L'échec virologique défini par l'investigateur est une réduction insuffisante de la charge virale et un taux d'ARN VIH supérieur à 400 copies/mL ou rebond virologique.

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

ANRS 130 APOLLO

ANRS + (RECHERCHE PUBLIQUE)

Étude de l'efficacité de l'intensification initiale par l'enfuvirtide d'une trithérapie de première ligne chez des personnes infectées par le VIH-1 présentant une immunodépression sévère. Il s'agit d'un essai comparatif, de phase III, multicentrique, randomisé, sans insu sur le traitement, comparant deux traitements antirétroviraux de première intention.

Qui peut participer à cet essai ?

À des personnes n'ayant jamais eu de traitement antirétroviral, ayant un compte de CD4 inférieur à 100/mm³ ou inférieur à 200/mm³ mais accompagné d'un événement classant l'infection au stade sida C*.

La classification de l'infection à VIH chez l'adulte, catégorie C, signifie la présence d'une infection opportuniste.

Quel est l'objectif de l'essai ?

L'objectif principal est triple : améliorer la réponse immunologique précoce des personnes séropositives sévèrement immunodéprimées, n'ayant jamais eu de traitement antirétroviral, ceci dans le but de réduire la période pendant laquelle il existe un risque important d'infections opportunistes ; connaître le nombre de personnes en succès immunologique à la 24^{ème} semaine, c'est-à-dire un taux de CD4 supérieur à 200/mm³ ; évaluer l'impact du Fuzéon[®] par rapport à une trithérapie classique.

Comment se déroule l'essai ?

Il devrait démarrer début 2006, dans 45 hôpitaux en France. Au total 220 personnes seront recrutées pour être réparties en 2 groupes de 110. Le suivi pour chaque participant sera de 48 semaines (11 mois). Une visite est prévue à la semaine 2, puis à un mois, 2 mois, 3 mois, 6 mois, 9 mois et 11 mois.

- Groupe I «Intensification» : Truvada[®] (emtricitabine/Emtriva[®] 200 mg et ténofovir/Viréad[®] 300 mg), 1 comprimé par jour, plus soit efavirenz (Sustiva[®]) 600 mg, 1 comprimé par jour, soit lopinavir/ritonavir (Kalétra[®]) 3 gélules deux fois par jour. Ce traitement sera intensifié jusqu'à la 24^{ème} semaine, par l'enfuvirtide (Fuzéon[®]), 90 mg deux fois par jour en injections sous-cutanées*. Ensuite, le traitement standard est poursuivi jusqu'à la 48^{ème} semaine 48.

- Groupe II «Standard» : Truvada[®] (emtricitabine/Emtriva[®] 200 mg et ténofovir/Viréad[®] 300 mg), 1 comprimé par jour, plus soit efavirenz (Sustiva[®]) 600mg, 1 comprimé par jour, soit lopinavir/ritonavir (Kalétra[®]), 3 gélules par jour, ceci pendant les 48 semaines de l'essai.

Qui contacter pour rentrer dans cet essai ?

Dr V. Joly Hôpital Bichat-Claude Bernard 75877 Paris Cedex 18 Tel : 01 40 25 78 07

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

Les injections de Fuzéon[®] sont faites en un premier temps par une infirmière, qui montre comment préparer le produit et comment l'injecter. Ensuite, il est possible de faire les injections soi-même si on le désire.

Notre avis

Comme l'essai ANRS 129, BKVIR, celui-ci concerne une population, en premier lieu des personnes migrantes, dont la prise en charge est tardive*, dans un contexte d'immunodépression certain. En mettant en place ce type d'étude, l'ANRS répond à une attente certaine des associations qui depuis longtemps demandent une recherche plus en phase avec les réels problèmes rencontrés par les séropositifs dans leur quotidien. On imagine facilement que la plupart de ces personnes peuvent se trouver désorientées au moment de prendre la décision de participer à un essai qui les engage pour une longue période, avec des traitements nouveaux (comprenant des injections sous-cutanées quotidiennes en plus). Il faut donc anticiper au maximum les interrogations et l'anxiété de ces personnes, en rendant les notices d'information les plus simples possible, quitte à les commenter oralement, en présence de personnes proches. Il faut insister sur la nécessité de donner à ceux qui n'ont ni couverture sociale ni un autre moyen d'être pris en charge médicalement, la possibilité de participer à ce type d'étude, lorsqu'un clinicien constate qu'ils répondent aux critères d'inclusion requis.

Lire le compte rendu de la RéPI du 23 novembre 2005 sur le thème «la prise en charge tardive».

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

INDUMA

BMS (RECHERCHE PUBLIQUE)

Essai international, multicentrique, de phase IV, en ouvert, randomisé, évaluant l'efficacité d'une phase d'induction contenant atazanavir et ritonavir suivie d'une phase de maintenance contenant atazanavir versus atazanavir et ritonavir chez des malades naïfs de traitement.

Qui peut participer à cet essai ?

Au niveau international, 316 personnes seront recrutées (25 en France) dont 237 dans la phase d'induction. Cet essai s'adresse à des personnes vivant avec le VIH, naïves de traitement (pas plus de 10 jours), avec une charge virale supérieure à 50 cellules/ml et un taux d'ARN-VIH supérieur à 5000 copies/ml à la visite de sélection. Les malades en primo infection ou ceux atteints d'une maladie opportuniste ne peuvent pas intégrer cet essai. Des paramètres physiques et biologiques, tels que des transaminases en grade 4 peuvent aussi exclure de l'étude. Échangez sur ces points avec le médecin qui vous propose d'intégrer cet essai.

Quel est l'objectif de l'essai ?

Comparer le nombre de malades ayant une charge virale inférieure à 50 copies/mL, après 48 semaines de phase de maintenance. Il s'agira aussi d'évaluer, en fonction des deux bras de l'étude, la survenue d'un «rebond virologique» ou la variation du taux de CD4, évaluer la sécurité de la formule de traitement proposé pour la phase de maintenance ; pour la phase d'induction, décrire la variation de CD4 et d'autres marqueurs immunologiques, évaluer l'efficacité et la sécurité de la formule proposée.

Comment se déroule l'essai ?

La période de recrutement est d'environ 9 mois. La durée de traitement est de 78 semaines (soit 1 an et demi).

La phase d'induction consiste en une prise quotidienne d'atazanavir 300 mg boostée par du ritonavir 100 mg et de 2 INTI pendant 26 à 30 semaines. En cas de charge virale inférieure à 50 copies/mL sur 2 mesures consécutives réalisées entre la 16^{ème} et la 28^{ème} semaine, les participants seront randomisés* en deux groupes.

- Groupe «switch» : atazanavir 400 mg (1 prise/jour) et les mêmes INTIs pendant 48 semaines.
- Groupe «continuation» : atazanavir 300 mg + ritonavir 100 mg (1 prise/jour) et 2 INTIs pendant 48 semaines.

En cas de charge virale supérieure à 50 copies/mL à la 24^{ème} semaine, poursuite du traitement prescrit initialement jusqu'à la fin de l'étude.

Qui contacter pour rentrer dans cet essai ?

Sophia Hilaly, Coordinatrice de recherche clinique, 01 58 83 61 57

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

Notre avis

Les essais qui ont pour objectif de rechercher un allègement de traitement tout en conservant une bonne réponse virologique sont à encourager, tout comme la mise en place d'essai de phase IV qui ont pour objectif de chercher sur le long terme à définir les effets secondaires d'une molécule. Mais, encore une fois, nous dénonçons les critères d'inclusion. Prendre des malades naïfs de tout traitement conduit à les exposer à des risques inutiles, car il existe d'autres options thérapeutiques qui ont déjà fait leur preuve. De plus, deux calculs de charge virale pour passer de l'induction à la maintenance nous semblent peu. Nous contestons la notion de bénéfice direct qu'énonce le protocole. Pire, le fait de ne pas faire de mesure des concentrations plasmatiques* résiduelles d'atazanavir dans la période précédant la randomisation, expose les malades à un risque d'échappement virologique et de développement de mutations de résistance. En conséquence nous vous déconseillons l'entrée dans cet essai et regrettons que BMS n'ait pas tenu compte officiellement de nos commentaires. Les risques qui accompagnent le passage de l'induction vers la maintenance doivent offrir aux malades un maximum de sécurité, ce qui n'est pas le cas dans cet essai.

C'est à dire répartis de façon aléatoire.

Examen par lequel on évalue la concentration d'un médicament présent dans le sang. Un dosage est pratiqué afin de corriger une trop faible ou trop forte concentration du produit, en cas d'intolérance, de toxicité, et également pour contrôler la régularité des prises. Le dosage plasmatique trouve sa place chaque fois que des interactions médicamenteuses sont possibles, lors de l'initiation d'un traitement, ainsi qu'en cas d'échec thérapeutique.

INDUMA, avertissement

Le 9 décembre, lors d'une réunion des associations du TRT-5 avec les représentants de BMS France, nous prenions connaissance de l'essai AI 424-136 INDUMA, étude de phase IV en ouvert randomisé, évaluant l'efficacité d'une phase de maintenance contenant de l'atazanavir versus atazanavir + ritonavir, après une phase d'induction contenant atazanavir + ritonavir, chez des personnes vivant avec le VIH et naïves de traitement.

Fin décembre, le TRT-5 adressait un courrier à Jean-François Delfraissy, directeur de l'ANRS, et également coordinateur de l'étude INDUMA, ainsi qu'à la Direction générale de BMS, afin d'exprimer nos craintes quant à cet essai qui tel qu'il est envisagé, c'est-à-dire sans mesures des concentrations résiduelles d'atazanavir à la modification du traitement, pourrait entraîner un échappement virologique si ces concentrations résiduelles s'avéraient inférieures aux concentrations minimales efficaces.

Selon BMS, les investigateurs français avaient reçu la consigne de pratiquer ces dosages plasmatiques, les malades français échapperaient donc à cette prise de risque inutile.

Et les autres ?

Mais qu'en serait-il des participants hors hexagone ? Suite à notre courrier à BMS, le laboratoire nous faisait également savoir qu'une sous-étude* serait mise en place mais qu'elles ne concerneraient que les malades français recrutés, soit à peine 25.

Cette étude ancillaire ajoutée au protocole INDUMA, sous notre pression n'aura qu'un intérêt rétrospectif, ne permettant pas, si cela s'avérait nécessaire, un réajustement des doses afin d'éviter un échappement virologique. Cette sous-étude consiste en des dosages plasmatiques supplémentaires précédant la mise sous maintenance. Ce n'est donc bien après un échappement constaté, que les données recueillies permettraient d'en attester la cause.

Ceci ne nous satisfait pas, cette étude ancillaire semble bien avoir été jointe au protocole sans autre but que de « nous faire plaisir »...

Inquiétudes

De plus, lors de la présentation à la CROI à Denver, des résultats intermédiaires de cet essai, nous avons pu noter 3 échecs dans le bras atazanavir/ritonavir versus 10 dans le bras atazanavir non boosté. Le plus inquiétant, mais non surprenant, c'est que ces derniers échecs virologiques s'accompagnent comme nous le craignons d'apparition de résistances sur l'atazanavir ainsi que sur le ritonavir.

Sachant que l'atazanavir a reçu son AMM en Europe à la condition d'être boosté par du ritonavir, le profil de l'essai INDUMA ne nous semble pas pertinent, et nous inquiète pour le devenir thérapeutique des participants.

Cette sous-étude, le laboratoire l'intitule ancillaire (de la servante) car elle a été montée pour servir l'étude principale, serait-ce de la poésie ?

ESSAIS ANRS

Pour permettre de s'y retrouver parmi l'ensemble des essais cliniques diligentés par l'ANRS*, voici une revue en détails des études qui vont démarrer, celles qui recrutent et celles dont on connaît les premiers résultats.

Certains essais vont débiter :

- l'essai ANRS 130 APOLLO* débutera en février, pour inclure 220 personnes ;
- l'essai ANRS 127 2IP* en est au stade des pré-inclusions. 60 personnes sont espérées en 2 groupes de 30 ;
- enfin l'essai ANRS 129 BKVIR* commence. Parmi les pré-inclus, un tiers n'a pas de protection sociale et médicale !

D'autres sont en cours :

- l'essai ANRS 125* qui concerne le traitement de la leucoencéphalite multifocale progressive a inclus 13 personnes sur 25 prévues ;
- l'essai ANRS 126 VIHSTATINE* est en cours, 17 personnes sont incluses sur 86 ;
- l'essai ANRS 120 FOSIVIR* qui concerne le traitement de l'ostéoporose, a inclus 40 personnes (39 hommes et 1 femme). 818 personnes sont incluses pour 1000 prévues ;
- le recrutement de l'essai ANRS 123 ETOILE* est arrêté. 57 personnes ont été incluses pour 98 prévues.

D'autre s'arrête

L'étude internationale SMART, commencée en 2002 et qui concernait près de 5500 personnes en 2005 en 33 pays (US, Canada, Argentine, Brésil, Australie, France, Allemagne, Japon, Maroc, Russie, Afrique du Sud et Thaïlande), organisée par les CPCRA* (États-Unis) et financièrement soutenue par le NIAID*, a été arrêtée. Cette étude devait comparer deux stratégies, l'une appelée «épargne thérapeutique» et l'autre «antirétroviraux d'emblée». Le NIAID a décidé l'interruption de l'essai en raison de taux de mortalité et de progression vers le sida deux fois supérieur chez les personnes en traitement alterné (arrêt du traitement si les CD4 sont supérieurs à 350/mm³ et reprise si les CD4 sont inférieurs à 250/mm³). On a aussi constaté une augmentation de complications graves d'ordre cardiovasculaire, rénal et hépatique chez les personnes en traitement discontinu. Les activistes américains du groupe TAG, inquiets de cet arrêt, pensent qu'il s'agit d'un biais d'interprétation.

Il semble important de ne pas, pour autant, stopper toutes les études visant à explorer les possibilités d'interruption de traitement, dans le but de réduire les effets indésirables des antirétroviraux et les contraintes qui les accompagnent. Le nombre de CD4 à l'inclusion et donc au début du traitement semble décisif.

Une lettre d'information

Des courriers ont été rédigés pour informer les personnes ayant participé :

- à l'essai ANRS 105 INTERVAC*, qui évaluait l'intérêt du PEG-Interféron au cours d'interruptions thérapeutiques. L'analyse des données est en cours, mais l'essai a montré que l'arrêt de traitement est une possibilité chez les personnes traitées depuis longtemps avec une reprise efficace et à nouveau une négativation de la charge virale ;
- à l'essai ANRS 108 NONUKE*, qui étudiait l'impact de la suppression des INTI chez des personnes présentant un syndrome de lipoatrophie. Cet essai confirme l'influence de certains INTI sur la graisse périphérique sous-cutanée, l'impact favorable de cette suppression sur le métabolisme glucidique, mais par contre une augmentation des triglycérides.
- à l'essai ANRS 113 LIPIOT*, qui a montré une amélioration de la lipoatrophie (au bout de 48 semaines) par l'adjonction de la pioglitazone à un traitement antirétroviral stable depuis 6 mois.

ANRS : Agence nationale de recherche sur le sida et les hépatites virales B et C.

Voir page 4.
Lire Protocoles n°39-40.

Lire Protocoles n°39-40.

Lire Protocoles n°37.

Lire Protocoles n°37.
Lire Protocoles n°33.

Lire Protocoles n°33.

CPCRA : Community Programs for Clinical Research on AIDS.

NIAID : National Institute of Allergy and Infectious Diseases.

Lire Protocoles n°20.

Lire Protocoles n°21.

Lire Protocoles n°26.

Actualité des traitements

Hivid® et Fortovase® ne sont plus commercialisés

L'absence d'Hivid® (zalcitabine) et de Fortovase® (saquinavir) dans les recommandations du groupe d'experts (Rapport Delfraissy 2004) dans les indications de traitement du VIH ont motivé la décision d'arrêter la commercialisation de ces deux molécules, dès avril 2006. Hivid® est maintenant largement remplacé par de nouveaux INNTI* dont le rapport bénéfice/risque est meilleur. Par ailleurs, le laboratoire Roche a annoncé la commercialisation prochaine d'Invirase® 500 mg, en complément de la version 200 mg, permettant ainsi de remplacer Fortovase® par un traitement plus adapté aux besoins des personnes. La nouvelle formule d'Invirase® 500 mg permettra ainsi de prendre 4 comprimés en 2 prises par jour, au lieu des 10 gélules de la première formulation. Invirase® 500 mg est disponible en pharmacie de ville. La formulation à 200 mg reste sur le marché pour les personnes chez qui il est nécessaire de faire des adaptations de dose, notamment chez les enfants.

INNTI : inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse

Rupture d'approvisionnement

À la fin du mois de décembre 2005, plusieurs responsables d'officines parisiennes nous ont fait part de leur inquiétude quant à leur impossibilité de fournir à leurs clients certains antirétroviraux, dont Reyataz® et Videx®, et ce en raison d'un défaut d'approvisionnement. Ces pharmaciens avaient auparavant appelé le laboratoire BMS qui leur avait tout simplement dit qu'ils devaient constituer un stock, afin de ne pas être pris au dépourvu. Sans plus tarder, nous avons adressé un courrier aux responsables du laboratoire, afin d'obtenir plus d'éclaircissements sur cette rupture d'approvisionnement. «*Vous n'êtes pas sans imaginer quelle peut être l'inquiétude d'un malade sous ARV, ne pouvant plus d'un coup, obtenir auprès de son pharmacien, un traitement pour lequel il lui est hautement recommandé d'être observant à 100 %*», écrivions-nous, demandant qu'une «*solution immédiate*» soit trouvée. Une semaine plus tard, un responsable de BMS appelait Act Up et reconnaissait qu'il y avait bien eu, ces dernières semaines, un problème d'approvisionnement «*tout à fait regrettable*». En tant qu'ancien médecin, il en était «*pleinement conscient*», et la mise en place d'un dispositif était nécessaire afin de pouvoir, si la situation se reproduisait, fournir aux personnes les traitements dont elles ont besoin. Selon lui, tantôt la faute incomberait aux pharmaciens qui ne font pas de stock tout comme la loi les y obligerait ; tantôt ce seraient les grossistes et les répartiteurs qui feraient mal leur commande, chacun fonctionnant à flux tendus. Nous avons alors évoqué le sort du fameux «stock tampon» que les industries pharmaceutiques sont censées constituer. Le responsable du laboratoire, qui semblait pourtant plein de bonne volonté, proposait de travailler sur une procédure à mettre en place pour faire en sorte que ce stock tampon soit accessible très rapidement aux pharmacies, mais depuis, renvoyant la responsabilité aux grossistes-répartiteurs et aux pharmaciens eux-mêmes, il ne propose finalement plus rien. Alors que ces traitements comme tant d'autres, ne permettent aucun oubli, à aucun moment et en aucun lieu, BMS ne s'inquiète pas outre mesure qu'on puisse dire à un malade que son traitement est momentanément indisponible. BMS, deux poids, deux mesures.

A microscopic image of a cell, possibly a T-cell, with a red overlay. The cell has a large nucleus and several smaller organelles. The red overlay is semi-transparent and covers the entire image. The text is centered in the middle of the image.

**Anti-CCR5,
mais c'est quoi
ce truc ?**

Pour mieux comprendre

CCR5 : Chemokine CC motif receptor 5)
CXCR4 : Chemokine CXC motif receptor 4)

CCR5, CXCR4, si ces sigles ne sont pas très clairs pour la plupart des personnes vivant avec le VIH, il s'agit pourtant d'éléments importants à prendre en compte. Depuis quelques années les chercheurs travaillent à en comprendre la fonction et à savoir l'utiliser pour mieux combattre le VIH. Profitons de ces colonnes pour faire le point des connaissances actuelles dans ce domaine.

La propriété du virus de l'immuno-déficience humaine d'échapper avec une étonnante facilité aux armes développées contre lui nous contraint à trouver sans cesse de nouvelles idées pour le combattre. Bien entendu, s'il existait un moyen de le neutraliser définitivement, cette quête deviendrait inutile. Mais jusqu'à ce jour, les antiviraux n'ont réussi qu'à freiner sa capacité à se répliquer, donc à infecter de nouvelles cellules, jusqu'à atteindre un seuil inférieur à ce qu'on est capable de détecter. Parmi les pistes de recherche de nouveaux traitements, on trouve les anti-CCR5. Les investigations menées tambour battant par trois laboratoires pharmaceutiques pour être le premier à brandir un produit de cette classe ont défrayé les chroniques associatives l'an dernier. À l'heure où ces essais connaissent des déconvenues, le moment est venu d'analyser calmement les données disponibles avant de relancer cette course folle.

Retour en arrière

Les virus ne sont pas des organismes autosuffisants dans le sens où il leur est nécessaire de parasiter une cellule pour y trouver les mécanismes qui leur font défaut. C'est grâce aux fonctions de leur hôte qu'ils vont pouvoir se répliquer. Les nouveaux virus quitteront ensuite la cellule qui les a fabriqués pour poursuivre inlassablement leur invasion. Mais ce n'est pas si simple de pénétrer dans une cellule et d'y détourner les mécanismes à son profit. Chaque virus possède, entre autres caractéristiques, le moyen de pénétrer dans un type précis de cellule qu'il peut ainsi parasiter. Après avoir découvert que le VIH était l'agent infectieux du sida et qu'il infectait les cellules de l'immunité de nos organismes, les chercheurs n'ont eu de cesse de chercher le mécanisme employé par le virus pour pénétrer précisément ces cellules-là. Un an après la découverte du virus, le récepteur CD4 était identifié comme la composante majeure de l'entrée du VIH dans les cellules qui le portent.

Mais ces cellules de l'immunité possèdent ces récepteurs à leur surface non pas dans l'attente du VIH mais avant tout, afin de remplir leur rôle. Les récepteurs CD4 sont une des composantes importantes du mécanisme par lequel nos lymphocytes reconnaissent les agents étrangers (antigènes) que leur présentent d'autres cellules de l'immunité comme les cellules dendritiques*. Comment le VIH utilise-t-il cette protéine ? Il possède à sa surface des protéines capables de s'assembler avec les CD4, opération servant à la fois de procédé de reconnaissance et de système d'amarrage. Lorsque la liaison est réalisée, elle entraîne la fusion des membranes du virus et de la cellule, permettant au génome viral de s'installer.

Le cycle de réplication du VIH



Cellule ramifiée, rencontrée souvent au niveau des muqueuses, impliquée dans la présentation des antigènes aux lymphocytes. Issues, comme les macrophages, de la différenciation des monocytes circulant dans le sang, les cellules dendritiques peuvent aussi être infectées par le VIH.

Les mécanismes tels que celui de l'entrée ne sont souvent que des modèles destinés à la compréhension mais ne reflètent que très schématiquement la réalité. La population virale chez un individu porteur est loin d'être homogène et lorsque les virus se développent librement, ils s'adaptent constamment à leur environnement par le simple fait de mutations au moment de la recopie de leur génome. Ce n'est donc pas tant le virus qui s'adapte mais la population entière de virus qui évolue au gré des conditions dans lesquelles elle se développe. Telle variante, parce que les conditions lui sont défavorables, se réplique moins vite et devient minoritaire pendant que telle autre prend le dessus parce qu'elle est à un moment donné la mieux adaptée et donc la plus vigoureuse. Dans les années quatre-vingt, beaucoup de personnes atteintes découvraient la maladie proche du stade de sida. Les virus observés alors se répliquaient essentiellement dans les lymphocytes CD4 et l'on observait la formation de cellules géantes, agrégats de multiples lymphocytes, conduisant à leur destruction rapide. C'est ce que l'on appelle des syncytia. Ces virus furent qualifiés d'inducteurs de syncytium (SI). Il diffèrent de ceux que l'on trouve à un stade plus précoce. Ceux-là n'induisent pas la formation de syncytium (NSI) et se répliquent plus facilement dans les macrophages*. Aujourd'hui, alors que l'infection est détectée plus tôt, c'est ce type de virus que l'on trouve très majoritairement chez les séropositifs dont la maladie est assez bien contrôlée.

Un co-récepteur peut en cacher un autre

Ce n'est que dix ans après la découverte du rôle des CD4 dans l'entrée du virus, en 1996, que l'on commence à y voir plus clair. D'une part, on identifie d'autres récepteurs présents sur les lymphocytes comme facilitant l'infection des cellules ; d'autre part, on découvre que des personnes porteuses d'une anomalie génétique appelée delta 32 dans le gène codant pour la protéine CCR5 résistent à l'infection. Ces personnes sont incapables de fabriquer un récepteur normalement présent à la surface des cellules de l'immunité, le CCR5. Ces personnes fabriquent une protéine CCR5 tronquée, incapable d'atteindre la surface cellulaire pour y jouer son rôle dans l'immunité. Rapidement, les travaux se complètent et l'on finit par comprendre que le VIH utilise, en plus du CD4, un co-récepteur pour entrer dans les cellules visées. Indépendamment, les équipes de recherche mettent en évidence deux co-récepteurs : certains virus utilisent CCR5, d'autres plutôt CXCR4. Les choses se clarifient encore un peu plus lorsqu'on remarque que les virus utilisant CCR5 sont du type NSI alors que les virus utilisant CXCR4 sont des SI.

On observe ainsi plus souvent que les personnes nouvellement contaminées abritent un virus qui utilise le CCR5 (appelé alors virus R5), et que ce virus peut évoluer vers l'utilisation préférentielle du co-récepteur CXCR4 (il devient alors X4). Des stades intermédiaires existent. D'une part, des virus à double tropisme peuvent utiliser CCR5 ou CXCR4 ; d'autre part, les différentes populations peuvent coexister. Le VIH est un virus extrêmement variable. Il suffit de peu de modifications de la protéine de surface qui entre en contact avec les co-récepteurs pour qu'elle passe de l'un à l'autre. Mais selon les mutations qui s'opèrent, cette reconnaissance est plus ou moins efficace et spécifique. Pour autant, on ne sait pas grand-chose des raisons pour lesquelles cette évolution du tropisme s'opère. Si l'on constate que cela joue sur la capacité des virus à infecter des cellules à différents stades de développement, pourtant tous ces virus se transmettent. Mais ce sont presque exclusivement des virus R5 que l'on retrouve chez les individus nouvellement contaminés, et cela reste inexpliqué.

Un CCR5, ça sert à quoi ?

Tout comme les CD4, les récepteurs CCR5 et CXCR4 ne sont pas présents sur nos cellules immunitaires pour y permettre l'entrée du VIH. Ils appartiennent à une famille de récepteurs cellulaires sensibles certains signaux chimiques, les chémokines et constituent un système de signalisation très sophistiqué du système immunitaire. On dénombre ainsi 50 chémokines différentes et 20 récepteurs. Leur association est assez redondante, un récepteur étant sensible à plusieurs chémokines tandis qu'une chémokine peut être reconnue par plusieurs récepteurs. La fonction de ces protéines la plus connue actuellement est leur rôle dans la mobilité des cellules de l'immunité. Ainsi, lorsqu'on se blesse, ce sont des chémokines émises par les

Cellules dérivant des monocytes sanguins, ayant la capacité d'absorber et de digérer des virus, des bactéries ou des corps à éliminer (phagocytose). Ils ont, comme les cellules dendritiques et les lymphocytes B, la capacité de présenter les antigènes détectés aux lymphocytes T CD4+ qui déclenchent alors une réaction immunitaire appropriée. Ils peuvent, comme les CD4, être infectés par le VIH.

cellules immunitaires proches de la blessure qui attirent les autres cellules de l'immunité. Elles franchissent alors la paroi des vaisseaux sanguins pour se diriger vers la source du mal. Ce sont elles aussi qui conduisent les cellules dendritiques nouvelles dans les tissus, vers les zones exposées aux agents infectieux tandis que d'autres chémokines attirent ces mêmes cellules une fois compétentes vers les ganglions lymphatiques où les attendent les lymphocytes.

Mais les chémokines et leurs récepteurs ont aussi d'autres fonctions. Elles interviennent dans l'initiation et la régulation des processus inflammatoires, dans la différenciation des cellules de l'immunité, dans la régulation de l'apoptose* de certaines cellules immunitaires. De nombreuses observations de leur intervention ont été faites dans diverses maladies infectieuses comme la grippe, l'hépatite C, la tuberculose et évidemment l'infection à VIH, les maladies inflammatoires comme les maladies cardiaques ou les inflammations intestinales ou d'autres comme la maladie d'Alzheimer ou les processus de rejet de greffes.

Devant cette complexité, on comprend qu'il n'est donc pas anodin de vouloir bloquer ces récepteurs même si c'est dans le noble but de lutter contre l'infection à VIH. Pourtant l'idée des anti-CCR5 est venue de ce qu'il existait des personnes ayant la particularité génétique de ne pas posséder ces fameux récepteurs sous une forme fonctionnelle. L'extrapolation qui a consisté à dire *«puisque des gens peuvent s'en passer, on devrait pouvoir les bloquer sans dommage»* est elle trop audacieuse ?

Un certain nombre d'essais ont été menés et continuent de l'être sur des modèles animaux. Des résultats ont montré que la recherche pouvait se poursuivre chez l'homme. Mais tous n'ont pas été dans ce sens. Ainsi, l'absence de récepteurs CCR5 a provoqué des insuffisances hépatiques chez des souris manipulées génétiquement. Plus récemment, on a découvert que le récepteur CCR5 joue un rôle important dans la mobilisation de cellules immunitaires qui aident à lutter contre les encéphalites associées à l'infection par le VNO*. Plus généralement, le système immunitaire est un système qui apprend. Le meilleur exemple pour le démontrer est celui des vaccins. Il est clair que les années de développement de l'immunité sont influencées par les outils dont le système immunitaire dispose. C'est pourquoi on peut aisément comprendre les conclusions auxquelles d'éminents chercheurs ont abouti : l'immunité d'une personne qui n'a génétiquement pas de récepteurs CCR5 à la surface de ses cellules, ce qui peut entraîner des mécanismes de compensation, n'est pas la même que celle d'une personne chez qui on bloque ces récepteurs ; le blocage des récepteurs CCR5 chez une personne saine n'a pas nécessairement les mêmes conséquences que chez une personne immunodéprimée.

Et un CXCR4, ça sert à quoi ?

Leur fonction a été montrée dans la formation de l'embryon, dans les processus de contrôle de l'apoptose ainsi que dans les mécanismes de réparation des blessures. L'intérêt de fabriquer un anti-CXCR4 pour lutter contre l'infection par le VIH est au moins aussi évident que celui des anti-CCR5. Mais il n'y a pas d'exemple de personnes vivant sans ces récepteurs. De plus, les essais menés chez l'animal n'ont pas été aussi encourageants puisque de sévères problèmes sont apparus, l'inhibition des CXCR4 ayant été la cause de problèmes de dysfonctionnement de l'immunité. Des problèmes de toxicité des produits sont aussi apparus provoquant l'arrêt des essais humains de certains de ces produits, pour cause de trop forte toxicité. En fait, leur usage dans le traitement de quelques maladies se poursuit mais il semble que l'exposition prolongée pose de sérieux problèmes. Néanmoins, des essais cliniques testent actuellement différents produits de ce type.

Ne pas confondre vitesse et précipitation

Le rôle complexe des chémokines se dévoile peu à peu. D'autres études que celles menées dans l'infection à VIH ont montré leur importance. C'est aussi la raison pour laquelle la recherche thérapeutique s'intéresse à l'utilisation des molécules inhibitrices des récepteurs aux chémokines notamment dans le domaine du cancer où elles jouent un rôle de mieux en mieux compris. Les anti-CCR5 sont également étudiés comme traitement de l'arthrite rhumatoïde. Ces études ne sont pas plus avancées que dans le VIH mais elles apporteront certainement des informations

C'est la mort programmée d'une cellule. Elle permet d'éliminer les cellules vieillissantes sans déclencher de réaction inflammatoire et prépare leur remplacement.

Le virus du Nil occidental dont le moustique est le vecteur et qui se propage aux États-Unis depuis 1999 et susceptible de causer des encéphalites létales.

supplémentaires sur la tolérance et les effets indésirables de ces molécules. Les investigations menées jusque là ont été de courte durée et n'ont pas toujours apporté la satisfaction attendue. Les éventuels problèmes liés à leur utilisation à plus long terme sont donc encore totalement inconnus. C'est pourquoi les observations dans les essais en cours sont de toute première importance. L'arrêt de plusieurs de ces essais par GSK et Shering Plough, comme les cas de toxicité hépatique dans les essais de Pfizer doivent être scrupuleusement analysés. Mais l'interprétation de ces résultats est encore plus importante puisqu'il s'agira de déterminer si l'on est face à un effet spécifique du produit expérimenté ou bien s'il s'agit d'un effet dû au principe même, ce que l'on nomme un effet de classe des produits.

Il ne s'agit pas de céder au pessimisme. La piste des anti-CCR5 n'en est qu'à ses débuts. Le contexte d'une course entre géants de l'industrie pharmaceutique pour s'approprier la première place du marché avec un tel produit n'aide pas à développer la sérénité qui serait nécessaire à ces recherches. La sophistication d'une telle approche ne supporte pas d'être livrée aux enjeux du marketing. Le pire serait qu'après avoir subi un échec, il ne soit pas tiré parti des résultats, pour progresser dans la compréhension de la maladie, afin de mieux la combattre.

Pour en savoir plus : tester le tropisme du virus

Comprendre comment et pourquoi le VIH change de tropisme en utilisant alternativement l'un ou l'autre des co-récepteurs demande des outils d'investigation, l'utilisation des anti-CCR5 ou éventuellement anti-CXCR4 aussi. Il s'agit de savoir quel est le type de virus rencontré chez une personne. C'est ce que l'on appelle un test de tropisme. Evidemment, les expérimentateurs des traitements à l'essai utilisent ce genre de tests, pratiqués pour le moment par une seule firme, aux Etats-Unis. D'un procédé assez complexe, ce test est à encore assez peu performant et le résultat n'est obtenu qu'au bout de deux semaines. Il permet de déterminer le tropisme du virus dominant et le résultat n'est pas totalement fiable. Autrement dit, d'une part une minorité de virus X4 au milieu d'une large population de virus R5 pourrait passer inaperçue et d'autre part, le résultat rendu est susceptible de 10 % d'erreur. C'est déjà pas si mal, ont commenté certains spécialistes de la question, c'est un peu comme au tout début des charges virales où l'on affichait une sensibilité de cinquante à cent mille copies. On peut sans nul doute espérer dans l'avenir des tests plus efficaces, plus fiables et plus sensibles. Certains chercheurs qui songent déjà aux associations d'anti-CCR5 et d'anti-CXCR4 imaginent aussi l'intérêt qu'il y aurait à disposer de charges virales différenciées, capables d'indiquer la proportion X4 et R5 dans la quantité de virus totale. Mais pour l'instant les expérimentations se font dans le brouillard, un changement de tropisme chez un malade sera certainement plus visible à travers une remontée de la charge virale, malgré le traitement anti-CCR5, qu'à attendre quinze jours un test incertain.

A retenir

Les molécules CCR5 et CXCR4 exprimée à la surface de certaines cellules servent de co-récepteurs au VIH, c'est-à-dire, qu'elles facilitent l'entrée du VIH dans la cellule après l'interaction avec le CD4. Ceci en fait des cibles privilégiées, non virales, pour enrayer l'infection. La piste des anti-CCR5 et des anti-CXCR4 ne fait que commencer. L'idée de ces produits est née grâce à des connaissances sur notre immunité et sur le virus à combattre qui sont encore très lacunaires. Au stade actuel, les industriels du médicament ont le choix entre poursuivre une course folle à la mise sur le marché d'un médicament, course qui peut aboutir à d'autres échecs sans en comprendre les raisons profondes ou bien approfondir les questions qui restent en suspens afin de tirer le meilleur parti de cette faiblesse du VIH. Mais exprimée autrement, la question qui se pose est de savoir à quel point les industriels du médicament misent plus sur la chance que sur la connaissance pour vendre un produit qui soigne, ou plus exactement, pour trouver rapidement un produit qui se vend.

UNALS : union nationale des associations de lutte contre le sida.
COREVIH : Coordination régionale de lutte contre l'infection à VIH.

HAS : Haute Autorité en Santé.

Rendez-vous

Bloc-notes du TRT-5 : février 2006

Dans chaque numéro de Protocoles nous vous présenterons un aperçu du travail du TRT-5 à travers son agenda : rencontres avec les laboratoires pharmaceutiques, les autorités administratives, les investigateurs d'essais, l'ANRS etc. Chaque fois un ou plusieurs représentants du TRT 5 sont présents.

Février 2006

03 février : présentation de l'étude ANRS VIHVO (Impact sur l'observance d'un retour temporaire au pays des migrants d'origine africaine infectés par le VIH et traités par antirétroviraux) par le D^r Abgrall.

07 février : intervention lors d'une réunion publique organisée par l'UNALS* sur les COREVIH*.

10 février : rencontre du TRT-5 avec la CNAM. Sujets : retour sur le parcours de soins et le protocole de soins, le choix du médecin traitant.

16 février : réunion avec l'Afssaps. Sujets : pharmacovigilance, directive européenne sur le développement des antirétroviraux.

20 février : rencontre avec la firme pharmaceutique Pfizer sur le développement de nouvelles molécules (Anti-CCR5).

22 février : réunion du conseil scientifique de l'AC 5 de l'ANRS, participation des représentants du TRT 5.

24 février : nouvelle rencontre avec la CNAM, mêmes sujets que précédemment.

28 février : réunion avec la HAS* pour définir les modalités de collaboration entre la HAS et les associations.

01 mars : réunion du conseil scientifique de la cohorte IL 2.

08 mars : réunion du groupe central des experts du Rapport Yéni.

24 mars : journée annuelle de réflexion, organisée par le TRT 5, sur « La prise en charge tardive de l'infection à VIH ».

Le TRT 5 regroupe les associations de lutte contre le Sida suivantes : Actions Traitements, Act Up, Aides, Arcat, Dessine moi un mouton, Nova Dona, Sida info Service, Sol En Si. Plusieurs membres de la commission Traitements Recherche d'Act Up sont présents au sein du TRT 5 et participent en permanence aux réunions citées ici.

Calendrier

La commission Traitements & Recherche se réunit tous les 15 jours le jeudi à 19h. Vous pouvez nous rejoindre, le travail ne manque pas. Les prochaines réunions se tiendront les 2, 9, 23 mars, 6 et 20 avril, 4 et 18 mai. Une permanence téléphonique est assurée tous les jours, de 9h à 13h au 01 49 29 44 82. Vous pouvez aussi nous joindre par mail : traitements@actupparis.org

Les prochaines RéPI auront lieu le 26 avril «les nouvelles approches thérapeutiques» et le 26 juin «Trans et VIH». 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}.



Immunothérapie et Interleukines

Immuno de 2 à 7

Cytokines : glycoprotéines solubles assurant la communication entre différentes cellules de l'organisme.

L'immunothérapie est une stratégie visant à stimuler directement le système immunitaire plutôt que d'attaquer le virus lui-même

Lire page 11.

Si l'interleukine 2, candidate à l'essai dans la stimulation du système immunitaire est déjà entrée dans l'arsenal thérapeutique contre le VIH, l'interleukine 7, autre cytokine* récemment introduite dans les essais cliniques, semble elle aussi intéressante dans le domaine de l'immunothérapie*. Explications.

Malgré une réponse immune forte accompagnant les premiers temps de l'infection par le VIH, le contrôle de cette infection par le système immunitaire n'est pas assuré sur le long terme, contrairement à ce qui peut se passer pour d'autres infections virales. Ce contrôle devient défaillant et conduit à une immunodéficience sévère parce que certaines cellules cruciales de l'immunité sont les cibles directes ou indirectes du virus. Il s'agit tout particulièrement des lymphocytes T dits CD4, infectés du fait qu'ils présentent le récepteur au VIH nommé CD4, avec lequel le virus va interagir pour déclencher la séquence d'événements lui permettant de pénétrer dans la cellule*. Quoique permettant de réduire la multiplication virale du VIH, les traitements antirétroviraux ne permettent pas un retour à la normale de la défense immunitaire. L'immunothérapie pourrait assurer ce retour. Des essais ont lieu depuis de nombreuses années chez les personnes vivant avec le VIH pour stimuler leur système immunitaire défaillant. L'interleukine 2 (IL-2) et l'IL-7 plus récemment sont aussi évaluées pour reconstituer les populations de lymphocytes T chez des personnes présentant un déficit immunitaire après chimiothérapie anticancéreuse ou lors de greffe de moelle osseuse.

Le système immunitaire

Pour lutter contre un corps étranger qu'il soit pathogène (bactérie, virus, etc.) ou non, et parfois même contre lui-même (on parle de maladies auto-immunes), l'organisme dispose de plusieurs stratégies. Celle qui permet d'enregistrer en quelque sorte la nature de l'agresseur passe par les lymphocytes. Une mise en mémoire permettra de réagir plus rapidement et plus intensément (qu'au premier contact) lors d'une nouvelle agression par ce même corps étranger. L'efficacité et la spécificité du système repose sur l'existence d'une multitude de sous-populations pré-existantes de lymphocytes, chacune reconnaissant un élément (appelé antigène) susceptible d'être présent dans un corps étranger (ce motif est appelé antigène). Ce répertoire très élevé de motifs reconnus permet d'enclencher une réponse de deux types contre l'agent étranger : une réponse dite humorale qui passe par les lymphocytes B qui produisent des anticorps et une réponse dite cellulaire assurée par les lymphocytes T qui expriment un récepteur spécifique à leur surface (récepteur T). Dans chaque sous-population,

l'anticorps ou le récepteur T reconnaît spécifiquement un seul antigène.

Avant d'avoir rencontré son antigène, la sous-population de lymphocytes (B ou T) est dite naïve. Après cette rencontre, elle va être amplifiée par multiplication cellulaire (on parle de prolifération) et activée pour produire des anticorps (lymphocytes B) ou devenir effectrice (lymphocytes T) pour détruire les cellules porteuses d'un antigène de l'agent étranger. Lorsque l'agent a été éliminé (ou du moins n'est plus visible par les cellules lymphocytaires), la plupart des cellules de la sous-population amplifiée meurent, mais quelques cellules survivent et assurent la mémoire de cette rencontre. Ces cellules sont prêtes à agir plus vite et plus intensément lors d'une nouvelle confrontation qui va induire de nouveau leur prolifération et activation.

Les lymphocytes chez l'adulte proviennent de précurseurs qui se développent dans la moelle osseuse. Une partie de ces précurseurs va se multiplier et évoluer –se différencier en jargon scientifique– pour migrer vers la rate pour y évoluer encore et produire les lymphocytes de type B. Une autre partie de ces précurseurs prendra la route vers le thymus où l'environnement est favorable à leur évolution en lymphocytes de type T (pour thymus). Deux sous-types majeurs vont émerger qui expriment soit le récepteur CD4, soit le récepteur CD8 et qui vont se disséminer dans l'organisme (ils sont alors appelés lymphocytes périphériques). Les lymphocytes CD4 (auxiliaires ou helper en anglais) aident d'autres cellules à accomplir leurs fonctions (lymphocyte B, macrophages), alors que les CD8 (lymphocytes T cytolytiques) vont tuer les cellules infectées par un virus par exemple (source d'antigènes). C'est aussi dans le thymus que va se constituer le répertoire des cellules T évoqué ci-dessus. Environ 100 millions de types distincts de cellules vont y apparaître (les sous-populations précédemment évoquées) suite à des réarrangements de gènes, chaque type étant caractérisé par l'expression d'un récepteur T distinct qui permet la reconnaissance d'un antigène ou d'un élément étranger au corps humain.

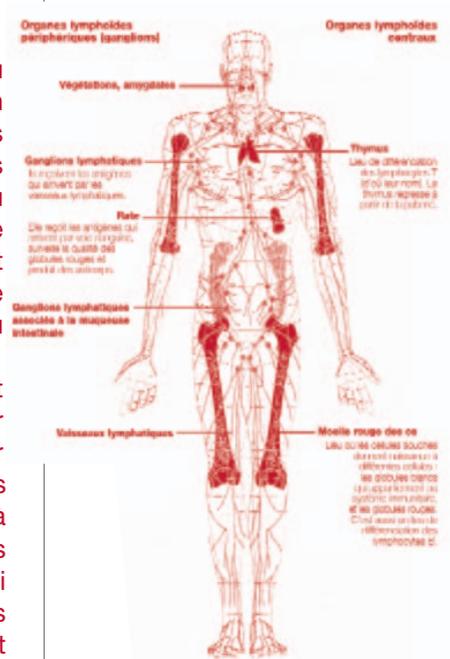
Buts et stratégies de l'immunothérapie

La durée de vie des lymphocytes est variable selon leur type, localisation et fonction. Il y a un perpétuel renouvellement de ces populations cellulaires dans l'organisme par les processus qui viennent d'être décrits. En induisant la destruction des cellules CD4 et donc potentiellement de certaines des sous-populations évoquées ci-dessus, le VIH participe à l'appauvrissement du répertoire des cellules T prêtes à défendre l'organisme contre des éléments étrangers. Une stratégie thérapeutique visant à reconstituer ce répertoire, en agissant sur les cellules précurseurs dans le thymus, est donc potentiellement plus avantageuse qu'une stratégie visant à amplifier uniquement les populations de cellules mémoires périphériques restantes, mais seuls les résultats cliniques le montreront.

Ces types de stratégie ne sont pas utopiques. Effectivement, tous les événements qui participent au développement du système immunitaire et à la réponse immune (différenciation, migration, prolifération, survie cellulaires, constitution et maintien des répertoires d'anticorps et du récepteur T) sont possibles parce qu'il existe un ensemble de facteurs produits localement et diffusant dans les tissus ou l'organisme entier : les cytokines. Parmi ces médiateurs solubles, il y a la famille des interleukines produites par les cellules de l'immunité. L'une d'entre elles, l'interleukine 2 (IL-2) fait déjà l'objet d'essais cliniques depuis de nombreuses années. L'interleukine 7 (IL-7) fait l'objet d'essais cliniques depuis peu, dont l'essai CYT 99 007*, une phase I évaluant sa sécurité d'injection en complément d'un traitement antirétroviral, et éventuellement son activité. Elle est déjà utilisée en cancérologie.

IL-2 et VIH

L'interleukine-2 (IL-2) est principalement produite par les lymphocytes CD4 activés. Elle agit sur leur multiplication cellulaire (prolifération) et les pousse à synthétiser d'autres cytokines en plus grande quantité. Elle active aussi les lymphocytes de type NK (tueur naturel) en augmentant leur potentiel de



Lire Protocoles n° 39/40.

L'aldesleukine (Proleukin®), était initialement prise par voie intraveineuse, mais maintenant par la voie sous-cutanée est moins contraignante.

Lire Protocoles n°s 10, 16 et 30.

destruction de cellules et agit sur leur prolifération, comme sur celle des lymphocytes B. La synthèse d'anticorps par les lymphocytes B est stimulée par l'IL-2. Ces effets participent à la défense de l'organisme contre les agents pathogènes. Chez les personnes vivant avec le VIH et traitées par des antirétroviraux, l'administration d'IL-2 recombinante* entraîne une augmentation du nombre de lymphocytes CD4. Cet effet est dû à une prolifération accrue et à une prolongation de la durée de vie de ces cellules. Cependant, plus le système immunitaire est atteint, moins l'IL-2 est efficace. La plupart des essais ont aussi montré que l'IL-2 n'affectait pas la charge virale. Deux essais majeurs internationaux de phase III sont en cours : ESPRIT- ANRS 101* et SILCAAT-ANRS 122*. Ces deux études dont les résultats sont attendus d'ici un an, visent à évaluer l'efficacité de l'IL-2, notamment par rapport à l'apparition d'événements signant l'entrée au stade sida. Mais le bénéfice clinique ne sera peut-être pas au rendez-vous, car l'effet d'amplification ne concerne pas tous les types de lymphocytes CD4 (lymphocyte naïf, mémoire, effecteur, etc.). Ils n'ont pas les mêmes fonctions dans la réaction immune, ni les mêmes distributions tissulaires. L'IL-2 pourrait aussi avoir un intérêt pour alléger un traitement existant, repousser le début d'un traitement antirétroviral (grâce à des CD4 plus élevés) ou en association avec des vaccins thérapeutiques (grâce à la restauration de la réponse immunitaire) ou au cours d'interruption thérapeutiques. Ceci fait aussi l'objet d'études actuelles.

IL-7 et VIH

L'IL-7 est produite dans l'environnement tissulaire de la moelle osseuse et du thymus. L'IL-7 stimule la survie et l'expansion des populations cellulaires qui sont des précurseurs immatures destinés à devenir des lymphocytes B et T. C'est aussi un co-facteur pour le processus qui conduit au réarrangement du gène du récepteur T. Chez l'adulte, elle assure la survie des cellules T périphériques et régule la multiplication des populations de cellules T naïves et mémoires. Selon le type de lymphocytes, son action est plus ou moins spécifique par rapport à d'autres cytokines (il est sous-entendu que différentes cytokines peuvent avoir des effets similaires sur certaines populations). En particulier, elle assure spécifiquement la survie des cellules T naïves. La production de lymphocytes B est aussi régulée par l'IL-7 (initialement, elle avait été identifiée comme facteur de survie, différenciation et prolifération des cellules précurseurs des lymphocytes B). On sait aujourd'hui qu'elle est requise pour assurer le répertoire des antigènes (encore un processus de réarrangement de gène qui conduit à la diversité des anticorps cette fois). Enfin, l'IL-7 stimule la génération des cellules B dans la rate, les ganglions lymphatiques et la moelle osseuse.

Alors que les premières études réalisées chez les souris indiquaient un effet sur la génération des deux types de lymphocytes, B et T, quelques essais chez le singe ont montré que l'effet est moins marqué dans la population B chez cette espèce plus proche de l'homme. Chez le singe infecté par un virus apparenté au VIH (SIV, Simian immunodeficiency virus), l'effet de l'administration d'IL-7 est aussi plus marqué au niveau de l'expansion périphérique des lymphocytes T que sur leur génération à partir du thymus. L'administration d'IL-7 ne semble pas stimuler la répllication virale dans l'organisme, du moins chez le singe infecté par le SIV, contrairement à ce qui a été observé sur certaines cultures de cellules in vitro. Les essais cliniques devraient apporter une réponse définitive à cette question.

Tous ces résultats suggèrent qu'un effet bénéfique peut être obtenu chez l'homme avec cette interleukine pour augmenter le nombre de lymphocytes T périphériques préexistants ou pour favoriser une nouvelle production à partir du thymus. Les conséquences attendues lors de l'infection à VIH sont une amélioration de la réponse immunitaire en augmentant le nombre de cellules T CD4, en repoussant le moment de leur déclin et en élargissant le répertoire des cellules T. L'IL-7 pourrait aussi augmenter une réponse vaccinale et diminuer les infections opportunistes.

IL-7 et IL-2 : même combat ?

Pour agir, les cytokines doivent rencontrer un récepteur sur les cellules cibles. Les récepteurs des interleukines 2 et 7 ne sont pas tout à fait les mêmes et ne sont pas exprimés par les mêmes cellules cibles. On s'attend donc à des résultats différents lors de l'administration de ces deux interleukines qui agissent donc comme de fins régulateurs des populations lymphocytaires. En effet, comme indiqué plus haut, l'IL-7 peut agir en stimulant la production de nouveaux lymphocytes T par le thymus (renouvellement d'une partie du répertoire perdu lors de l'infection à VIH) et en augmentant le nombre de cellules T périphériques existantes (le répertoire n'est pas renouvelé mais les acteurs sont amplifiés en nombre), alors que l'IL-2 agit plutôt sur ce deuxième aspect. Enfin, l'IL-2 amplifie plutôt les populations de lymphocytes T CD4, alors que l'IL-7 agit sur les deux populations, CD4 ou CD8.

Le bénéfice clinique de l'immunothérapie dans d'autres pathologies comme le cancer est visible après de nombreuses années. Il en sera sans doute de même dans l'infection à VIH. L'avenir proche avec les phases III en cours pour l'IL-2 devrait apporter une réponse, mais il faudra sans doute patienter encore quelques années pour l'IL-7. S'il s'avère que l'immunothérapie restaure effectivement la réponse immunitaire et renforce celle spécifique au VIH, peut-être avec un cocktail d'interleukines, il sera peut-être possible alors de modifier (voire de stopper) les traitements antirétroviraux, sources de toxicités diverses.

À retenir

L'immunothérapie vise à sauvegarder les lymphocytes CD4, cibles privilégiées du VIH, mais aussi à maintenir ou amplifier la réponse immunitaire spécifique du VIH et à restaurer (ou maintenir) et stimuler la réponse immunitaire vis-à-vis des agents pathogènes en général. Les interleukines 2 et 7 sont en cours d'essais cliniques à l'heure actuelle en complément des traitements antirétroviraux. L'ANRS vient de mettre en place une cohorte regroupant les patients traités par IL-2 (dans des essais ou par ATU) pour évaluer l'impact au long cours de ce traitement.

La reconstitution immunitaire

Depuis plusieurs années, ce que l'on appelle le syndrome inflammatoire de la reconstitution immunitaire a été décrit, puis identifié en 2000, dans le contexte de l'infection à VIH.

Un traitement anti-VIH efficace permet de diminuer la charge virale et de faire remonter le taux de CD4. Pourtant, en permettant la reconstitution du réservoir de CD4, on peut se trouver en présence d'une réponse immunitaire de type inflammatoire très forte, qui se traduira par un ensemble de symptômes identiques à certaines infections opportunistes connues pour marquer l'entrée au stade sida. Cette réponse immunitaire se manifeste en général après quelques semaines de traitement voire même quelques mois. Elle peut se traduire par de la fièvre et d'autres symptômes liés à ces maladies opportunistes devenues latentes ou contrôlées avant l'initiation du traitement antirétroviral.

Les conditions favorisant ce syndrome

Il faut un certain nombre de conditions pour qu'apparaissent ce syndrome de reconstitution immunitaire : le malade est souvent très immunodéprimé au moment de l'initiation du traitement* (moins de 100 CD4), il peut avoir été infecté par certains agents infectieux tels que le cytomégalovirus (CMV), le virus de l'herpès, la tuberculose, la cryptococcose, la toxoplasmose ou encore le papillomavirus. La co-infection par les virus des hépatites B ou C peut être également un facteur de risque augmenté. En effet, dans une cohorte de patients répondeurs à une trithérapie avec antiprotéase, une équipe australienne avait analysé le cas de 3 personnes co-infectées par le VHC et le VIH, chez lesquelles une hépatite aiguë s'était développée (1998). L'infection VHC était préexistante chez les 3 personnes asymptomatiques et les anticorps anti-VHC ne sont devenus détectables qu'après la reconstitution immunitaire. On peut alors discuter soit d'une toxicité médicamenteuse surtout s'il s'agit d'une molécule en cours de développement, soit d'une augmentation de la réplication du VHC, soit d'une hépatite par restauration des réponses immunes dirigées spécifiquement contre le VHC.

On ne connaît pas tout de cette reconstitution immunitaire* et un diagnostic précis est important pour une prise en charge adaptée. Il faut néanmoins faire la différence entre une réaction inflammatoire qui peut se résorber d'elle-même et la réactivation d'une infection opportuniste qui doit alors être traitée.

La nécessité de prendre en compte ce risque

L'ANRS a mis en place en 2005, des essais, tels que ANRS 127-2IP*, ANRS 129-BKVIR*, et ANRS 130-APOLLO*, qui concernent des personnes n'ayant pas de traitement antirétroviral, souvent très immunodéprimées, et pour lesquelles, après l'initiation de ce traitement, peut survenir un syndrome de reconstitution immunitaire. La prise en charge de ces personnes, en particulier dans l'essai BKVIR, doit tenir compte de ce risque. Le traitement antituberculeux doit être initié avant le traitement anti-VIH, accompagné d'une prophylaxie des infections opportunistes.

Actuellement, en France, en dehors des essais cités plus haut, il existe un certain nombre de personnes séropositives, en situation de prise en charge tardive, dont le nombre de CD4 est inférieur à 100/mm³. L'initiation d'un traitement antirétroviral efficace peut aussi créer les conditions favorables à l'apparition du syndrome portant le nom fleuri d'IRIS*.

Lire à ce sujet le compte rendu de la RéPi «prise en charge tardive» qui s'est tenue le 23 novembre 2005.

La reconstitution immunitaire se fait en deux phases, d'abord la prolifération de lymphocytes mémoires puis une phase plus lente de cellules naïves dont l'efficacité fonctionnelle doit être évaluée.

Lire Protocoles n°s 39-40 et page 4 de ce numéro.

IRIS : sigle anglais signifiant syndrome inflammatoire de la reconstitution immunitaire.

Brièvement

Huile de poisson et triglycérides

Une étude pilote a montré l'intérêt de consommer de l'huile de poisson pour la baisse des triglycérides*. Cet apport contrairement aux fibrates et aux statines provoquent moins d'effets secondaires. L'étude portait sur 52 personnes (dont 10 % de femmes) sous multithérapie, ayant en moyenne 530 CD4, une charge virale de 34 000 copies, des taux élevés de triglycérides et au moins deux facteurs de risque de maladie cardio-vasculaire. Les participants étaient répartis en deux groupes. Tous ont eu des conseils de nutritionnistes et des recommandations d'exercices physiques, et l'un des deux groupes a en plus reçu des suppléments d'acide gras oméga-3.

Après quatre semaines, les taux de triglycérides ont chuté de 25 % dans le groupe huile de poisson et ont augmenté de 3 % dans l'autre groupe.

De plus, la baisse du taux de triglycérides sous les 200 mg/dL (seuil limite inférieur pour les risques cardio-vasculaires) a concerné près de 40 % des participants du groupe huile de poisson contre seulement 10 % dans l'autre.

La baisse des taux de triglycérides est restée importante dans le groupe huile de poisson (20 % de moins que les valeurs relevées avant l'étude), pour l'autre groupe, la tendance moyenne affichait une hausse de 6 %.

Cependant, les taux de cholestérol* total pourrait augmenter, mais les données ne sont pas significatives, dans dans le groupe huile de poisson, le cholestérol LDL s'est accru de 22 % et de 16 % dans l'autre groupe. Cette augmentation n'est surprenante, étant donné que l'huile de poisson n'a pas pour effet, en général, d'abaisser les taux élevés de cholestérol. Dans les essais auprès de personnes séronégatives sous supplément d'huile de poisson, les taux de cholestérol LDL affichent habituellement une augmentation de l'ordre de 5 à 10 %.

Si l'huile de poisson est bien tolérée, il n'en reste pas moins que son goût est qualifié de « relativement agréable ». L'un des participants a dû quitter l'étude après deux mois pour cause de nausées et vomissements. Ces résultats sont encourageants et peuvent donner des pistes pour les personnes qui souffrent de taux de triglycérides élevés, avec tout ce que cela implique comme conséquences sur leur santé.

Etats Généraux Femmes et sida

Le 5 mars 2005 étaient organisés les seconds Etats Généraux «Femmes et sida». La journée prévue comme celle de l'année précédente, s'est déroulée à partir de présentations générales engageant ensuite un dialogue avec les personnes présentes dans la salle. Cette fois encore, le maximum a été fait pour que les intervenantes soient des femmes séropositives car cette rencontre a été organisée pour que ce soit les femmes séropositives qui ouvrent et menent les débats entre elles et les professionnels (médecins, chercheurs, responsables institutionnels, représentants d'associations et autres) présents. La thématique retenue lors de cette journée touchait à la prévention et à la sexualité des femmes vivant avec le VIH. L'objet des débats de l'après midi était attendu par les associations organisatrices pour relancer la mobilisation pour la recherche sur les microbicides.

Le 8 mars 2006, ces Actes sortent et seront disponibles auprès des 5 associations organisatrices : Act Up-Paris, Aides, Le Mouvement Français pour le Planning Familial, Sida Info Service et Le Kiosque, information sida Toxicomanie.

Les triglycérides sont constitués de trois acides gras reliés par une molécule de sucre et représentent la forme de stockage des acides gras dans l'organisme, et donc la principale réserve d'énergie.

Constituant essentiel des membranes cellulaires et élément de base à partir duquel sont synthétisés plusieurs sorte d'hormones et les sels biliaires. Le cholestérol lié aux HDL (lipoprotéines de haute densité) quitte les organes pour aller vers le foie où il est détruit et éliminé. Le cholestérol lié aux LDL (lipoprotéines de basse densité) est transporté du tube digestif vers les organes, en particulier vers les parois des artères, où il peut s'accumuler.

NUCLÉOSIDES

Traitements	Effets indésirables les plus fréquents	Associations contre-indiquées	Recommandations et commentaires
INHIBITEUR NUCLÉOSIDIQUE DE LA TRANSCRIPTASE INVERSE			
COMBIVIR® GSK (RETROVIR+EPIVIR) 1 comprimé, 2 fois/jour AMM du 18/03/98	• Lipoatrophie • Nausées importantes au début, qui disparaissent 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 agissant 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 arrêt programmé en avril 2006	• 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 (ZIAGEN + EPIVIR) 1 comprimé/jour AMM du 17/09/04	• Fatigue • Troubles digestifs • Risque d'allergie grave surtout les 1ers 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 (RETROVIR+EPIVIR+ZIAGEN) 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 Retrovir®), de lamivudine (lire EpiVir®) 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 (ddI/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 (ABC/abacavir) 1 comprimé, 2 fois/jour AMM du 08/07/99	• Fatigue • Troubles digestifs • Risque d'allergie grave surtout les 1ers 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 fournie dans la boîte. - En cas d'arrêt du traitement, pour hypersensibilité, ne jamais reprendre l'abacavir; risque mortel.

NON NUCLÉOSIDES

INHIBITEUR NON NUCLÉOSIDIQUE 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 (EFV/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.	- À 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 coinfection.

- L'usage pédiatrique est déconseillé pour certaines molécules (Agenerase®, Kaletra®), à l'étude pour d'autres (Crixivan®, Reyataz®, Sustiva®, Aptivus®), ou approuvé (Hivid®, Retrovir®, Videx®, Viracept®, Viramune®) ou en solution (Emtriva®, EpiVir®, Norvir®, Zerit®). 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®, Fuzeon®, Reyataz®, Telzir®, Aptivus®, il n'y a pas encore assez de recul, pour rapporter les effets secondaires à moyen et long terme.
- À la lecture de ce tableau, n'hésitez pas à nous faire part d'éventuelles erreurs ou omissions.

ANTIPROTÉASES

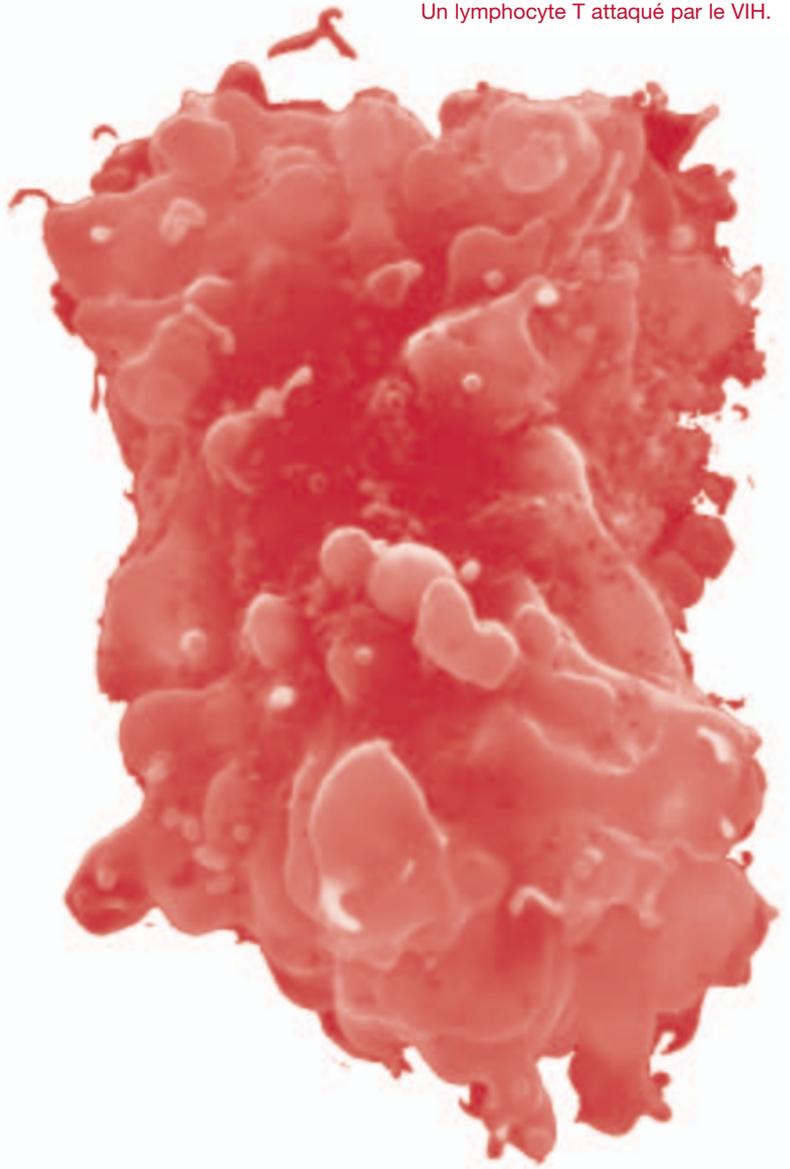
Traitements	Effets indésirables les plus fréquents	Associations contre-indiquées	Recommandations et commentaires
INHIBITEUR DE LA PROTÉASE			
AGENERASE® (APV/amprénavir) 4 capsules, 2 fois/jour AMM du 20/10/00	<ul style="list-style-type: none"> • Éruptions cutanées en début de traitement • Troubles digestifs • Troubles neurologiques : paralysie autour de la bouche • Lipodystrophie • Hypertriglycéridémie • Hyperglycémie • Hypercholestérolémie. 	Terfénapine, astémizole, dérivés de l'ergot de seigle, cisapride, pimozide, triazolam, diazépam, flurazépam, midazolam, rifampicine, millepertuis.	<ul style="list-style-type: none"> - Surveiller les fonctions hépatiques et rénales ainsi que glycémie et lipides sanguins. - Association avec ritonavir préférable pour augmenter l'efficacité.
APTIVUS® (TPV/tipranavir) 2 gélules, 2 fois/jour ATU nominative	<ul style="list-style-type: none"> • Diarrhées • Éruptions cutanées • Troubles digestifs • Hyperglycémie • Hypertriglycéridémie • Hypercholestérolémie. 		<ul style="list-style-type: none"> - À prendre pendant ou peu après le repas. - Associé à 2 capsules de ritonavir, à chaque prise.
CRIXIVAN® (IDV/indinavir) 2 gélules, 3 fois/jour AMM du 04/10/96	<ul style="list-style-type: none"> • 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, terfénapine, ethinyloestradiol.	<ul style="list-style-type: none"> - À 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.
DARUNAVIR (TMC 114) 2 comprimés, 2 fois/jour essai de phase III en cours ATU de cohorte	<ul style="list-style-type: none"> • Maux de tête • Nausées • Diarrhées • 	Terfénapine, dérivés de l'ergot de seigle, millepertuis, rifampicine et certains anti-arythmiques (bépridil, quinidine).	<ul style="list-style-type: none"> - Doit être associé à de faibles doses de ritonavir. - À prendre au cours du repas. - La molécule étant toujours en phase d'étude, nous ne manquerons pas d'apporter des compléments d'informations.
FORTOVASE® (nouveau saquinavir) 1 gélule/jour AMM du 20/08/98 arrêt programmé en avril 2006	<ul style="list-style-type: none"> • Diarrhées • Lipodystrophie • Hyperglycémie • Hypertriglycéridémie • Hypercholestérolémie. 	Carbamazépine, efavirenz, névirapine, phénobarbital, phénoïtoïne, primidone, rifabutine, rifampicine, astémizole, cisapride, terfénapine.	<ul style="list-style-type: none"> - À 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® (SQV/saquinavir) 200mg : 3,4,5 gélules, 2 fois/jour 500mg : 2 gélules, 2 fois/jour AMM du 04/10/96			
KALETRA® (LPV.r/lopinavir + ritonavir) 3 capsules, 2 fois/jour AMM du 20/03/01	<ul style="list-style-type: none"> • Diarrhées • Troubles cutanés • Fatigue • Lipodystrophie • Hyperglycémie • Hypertriglycéridémie • Hypercholestérolémie. 	Astémizole, terfénapine, midazolam, triazolam, cisapride, pimozide, amiodarone, dérivés de l'ergot de seigle, millepertuis, rifampicine, disulfirame, métronidazole.	<ul style="list-style-type: none"> - Contre-indiqué en cas d'insuffisance hépatique sévère. - Contient déjà du ritonavir, comme booster. - À conserver au frais. - À prendre à 1h de distance de ddl.
NORVIR® (ritonavir) 6 capsules, 2 fois/jour AMM du 26/08/96	<ul style="list-style-type: none"> • Troubles digestifs, diarrhées • Sensations anormales autour de la bouche • Neuropathies périphériques • Hypertriglycéridémie • Hypercholestérolémie • Hyperglycémie. 	Astémizole, cisapride, dérivés de l'ergot de seigle, terfénapine, pimozide, rifampicine, efavirenz, midazolam, rifabutine, triazolam.	<ul style="list-style-type: none"> - À prendre pendant ou peu après le repas. - Ritonavir est recommandé à faible dose en association à une autre antiprotéase, comme booster. - À conserver au frais.
REYATAZ® (ATZ/atazanavir) 2 gélules, 1 fois/jour AMM du 02/03/04	<ul style="list-style-type: none"> • Troubles digestifs • En début de traitement, peut entraîner une jaunisse (par l'augmentation de la bilirubine sanguine) • Troubles de la vision 	Nombreuses interactions avec d'autres médicaments éliminés par le foie.	<ul style="list-style-type: none"> - À prendre pendant ou peu après le repas. - Prévenir son médecin en cas de jaunisse. - Associé à 1 gélule de ritonavir.
TELZIR® (APV/fosamprenavir) 1 comprimé, 2 fois/jour AMM du 12/07/04	<ul style="list-style-type: none"> • Nausées • Hypertriglycéridémie • Hypercholestérolémie • Hyperglycémie. 		<ul style="list-style-type: none"> - Permet de remplacer les 8 gélules quotidiennes d'amprénavir. - Doit être associé à 1 gélule de ritonavir, à chaque prise.
VIRACEPT® (NFV/nelfinavir) 3 comprimés, 3 fois/jour AMM du 22/01/98	<ul style="list-style-type: none"> • Diarrhées, parfois importantes • Lipodystrophie • Hyperglycémie • Hypertriglycéridémie • Hypercholestérolémie. 	Rifampicine, astémizole, cisapride, dérivés de l'ergot de seigle, terfénapine.	<ul style="list-style-type: none"> - À prendre absolument au cours du repas. - En cas de diarrhées persistantes, demander l'avis de votre médecin.

**NUCLÉOSIDE/
NUCLÉOTIDE**

INHIBITEUR NUCLÉOSIDIQUE ET NUCLÉOTIDIQUE DE LA TRANSCRIPTASE INVERSE			
VIREAD® (TDF/tenofovir) 1 comprimé/jour AMM du 05/02/02	<ul style="list-style-type: none"> • 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.	<ul style="list-style-type: none"> - À prendre au moment du repas. - Surveillance de la fonction rénale recommandée. - Le tenofovir agit aussi contre le VHB, en tenir compte en cas de co-infection.
TRUVADA® (EMTRIVA + VIREAD) 1 comprimé/jour AMM européenne début 2005 ; disponible en 2006	<ul style="list-style-type: none"> • 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.	<ul style="list-style-type: none"> - À prendre au moment du repas. - Surveillance de la fonction rénale recommandée. - Le tenofovir 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.

ANTIFUSION

INHIBITEUR DE FUSION (D'ENTRÉE)			
FUZEON® (T20/enfuvirtide) En injection sous-cutanée, 2 fois/jour AMM du 27/05/03	<ul style="list-style-type: none"> • Au niveau du site d'injection : rougeurs, douleurs, petites boules. 		<ul style="list-style-type: none"> - 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.



Sida

un glossaire

sida, un glossaire est la quatrième édition d'un guide rédigé par des malades pour les malades, leurs proches, les associations, et tous ceux et celles qui sont confrontés à la complexité du sida et ses traitements. Ce guide d'information est gratuit. Mais les coûts d'impression et de diffusion n'ont pas été entièrement pris en charge par nos financeurs. Il nous manque aujourd'hui 8 000 €. Somme que nos ressources ne peuvent couvrir. Afin que cet outil indispensable puisse être disponible auprès de tous et toutes, nous en appelons à votre soutien financier.

Ce glossaire est gratuit, il est disponible : par téléchargement

www.actupparis.org/rubrique81.html

dans nos locaux

45 rue Sedaine, dans le 11^{ème} à Paris

par correspondance

participation de 2 €, en timbre, pour les frais d'envoi

Pour un don exceptionnel ou régulier :

Nous vous rappelons que vous pouvez déduire de vos impôts 66 % du montant de vos dons. Vous recevrez vos reçus fiscaux en début d'année suivante.

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

N° National d'émetteur **421 849**

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

chèque

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 66% du montant de ce don de mes impôts. Vous recevrez votre reçu fiscal en début d'année suivante.

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-Paris.

DÉSIGNATION DU COMPTE À DÉBITER

N° DE COMPTE

CLÉ RIB

DATE

CODE ÉTABLISSEMENT

CODE GUICHET

PRÉNOMS, NOM ET ADRESSE DU DONATEUR

NOM ET COORDONNÉES
DE L'ÉTABLISSEMENT TENEUR DU COMPTE À DÉBITER

COORDONNÉES DU BÉNÉFICIAIRE

ACT UP-PARIS
BP 287
75525 PARIS CEDEX 11

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, ou RIP.