

Protocoles 55

Le bulletin bimestriel d'information thérapeutique pour les personnes vivant avec le VIH

MARS 2009

Édito

En 2003, les principales associations de lutte contre le sida s'étaient mobilisées pour ce que nous avons intitulé *le sauvetage de l'ANRS*. Le Groupement d'Intérêt Public (GIP) mis en place en 1992 renouvelé régulièrement depuis, prenait fin et risquait de ne pas être poursuivi. La mobilisation de tous et l'importance reconnue de l'Agence au niveau international a permis un nouveau prolongement de ses missions et un élargissement de son champ de compétences dans le domaine des hépatites virales.

En 2004, une nouvelle menace pèse sur la recherche publique, du fait des restrictions budgétaires mises en place par le gouvernement de l'époque, remettant une fois de plus en cause la poursuite du GIP de l'ANRS. Là encore, c'est grâce à une importante mobilisation, et notamment celle des chercheurs et des associations, que les limites imposées par des politiques dépassées ont été redéfinies.

Le prolongement du GIP, pour 6 ans de plus, obtenu en 2003, arrivant à échéance le 31 décembre prochain, la question de l'avenir de l'ANRS se pose à nouveau.

La réforme du système français de recherche scientifique a concrètement commencé en 2005 avec la création de l'Agence Nationale de la Recherche (ANR) visant à évaluer les recherches et à coordonner le financement des recherches, toutes disciplines confondues.

La dynamique de réformes touche également la recherche biomédicale : en 2008, 8 instituts thématiques ont été définis au sein de l'Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM) : 1- Neurosciences, neurologie, psychiatrie, 2- Génétique et développement, 3- Cancer, 4- Maladies infectieuses, 5- Circulation, métabolisme, nutrition, 6- Immunologie, hématologie, pneumologie, 7- Santé publique, 8- Technologies pour la santé. Au regard de la convergence des champs de compétences requises, la direction du nouvel Institut - Maladies infectieuses- a été confiée à l'actuel Directeur de l'ANRS, Jean-François Delfraissy.

L'ANRS, dont les compétences ont été élargies au domaine des hépatites en 2004, initie et coordonne la recherche fondamentale, clinique, vaccinale en France mais également contribue à la recherche dans les pays en développement. L'ANRS est parvenue à enclencher une dynamique de la recherche clinique et s'est imposée par l'indépendance de ses choix scientifiques, une particularité et singularité qu'elle doit aussi à son partenariat avec les associations. C'est aussi un acteur essentiel au rang mondial de par ses domaines de compétences et les publications scientifiques qu'elle permet.

Ainsi l'ANRS représente un modèle original d'organisation de la recherche biomédicale. Les instigateurs des réformes actuelles seraient bien inspirés non seulement de conserver ce modèle mais aussi de s'en servir pour la réorganisation des instituts. Quoi qu'il en soit, nous resterons vigilants pour que soient au minimum conservés dans le futur système les budgets de recherche consacrés au VIH et aux hépatites ainsi que le partenariat avec les représentants de malades tel que les associations l'ont construit.

Protocoles est réalisé par les membres de la commission Traitements & Recherche d'Act Up-Paris.

Directrice de publication :
Marjolaine Degremont

Rédactrice en chef :
Claire Vannier
publications@actupparis.org

Ont participé au numéro :
Brigitte Bougerol, Frédéric Cohen, Eric Giraud-Dagher, Hugues Fischer, Maryvonne Molina, Sibylla Péron, Manon Rivaud, Andéia Ruiz, Gérald Sanchez, Gordon Tucker, Claire Vannier.

Icono :
Rémi Vannier.

Imprimerie :
Expressions 2, 10^{bis} rue bisson, Paris XX^{ème}.

Tirage : 20.000 exemplaires

N° ISSN : 1284-2931
Dépôt légal à parution.

Avec le soutien de l'ANRS, la DGS et Sidaction.

Sommaire

Onto-Pgp	3
Loi HPST	5
Agenda	6
Dossier CROI	7
CROI et Coeur	9
CROI et booster	15
CROI et neurologie	17
CROI en bref	20
Droits sociaux	22
Sidaventure	25
Génétique	28
Tableau	30
Médias	32

Conseils de lecture

Essais, les lieux

Nous avons indiqué pour chaque essai les coordonnées de l'investigateur principal. La liste des différents centres qui recrutent à Paris comme en province peut vous être communiquée par téléphone au 01 49 29 44 75, les lundi, mardi, jeudi et vendredi de 14h00 à 19h00.

Réfléchir

La loi oblige les investigateurs des essais à fournir aux participants 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'un 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 investigateurs. Il leur sera peut-être difficile de préciser au moment de l'inclusion dans l'essai quand ces informations seront disponibles. En effet, la durée totale de l'essai et son analyse peuvent varier, notamment en fonction du rythme des inclusions.

Développement

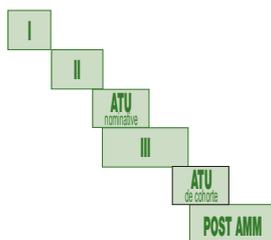
Un essai clinique est une expérience contrôlée au cours de laquelle les volontaires se soumettent à un traitement pour voir s'il produit un effet (efficacité) et s'il est sans danger (tolérance), c'est la phase I. Ensuite viennent les essais permettant d'étudier l'efficacité thérapeutique et les doses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

ONTO-PGP

ASSISTANCE PUBLIQUE-HOPITAUX DE PARIS

Ontogenèse* de la P-glycoprotéine dans les lymphocytes humains – Influence du VIH et des thérapies antirétrovirales

Qui peut participer à cette étude ?

Des nouveaux-nés, des enfants, des hommes et des femmes infectés ou non par le VIH, traités ou non par des antirétroviraux. Il n'y a pas de critères d'exclusion. Le recrutement est encore ouvert jusqu'au 26 avril 2009.

Quel est l'objectif de l'étude ?

L'objectif est d'étudier l'expression et l'activité de la Pgp (Voir ci-après : Pour aller plus loin) à la surface des différentes sous-populations de lymphocytes* au cours du développement – du nouveau-né à l'adulte – et d'évaluer, chez l'enfant, l'influence qu'ont le VIH et les traitements antirétroviraux sur ce transporteur, en particulier la classe des inhibiteurs de protéase, reconnus par la Pgp.

Comment se déroule l'étude ?

Huit tranches d'âge (nouveau-né à adulte) et trois statuts vis-à-vis du VIH (non infecté, infecté non traité, infecté et traité) sont pris en compte, pour un effectif initial de 10 participants par tranche d'âge pour chaque statut. La durée de l'étude a été prolongée d'une année et les effectifs d'inclusion augmentés pour trois des huit tranches d'âge afin de confirmer et de tenter d'expliquer certains résultats préliminaires obtenus.

A partir d'une prise de sang, les investigateurs mesurent l'activité du transporteur en confrontant les différents types de lymphocytes à une substance fluorescente qui est connue pour être expulsée par la Pgp : plus il y a de Pgp fonctionnelle, et plus le niveau de fluorescence dans chaque lymphocyte doit diminuer – pour l'aspect quantitatif, celui-ci est comparé au niveau maximal de fluorescence obtenu en présence d'un inhibiteur de la Pgp. Ils quantifient également le niveau d'expression de la Pgp dans les cellules mononucléées sanguines isolées indirectement par RT-PCR*.

Qui contacter pour rentrer dans cette étude ?

Coordinatrice de recherche clinique : Dr Giraud Carole, Hôpital Cochin, Paris XIV,
Tel : 01 58 41 12 14

Ontogenèse : description de l'évolution d'un organisme de la conception à l'âge adulte (du grec 'ontos' (être) et 'genesis' (origine).

Lymphocyte : type de globules blancs, de petite taille, à un seul noyau, produits par les tissus lymphatiques et spécialisés dans la défense immunitaire de l'organisme ; il en existe plusieurs sortes assurant diverses fonctions.

RT-PCR = technique de biologie moléculaire qui permet, dans un échantillon (sang, tissu), de mesurer le niveau d'ARN messager codant pour une protéine ; la technique repose sur la conversion de l'ARN en ADN (activité RT pour transcriptase inverse abrégée en anglais) puis une série de cycles d'amplification de celui-ci (la partie PCR pour 'polymerase chain reaction')

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

Notre avis

Participer à cette étude n'apporte aucun bénéfice individuel mais permet de contribuer à une meilleure compréhension des mécanismes de régulation de l'activité des antirétroviraux chez les enfants. Cette étude permet de savoir si la présence et l'activité du transporteur Pgp sont influencées par l'âge, le fait d'être infecté par le VIH et les antirétroviraux. Ainsi, à terme, grâce à ce type d'étude les prescripteurs seront plus à même de moduler la quantité de médicament à prendre pour éviter, selon l'âge, d'éventuels problèmes de manque d'efficacité – ou au contraire de toxicité – dus à des concentrations inadéquates de certains antirétroviraux dans la cellule.

Essai



Pour aller plus loin

ONTO-PGP

Il n'est pas toujours facile de prendre la décision de participer à une étude. Cela est d'autant plus délicat quand il s'agit de la participation d'un enfant. Pourtant l'étude Onto-Pgp, même si elle n'apportera pas de réponse immédiate pour les participants, adultes et enfants, permettra de mieux comprendre des mécanismes essentiels dans l'infection par le VIH.

Après confrontation, les cellules de certains tissus sont capables d'expulser des substances étrangères comme les médicaments, ce qui peut les protéger contre une éventuelle toxicité, mais aussi limiter l'efficacité d'un médicament. Il existe plusieurs systèmes de transport de ce type à la surface des cellules dont la Glycoprotéine-P (abrégée en anglais en Pgp). En fonction de sa présence à la surface cellulaire, cette protéine peut donc moduler l'action de certains antirétroviraux, notamment au niveau des lymphocytes, cellules cibles du VIH. L'expression et la fonctionnalité de la Pgp sont bien connues chez l'adulte, de même que les effets de multiples médicaments dont les inhibiteurs de protéase. Par contre, il y a peu de données chez les enfants bien qu'ils reçoivent les mêmes types de traitements antirétroviraux que l'adulte.

Du fait de l'existence de transporteurs de ce type dont l'activité est susceptible de changer au cours du développement, connaître les concentrations circulantes dans le sang ne suffit pas pour optimiser la dose à administrer, car ce qui compte, c'est ce qui rentre et reste à l'intérieur de la cellule, le site d'action des antirétroviraux classiques.

Les raisons d'une participation

Les investigateurs ont déjà publié les premiers résultats de cette étude en fin d'année dernière. Il en ressort que le VIH lui-même n'affecte pas la Pgp chez les enfants. Par contre, une plus forte activité de la Pgp a été trouvée à la naissance dans deux types de lymphocytes – dont les T, classe à laquelle appartiennent les CD4 – avec une décroissance progressive jusqu'à l'âge de 6 mois pour atteindre le niveau retrouvé chez l'adulte avant deux ans. Ceci suggère que les nouveaux-nés et les jeunes enfants sont susceptibles de ne pas recevoir une dose suffisante de médicaments reconnus – et donc expulsés – par la Pgp. Ces résultats – et ceux à venir évaluant l'effet de certains antirétroviraux – incitent à la prudence quant aux doses administrées chez le jeune enfant et renforcent la nécessité de conduire des essais pédiatriques spécifiques.

La santé publique va mal

En installant une logique strictement gestionnaire et marchande de l'hôpital et de la santé, la loi HPST risque d'aggraver encore la qualité de nos soins. En outre, la caporalisation de l'organisation du système de santé inscrite dans cette loi met à bas toute idée de démocratie sanitaire.

Alors qu'il prétend rationaliser le système de santé français, tout porte à croire que le projet de loi « Hôpital, patient, santé, territoire » (HPST), actuellement en discussion au parlement, renforcera la politique de rationnement des soins actuellement menée par le gouvernement. Depuis plusieurs années, la mise en place d'une tarification à l'activité (T2A) - politique totalement inadaptée qui favorise les actes techniques au détriment du suivi médical - a mis en faillite les services prenant en charge les séropositifs et les malades atteints de pathologies chroniques et évolutives.

Cette logique absurde a déjà conduit à la fermeture de services VIH alors même que le nombre de personnes vivant avec le virus du sida augmente chaque année en France. Elle provoque partout ailleurs une dégradation dramatique de la qualité de notre prise en charge médicale dans les services de maladies infectieuses, désormais considérés comme non rentables.

Dans la continuité du plan Juppé de 1995 et des plans Hôpital 2007 et 2012 à l'origine de cette politique, le projet de loi de la ministre de la santé, Roselyne Bachelot-Narquin, organise à la fois l'extension de la participation du privé aux missions de service public et la transformation de l'hôpital public en hôpital-entreprise. Une logique de marchandisation de la santé s'appuyant sur la tarification à l'activité qui assure le transfert des actes les plus rentables vers le privé au détriment des soins les moins rentables - comme les maladies chroniques et évolutives, eux maintenus dans le public, à moyens réduits. Concrètement, cette politique ignore les besoins de soins de la société : les soins ne sont pas des objets de consommation que l'on achète quand on est riche.

Ce projet de loi instaure par ailleurs des Agences Régionales de Santé (ARS) avec à leur tête des directeurs généraux omnipotents et sans contre-pouvoirs. Chargés d'adapter le système de santé aux besoins, ils sont surtout chargés de maîtriser son coût. Seul rempart au pouvoir de ces hauts fonctionnaires, l'autorité du conseil de surveillance envisagée par la loi est totalement nulle. Dans le même temps, les associations de malades et les représentants syndicaux sont cantonnés dans une conférence régionale de santé qui n'a qu'un rôle consultatif.

Le projet de loi de Roselyne Bachelot-Narquin, ministre de la santé, ne trompe donc personne. S'il comportait de faibles mesures pour lutter contre le refus de soin, ce projet de loi a essentiellement pour but au moyen d'une caporalisation du système de santé français avec la création des ARS d'achever la privatisation de notre système de soin. Ce projet de loi contient tous les outils pour casser le service public hospitalier et transférer au privé les pans rentables de son activité. Plus spécialement il nous expose, nous séropositifs, à l'accélération de la dégradation de la qualité de notre prise en charge médicale.

A retenir

Pour une réforme efficace de notre système de santé nécessite un débat honnête sur l'hôpital qui prenne en compte les besoins en soins de la société ; la création de contre-pouvoirs à l'ARS et une réelle démocratie sanitaire ; une révision de la politique de tarification à l'activité.

Rendez-vous

Dans chaque numéro de Protocoles nous vous indiquons les rendez-vous de l'association ou du monde associatif ayant trait au domaine thérapeutique et médical.

Montrez les dents au VIH

prévention, soins, prise en charge, discriminations

Le mercredi 22 avril 2009 de 19h à 22h se tiendra notre 74e Réunion Publique d'information au Centre Wallonie Bruxelles

De notre santé dentaire dépend une partie importante du quotidien : l'alimentation, l'articulation des mots, notre apparence. Les facteurs de risque de développement de pathologies bucco-dentaires sont multiples, se croisent et s'additionnent, et parmi eux une nourriture déséquilibrée, le tabac, certains traitements (antirétroviraux, interactions médicamenteuses), l'usage de drogues, etc.

La prévention dentaire permet d'éviter ou de limiter certains risques. Mais l'abandon ou le refus des soins dentaires sont encore trop fréquents et leurs causes nombreuses. La peur de la douleur des soins dentaires peut être un obstacle mais aussi la crainte quand on est séropo du « devoir-dire » sa pathologie et parfois d'être discriminé. Les difficultés sociales et financières, la précarité, l'appréhension d'un parcours de soins et de sa prise en charge compliquée, telles sont aussi les causes qui peuvent nous fragiliser et nous faire renoncer à considérer notre santé dentaire comme une priorité. S'il n'y a pas de spécificités aux problèmes dentaires liés au VIH, il est intéressant de se pencher sur cette question notamment pour des raisons de prévention, des raisons économiques, des raisons de lutte contre les discriminations mais aussi pour maintenir élevé le niveau d'information des malades.

3 chirurgiens dentistes seront présents pour nous éclairer et répondre à vos questions. Rendez-vous au Centre Wallonie Bruxelles, 46 rue Quincampoix - Paris IVe, Métro : Châtelet Les Halles ou Rambuteau.

Action Traitements

Troubles cognitifs La prochaine réunion Qualité de Vie de l'association Action Traitements se tiendra le 9 avril 2009 de 19h à 21h. Elle portera sur les troubles cognitifs des personnes infectées par le VIH et plus précisément les troubles de la mémoire et de la concentration. Beaucoup de personnes vivant avec le VIH se plaignent parfois de troubles de la mémoire et de la concentration. Sont-ils liés à l'infection ? Comment les gérer ? Un spécialiste nous en parle, c'est le Dr Jacques Gasnault, neurologue à l'hôpital du Kremlin Bicêtre.

Rendez-vous dans les locaux de l'association Action Traitements, 190 boulevard de Charonne 75020 Paris, Métro ligne 2 : Alexandre Dumas ou Philippe Auguste.

Calendrier

La commission Traitements & Recherche se réunit tous les 15 jours le mardi à 19h. Vous pouvez nous rejoindre, le travail ne manque pas. Les prochaines réunions se tiendront le 31 mars, 14 et 28 avril, 12 et 26 mai, 9 et 23 juin. Une permanence téléphonique est assurée tous les matins, de 9h à 13h au 01 49 29 44 82. Vous pouvez aussi nous joindre par mail : traitements@actupparis.org

Les prochaines RéPI porteront sur les problèmes dentaires (22 avril), la prévention (9 juin), l'éducation thérapeutique (en septembre). Elles se déroulent au Centre Wallonie-Bruxelles, 46 rue Quincampoix, Paris IVème. 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 jeudi à 19h à l'amphithéâtre des Loges à l'Ecole nationale des Beaux-Arts, 14 rue Bonaparte, dans le VI^{ème}.

Pour tous renseignements :
traitements@actupparis.org

Les comptes-rendus des Répis sont disponibles au format PDF sur notre site www.actupparis.org/rubrique53.html

A green-tinted photograph of a bee on a flower head, with white text overlaid. The bee is positioned at the top of the flower head, facing forward. The flower head is covered in small, dark, circular structures. The background is a soft, out-of-focus green. The text is centered and reads:

**Une conférence
attendue
sans inattendus**

Une histoire qui nous tient à coeur

Introduction

Plus de 4 000 chercheurs et cliniciens se sont réunis à Montréal du 8 au 11 février 2009 pour la 16^{ème} conférence internationale sur les rétrovirus et infections opportunistes (abrégée en CROI en anglais). Parmi les huit séances de conférences plénières, les dix symposiums, les douze séances de discussion thématiques et les 967 présentations sous forme d'affiches*, force est de constater qu'il n'y a pas eu cette année de grande annonce en matière de nouveaux traitements. Néanmoins, la conférence a permis d'aborder de nombreux résultats, parfois très attendus, dans beaucoup de domaines.

Parmi les sujets exposés au cours de cette 16^{ème} CROI, les premiers résultats cliniques du booster mis au point par Gilead indiquent qu'il pourrait, s'il tient la route dans les essais en cours, remplacer le Norvir[®] d'Abbott. La controverse sur le rôle de l'abacavir dans le risque cardiovasculaire s'est poursuivie, alimentée par les données sur le rôle du VIH lui-même. Un état des lieux sur les complications diverses (malignes, osseuses, rénales, neurocognitives) et les infections opportunistes a permis de mettre à jour les connaissances nombreuses sur le sujet, avec toujours et plus que jamais la tuberculose. Les leçons que l'on peut tirer des derniers essais vaccinaux et des recherches en cours, côtoyaient la démonstration que l'interleukine-2 n'apporte pas de bénéfice clinique. Les différents intervenants s'accordent pour dire que la prise en charge des femmes enceintes semble s'améliorer. Quelques sessions sur les «contrôleurs élites» portaient sur ces personnes qui contrôlent naturellement leur infection. De nouvelles observations sur la phase d'intégration du génome viral aident à la compréhension de ce mécanisme, et complètent les connaissances enrichies par les dernières hypothèses sur le maintien du réservoir viral.

Faute de place, nous avons dû faire des choix... Nous reprendrons donc quelques uns de ces différents points sous forme plus ou moins développée et compléterons par certains résultats sous forme de brèves, notamment ceux concernant les derniers antirétroviraux arrivés (l'inhibiteur d'intégrase raltégravir et l'étravirine, inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse).

Et les 36 présentations de dernière minute (ou late breakers) ajoutées au programme

Coeur

ARV et risque cardiovasculaire

A la CROI précédente, à Boston, une présentation sous forme d'affiche avait lancé la controverse : lors de la recherche d'association éventuelle entre la prise de certains antirétroviraux et la survenue d'infarctus du myocarde, l'abacavir*, un inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse, avait été identifié comme antirétroviral à risque dans l'étude DAD*.

Lors de la publication in extenso des résultats de cette étude dans la revue britannique médicale The Lancet, le groupe pharmaceutique GlaxoSmithKline (GSK), promoteur de l'abacavir, en avait profité pour réagir sous forme de lettre en publiant un démenti s'appuyant sur la revue de tous les essais cliniques qu'il avait menés. Cette année, nous disposons des résultats de six études distinctes, y compris celles de DAD et de GSK, pour nous faire une idée. Le message est-il clair pour autant ? Quatre des six études concluent à un risque accru d'infarctus du myocarde lors de l'utilisation de ce produit. Revue de détails ...

Dans le numéro 51 de Protocoles de mai 2008, nous avons rapporté le début de la controverse et donné quelques pistes de réflexion pour comprendre pourquoi des conclusions opposées peuvent être rapportées lors d'analyses s'intéressant à la même thématique* – entre autres des groupes comparés différents et des méthodologies distinctes, plus le fait que les analyses sont effectuées sur la base de suivis observationnels ou d'essais cliniques qui n'avaient pas pour but initial de répondre à la question qui nous préoccupe : l'abacavir est-il responsable d'une augmentation du risque de survenue d'infarctus du myocarde ? Les études DAD et les essais cliniques de GSK montrent ou infirment l'existence d'un lien, respectivement. Que disent les nouvelles études rapportées à la CROI ?

Peter Reiss du centre médical académique de l'université d'Amsterdam et investigateur de l'étude DAD avait accepté l'invitation par les organisateurs de faire une revue des résultats déjà publiés et ceux des différentes analyses présentées à cette 16^{ème} CROI.

Suite des résultats de DAD

Peter Reiss rappelle ce qui a été trouvé avec DAD* : l'usage récent (actuel ou au cours des six derniers mois), mais non pas l'usage cumulatif ou par le passé, de l'abacavir est associé à un risque accru de faire un infarctus du myocarde. Il avait été suggéré que cette observation pourrait être biaisée par le fait que les personnes présentant des risques cardiovasculaires aient été mises préférentiellement sous abacavir pour éviter les complications métaboliques dues à d'autres antirétroviraux et ainsi limiter les risques au niveau cardiovasculaire. Cette explication ne semble pas probable dans la mesure où le risque ne disparaît pas si l'on tient compte de ces risques préexistants et où il disparaît si la prise d'abacavir est suspendue. De plus, ceci est infirmé par de nouvelles analyses dans le suivi DAD présentées à la CROI concernant le ténofovir (Viread® de Gilead) cette fois, un inhibiteur nucléotidique de la transcriptase inverse susceptible lui aussi, comme l'abacavir, d'être préférentiellement prescrit pour éviter les complications métaboliques et cardiovasculaires. Le ténofovir ne présente pas de risque accru de survenue d'infarctus du myocarde selon les nouvelles données d'analyse des différentes classes d'antirétroviraux (données présentées à la CROI sous forme d'affiche portant le numéro 44LB).

L'abacavir est présent seul dans Ziagen® et en combinaison avec d'autres inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse dans Kivexa® (avec la lamivudine/Epivir®) et dans Trizivir® (avec la lamivudine et la zidovudine/Retrovir®).

DAD : acronyme pour 'Data collection on Adverse events of anti-HIV Drugs'. Base de données des effets secondaires dus aux antirétroviraux intégrant 11 cohortes, soit 33 347 personnes vivant avec le VIH sur 212 sites en Europe, aux Etats-Unis et en Australie.

Voir article complet Au cœur de DAD : www.actupparis.org/article3371.html

Résultats ne montrant pas d'association

Les essais de GSK et cohorte ALLRT : Peter Reiss analyse ensuite les données des autres résultats disponibles, notamment ceux ne démontrant pas d'association entre la prise d'abacavir et un risque cardiovasculaire accru.

- **GSK**. Sur la base de 54 études cliniques dont 12 essais randomisés, le laboratoire GSK conclut que l'utilisation d'une combinaison de traitements antirétroviraux contenant ou non de l'abacavir ne met pas en évidence une différence significative de survenue de complications cardiovasculaires. Les fréquences de survenue d'infarctus du myocarde sont semblables : 0,114%, soit 11 événements pour 9 639 personnes prenant de l'abacavir et 0,139%, soit 7 événements pour 5 044 personnes n'en ayant pas pris. Rapportés en tenant compte des durées de suivi individuel, cela conduit à des taux de survenue sans différence significative au niveau statistique. La même conclusion a été trouvée pour la survenue d'autres types de troubles cardiovasculaires (ischémie de l'artère coronaire).

- **ALLRT***. Les résultats de l'étude ALLRT* portent sur 3205 personnes provenant de cinq essais cliniques, suivies sur une durée médiane de deux ans et demi – dont 2 164 suivies sur une longue durée – et dont 781 prenaient de l'abacavir. L'analyse des 24 infarctus du myocarde et 56 événements cardiovasculaires graves rapportés dans la banque de données au cours du suivi n'a pas permis de mettre en évidence un lien avec la prise d'abacavir (données présentées à la CROI sous forme d'affiche portant le numéro 721).

Résultats montrant une association

SMART, BHFVIH et STEAL : Trois autres analyses passées en revue vont dans le même sens que les conclusions de DAD.

- **SMART***. Sur la base des observations de l'étude SMART regroupant 2 752 personnes, il ressort aussi que le fait d'être en train de prendre de l'abacavir conduit à un risque accru de développer des complications cardiovasculaires, tout particulièrement un infarctus du myocarde. Ceci apparaît si l'on compare avec un traitement comprenant des inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse autres que l'abacavir ou la didanosine (Videx®) et si l'abacavir n'est pas associé à la didanosine – rappelons que la didanosine a aussi été associée, dans une moindre mesure, à un risque accru de complications cardiovasculaires dans l'étude DAD.

- **BHFVIH***. L'étude rapportée par Dominique Costagliola (présentation orale à la CROI portant le numéro 43LB) repose sur la base de données hospitalières française du VIH (BHFVIH) et intégrait 289 cas d'infarctus du myocarde et 884 cas contrôles. Après analyse, il ressort que l'initiation d'un traitement avec l'abacavir est associée à un risque accru de développer un infarctus, mais pas une exposition longue à cet antirétroviral. Au passage, Dominique Costagliola montre aussi que l'abacavir est le seul inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse à avoir cet effet. De plus, la classe des inhibiteurs de protéase est aussi associée à un risque accru d'infarctus du myocarde pour une exposition cumulée – à l'exception du saquinavir (Invirase®), tous présentent un risque accru, notamment avec l'indinavir (Crixivan®) ou le nelfinavir (Viracept®), risque qui devient significatif statistiquement avec le lopinavir (Kaletra®), et l'amprénavir (Agenerase®) ou fosamprénavir (Telzir®).

- **STEAL***. Enfin, l'étude australienne randomisée STEAL* (données présentées à la CROI sous forme d'affiche portant le numéro 576) a comparé 179 personnes sous abacavir et lamivudine (Epivir®) à 178 sous ténofovir (Viread®) et emtricitabine (Emtriva®) sur une durée de 96 semaines. Si les deux types de traitement ont présenté la même efficacité pour maintenir une suppression virale et prévenir la survenue d'événements classant sida, il n'en va pas de même pour les complications non classant sida. Ainsi, un risque accru de complications cardiovasculaires est retrouvé en présence d'abacavir (huit événements contre un seul dans le groupe ténofovir). Les personnes recrutées dans l'essai ne présentaient pas l'allèle HLA-B*5701 (évaluation par dépistage génétique), connu pour être associé à une hypersensibilité à l'abacavir.

ALLRT : étude longitudinale de cohorte – abréviation anglaise pour ACTG (AIDS clinical trials group) longitudinal linked randomized trials – regroupant des personnes participant à des essais cliniques.

SMART : essai interrompu en janvier 2006 visant à évaluer l'impact d'une stratégie d'interruptions de traitements antirétroviraux en fonction du nombre de CD4. Cette stratégie est plus susceptible d'entraîner le développement d'infections opportunistes, de complications cardiovasculaires, de toxicités rénale ou hépatique, voire la mort.

BHFVIH : nouvelle dénomination du DMI-2 depuis 2004 ; système d'information, créé en 1991 à la demande du Ministère de la santé, avec l'accord de la CNIL, lié au fonctionnement des COREVIH (ex-CISIH) pour suivre les personnes vivant avec le VIH hospitalisées ou en consultation.

STEAL : étude de simplification de traitement antirétroviral chez des personnes ne présentant pas de virémie

Bilan en forme d'interrogations

Peter Reiss note que les deux études qui n'ont pas montré d'association entre la prise d'abacavir et le risque accru de survenue d'infarctus du myocarde concernent des personnes plus jeunes que celles suivies dans les quatre autres études, en moyenne de 7 à 10 ans plus jeunes. Il en conclut qu'il est peut-être plus difficile de mettre en évidence un effet dans une population jeune, alors que le fait d'être plus âgé est clairement connu pour augmenter les risques de survenue de complications cardiovasculaires.

L'autre différence majeure entre les deux groupes est le type de design de l'étude et le mode de suivi. Peter Reiss note que les études conduisant à une absence d'association sont de type rétrospectif alors que celles qui montrent une association sont de type prospectif, voire avec un but prédéfini pour investiguer les effets analysés. Enfin, en se penchant sur la virémie à l'entrée dans les différentes études présentées, Peter Reiss constate que les quatre études montrant une association correspondent à des personnes ayant majoritairement un contrôle de leur virémie (une virémie faible ou en dessous du seuil de détection) – c'est le cas pour la totalité dans l'essai STEAL. Par contre, dans les essais cliniques de GSK, la virémie au recrutement est contrôlée chez très peu de personnes participantes – moins de 2% - et pour les essais ALLRT, aucune n'est en contrôle de virémie à l'entrée dans l'essai. A ce jour, en reprenant les données de la base hospitalière française, Dominique Costagliola a pu effectivement mettre en évidence, sur un petit nombre de personnes, que l'association entre prise d'abacavir et risque accru d'infarctus était plutôt observée lorsque la charge virale était contrôlée. Quelle importance cette observation a-t-elle ? L'orateur constate que seules des recherches supplémentaires pourront dire s'il y a là une piste à creuser en terme de mécanisme d'action (voir aussi plus loin le chapitre sur les marqueurs).

A retenir

Afin d'évaluer la réalité de l'association identifiée dans l'étude DAD présentée lors de la CROI 2008 à Boston entre prise d'abacavir et risque accru d'infarctus du myocarde, plusieurs analyses ont été publiées depuis ou présentées à la CROI 2009 de Montréal à ce sujet. Sur cinq analyses supplémentaires à DAD, trois confirment cette association. Au-delà des différences méthodologiques entre ces études, plusieurs pistes apparaissent pour expliquer les conclusions divergentes (âge des participant, contrôle de la virémie), sans qu'un mécanisme clair n'émerge encore pour expliquer l'origine de l'association.

Mesure du risque cardiovasculaire

Voyage au centre du vaisseau

Le rétrécissement de nos vaisseaux pouvant déboucher sur un infarctus est un long processus qui démarre dès nos jeunes années. S'étalant sur une durée moyenne de 50 ans, ce processus baptisé athérosclérose nécessite la coopération de multiples types cellulaires et de facteurs solubles environnant. Ce chapitre se propose de passer tout cela en revue rapidement pour mieux comprendre comment on peut exploiter ces connaissances pour évaluer notre risque cardiovasculaire. En effet, en dehors des facteurs de risque classique comportementaux – entre autres, la consommation de tabac, encore et toujours – ou génétiques, de *simples* dosages de certains des facteurs solubles identifiés pourraient compléter cette panoplie.

'foam cells' en anglais, état correspondant à la présence de gouttelettes de graisse.

Pour molécule adhésive cellulaire vasculaire de type 1.

Abrégée sous sa forme anglo-saxonne en CRP.

Pour high sensitivity C reactive protein.

Petit à petit, la plaque d'athérome fait son nid... Toujours lors de sa revue des complications cardiovasculaires à la CROI, Peter Reiss rappelle les étapes de développement de celles-ci où l'inflammation joue un rôle majeur. Elle entraîne l'activation des cellules qui tapissent la surface interne de nos vaisseaux (l'endothélium), ce qui conduit au recrutement local de plaquettes et à l'infiltration de monocytes qui vont alors se transformer en macrophages et en cellules spumeuses* avec production de cytokines, puis au recrutement de cellules lymphocytaires dont des CD4 activés, toujours avec production de nouvelles cytokines (interleukines, le facteur nécrosant des tumeurs TNF-alpha). Ceci renforce de façon chronique les premières étapes et conduit à la formation et à la croissance de ce que l'on appelle une plaque d'athérome. L'ensemble de ce processus prend plusieurs années jusqu'à ce qu'une instabilité se produise qui conduit à la rupture de la plaque et un état de thrombose (caillot sanguin) qui va lui entraîner l'occlusion du vaisseau et pour finir un infarctus.

Zoom moléculaire. Les mécanismes moléculaires sont bien connus et les molécules impliquées répertoriées : molécules assurant le contact entre différents types cellulaires dont la molécule VCAM-1* ; interleukines sécrétées favorisant le recrutement de diverses cellules, protéases dégradant les composants extracellulaires et fragilisant les structures dont la plaque d'athérome, mais assurant aussi le largage dans la circulation de facteurs en activant d'autres associés à la coagulation et la thrombose. Il résulte de tout cela une production d'interleukine 6 (IL-6) circulante qui va conduire à la production par le foie d'autres facteurs circulants comme la protéine C réactive* qui pourrait aussi jouer un rôle dans l'initiation et la progression du processus.

Marqueurs de risque cardiovasculaires

Parmi tous les effecteurs mentionnés ci-dessus, plusieurs sont étudiés pour voir si leurs niveaux sanguins reflètent un état pathologique vasculaire. C'est le cas pour la molécule de surface VCAM-1 qui peut aussi être produite sous forme sécrétée, mais aussi pour les facteurs solubles de type interleukine, TNF-alpha et CRP. Un test très sensible appelé hs-CRP* permet d'évaluer le risque cardiovasculaire chez les personnes en bonne santé. Il est actuellement en cours d'évaluation dans de nombreux essais cliniques.

Le VIH pas si innocent pour le coeur

En dehors des effets éventuels des antirétroviraux que nous utilisons, le virus lui-même est-il à même d'augmenter le risque de développer des complications cardiovasculaires ?

DAD. Peter Reiss présente des données montrant qu'en l'absence de traitement, le VIH entraîne une augmentation de tous les marqueurs utilisés pour suivre l'activation de l'endothélium (VCAM-1), l'inflammation (IL-6, hs-CRP, TNF-alpha) et la coagulation. Au départ du traitement, on constate par contre une tendance à une diminution du niveau de ces marqueurs, quoique cela ne soit pas systématique. En particulier, selon les études, il est possible de montrer une diminution ou une augmentation du marqueur hs-CRP. La question se pose de savoir si cela a un lien avec le genre des personnes participantes, le type de traitement.

VIH et rétrécissement vasculaire. Une autre présentation orale par Carl Grunfeld de l'université de Californie à San Francisco montre que le VIH est un facteur de risque cardiovasculaire en lui-même, du même ordre de grandeur que le fait de fumer (présentation portant le numéro 146). Plutôt que de mesurer des marqueurs sanguins accessibles par simple prise de sang, l'auteur a mesuré par imagerie médicale l'athérosclérose au niveau de la carotide. Comme indiqué plus haut, avant que la transformation vasculaire ne se transforme en complication clinique, il y a un rétrécissement de la lumière du vaisseau (où circule le sang) et celui-ci peut être visualisé. En fait, le rétrécissement associé à l'athérosclérose est dû aux événements précités qui se produisent non pas dans la lumière mais à l'intérieur du vaisseau, au niveau des couches que l'on appelle intima et média, c'est-à-dire, respectivement, la partie interne tapissée par l'endothélium et la partie moyenne contenant des fibres élastiques et des cellules musculaires dites lisses. Des études antérieures visant à établir si le VIH augmentait le risque cardiovasculaire montraient

des résultats divergents. En fait, ces divergences seraient liées à la façon de mesurer l'épaisseur de l'intima-média, plus spécifiquement selon que l'on mesure dans la carotide commune qui n'est pas soumise à turbulence ou dans le bulbe carotidien qui elle est soumise à turbulence et donc plus à même de permettre un dépôt de cholestérol. Au cours de l'étude FRAM*, l'auteur a donc comparé les mesures d'épaisseur de l'intima-média aux deux sites chez des personnes séronégatives ou séropositives des deux sexes. Il en ressort que le site du bulbe présente une différence plus marquée. En moyenne, l'épaisseur à ce nouveau est de 1,17 mm chez les personnes séropositives de l'étude par rapport à 1,06 mm chez les séronégatives – les chiffres sont de 0,88 et 0,86 mm au niveau de la carotide commune. L'investigateur rapporte aussi que le rétrécissement était plus marqué chez les femmes que chez les hommes, la différence s'amenuisant si l'on ne prend en compte que les personnes fumant des deux sexes. Au-delà de la démonstration d'un risque inhérent au VIH lui-même, l'auteur insiste sur la nécessité d'effectuer les mesures sur la zone appropriée, même si cela est plus compliqué, un constat qui devra être pris en compte pour la prise en charge.

Un élément du mécanisme ? Enfin, côté mécanisme, une autre présentation indique que la protéine virale nef joue un rôle dans la dyslipidémie (présentation CROI portant le numéro 147). Ces travaux ont été effectués chez des singes (macaque Rhésus) infectés par l'équivalent du VIH humain et à qui les investigateurs ont donné un régime alimentaire riche proche du notre. La protéine nef produite par les cellules infectées par le VIH se retrouve dans le foie et le sang et perturbe alors les flux de cholestérol (blocage de l'efflux) dans divers types cellulaires. Le lien avec le risque cardiovasculaire serait l'accumulation de cholestérol dans les macrophages qui, comme nous l'avons vu plus haut, est lié à la formation de la plaque d'athérome (formation de cellules spumeuses).

ARV et mesure du risque cardiovasculaire

Toutes ces études posent immédiatement la question de savoir comment évaluer le risque cardiovasculaire lors de notre suivi. Un simple dosage sanguin suffit-il ou bien faut-il en passer par un examen plus complexe, voire – hélas, en ces temps de logique comptable – plus coûteux ? Toujours sur la base des mécanismes décrits plus haut, la recherche de différence d'expression entre les différents acteurs moléculaires impliqués a aussi été menée lors de la prise d'antirétroviraux, dont l'abacavir.

SMART, abacavir et marqueurs sanguins. L'utilisation d'abacavir est associée dans SMART à une augmentation statistiquement significative de deux marqueurs : l'interleukine 6 (+15 %) et hs-CRP (plus de 25 %). Ces données ont été obtenues au recrutement chez 791 personnes utilisant des inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse. Par contre, dans une autre étude correspondant à un essai randomisé – HEAT comparant un groupe prenant abacavir et lamiduvine (ABC/3TC) et un groupe prenant ténofovir et emtricitabine (TDF/FTC), tous les deux plus lopinavir boosté au ritonavir (LPV/r, c'est-à-dire Kaletra®) – aucune différence n'a été constaté au niveau de ces deux biomarqueurs. Si la charge virale est contrôlée partiellement ou indétectable, l'influence de l'abacavir sur les marqueurs ne se traduit pas par un profil clair. Cependant, au moins dans une étude (cohorte de l'ouest de l'Australie), il semble qu'il y ait une augmentation d'un des marqueurs de l'inflammation, le TNF-alpha.

Autres études sur abacavir et marqueurs sanguins. Frank Palella de Chicago (présentation numéro 150LB) rapporte aussi ses conclusions quant à l'effet de l'abacavir sur trois marqueurs investigués (interleukine-6, hs-CRP et D-dimère, un produit de dégradation d'un des composants principaux des caillots sanguins, la fibrine). S'appuyant sur des données issues du suivi comparatif de paires de personnes appariées selon qu'elles initient un traitement contenant ou non de l'abacavir – 197 paires de femmes issues du suivi WIHS* et 129 paires d'hommes issus du suivi MACS* –, il conclut qu'il n'y a pas de différence au niveau des biomarqueurs qu'il y ait prise ou non d'abacavir. Des fluctuations de niveau des marqueurs sont constatées entre visite initiale et suivis ultérieurs, mais elles sont du même ordre en présence ou non d'abacavir. Enfin, entre hommes et femmes, les niveaux intrinsèques de D-dimère et CRP sont différents.

FRAM : acronyme pour 'Fat Redistribution and Metabolic change in HIV infection, aussi appelée étude Framingham en écho à l'équation dite de Framingham qui permet de calculer son risque cardiovasculaire.

WIHS : The women's interagency HIV study, étude américaine visant à évaluer l'impact du VIH chez 3 768 femmes.

MACS : Multicenter AIDS Cohort Study, étude prospective américaine de cohorte multicentrique regroupant 6 972 hommes homosexuels et bisexuels séropositifs suivis au cours de leur infection par le VIH et leurs traitements.

Et les plaquettes ? Si risque cardiovasculaire il y a lors de la prise d'abacavir, comme le suggèrent quatre analyses sur six, tout ceci ne nous donne pas une vision claire de ce qu'il faudrait faire pour évaluer ce risque en cas de prise d'abacavir lors de notre prise en charge. Une dernière piste mérite d'être mentionnée. Il s'agit d'une étude rapportée par Claudette Stachel de Dublin (présentation numéro 151LB). S'appuyant sur le constat que la formation d'un caillot impliquant les plaquettes est essentielle pour l'initiation et la progression d'un infarctus, elle a étudié plus particulièrement l'agrégation des plaquettes.

Suite à un prélèvement sanguin, on peut récupérer les plaquettes et les soumettre dans un tube à essai à l'action de différentes molécules physiologiques connues pour les activer et entraîner leur agrégation. Ce qui fut fait à partir de prélèvements de plaquettes humaines effectués chez des personnes prenant divers traitements dont, pour certaines, de l'abacavir. Il en ressort que les plaquettes s'agrègent plus chez les personnes sous abacavir. Cette étude ne nous dit pas comment l'abacavir entraîne cet effet sur les plaquettes, mais elle va dans le sens attendu (agrégation des plaquettes favorise la formation d'une thrombose et augmente le risque d'infarctus). L'analyse de la réversibilité du phénomène est prévue, un point important pour évaluer l'intérêt de ces observations dans la mesure où le risque cardiovasculaire avec l'abacavir est réversible. Il faudra aussi généraliser ces observations à un effectif plus grand et d'horizons variés.

Et la prise en charge ?

Il est possible d'évaluer notre risque intrinsèque de développer un problème cardiaque. Cet élément peut influencer le choix des antirétroviraux prescrits. Comment, dès lors, tenir compte du risque potentiel que la prise d'abacavir peut faire courir ?

Réponse de Peter Reiss, investigateur de DAD, qui ne propose pas une solution miracle, mais une mesure de bon sens. Gageons que ce bon sens ne réchauffera pas complètement le cœur du laboratoire GSK.

L'étude DAD a aussi permis de mettre en évidence que l'augmentation du risque de survenue d'infarctus était beaucoup plus forte lorsque le risque sous-jacent de développer une maladie du cœur à dix ans était modéré ou élevé par rapport à un risque de ce type faible. Néanmoins cette différence en fonction du risque sous-jacent (modéré-élevé versus faible) n'a pas été retrouvée dans l'essai SMART ou dans la base de données hospitalières française du VIH.

Peter Reiss conclut son intervention en déclarant qu'une approche de bon sens est la plus appropriée. Selon lui – qu'il existe ou non une association avérée entre prise d'abacavir et augmentation du risque cardiovasculaire – en cas de risque cardiovasculaire absolu modéré ou haut, s'il existe une alternative évidente et aisée à l'utilisation de l'abacavir, celui-ci devrait être remplacé. Il insiste aussi sur le fait qu'il faut mener en parallèle une stratégie de diminution du risque cardiovasculaire en jouant sur les facteurs modifiables – consommation de tabac, par exemple. Par contre, s'il n'y a pas d'alternative à l'utilisation de l'abacavir, celui-ci doit être maintenu et cela devient encore plus important de jouer sur les facteurs de risque modifiables. En cas de risque cardiovasculaire absolu faible et s'il n'y a pas de traitement alternatif, il y a moins d'inquiétude à avoir pour maintenir la prise d'abacavir car le risque relatif est moindre que précédemment (en cas de risque cardiovasculaire absolu modéré ou haut). S'il existe une alternative à l'abacavir pour une personne présentant un risque cardiovasculaire faible, un changement éventuel doit être discuté au cas par cas préconise-t-il.



Une nouvelle façon de booster

L'utilisation des inhibiteurs de protéase nécessite l'emploi de ce que l'on appelle un booster, c'est-à-dire un produit qui maintient plus longtemps la quantité d'inhibiteur dans le sang.

Comme beaucoup d'autres médicaments, les inhibiteurs de protéase sont reconnus par un système responsable de la dégradation des agents étrangers introduits dans le corps humain. Ce système est constitué d'enzymes préférentiellement présentes dans le foie qui vont dégrader les molécules étrangères. Il en existe plusieurs qui appartiennent à la famille des cytochromes P450. Les inhibiteurs de protéase sont reconnus et dégradés par le variant 3A. Un inhibiteur de protéase, le ritonavir (Norvir®), présente la particularité d'inhiber fortement le cytochrome P450 3A et c'est à ce titre, et non plus comme inhibiteur de protéase, qu'il est aujourd'hui prescrit. En inhibant fortement cette enzyme, il ralentit l'élimination des autres inhibiteurs de protéase et maintient ainsi leur présence dans le sang plus longtemps, d'où son nom de 'booster' (pour propulseur en anglais). Le ritonavir va-t-il encore garder longtemps sa place d'unique booster des inhibiteurs de protéase ? Peut-être pas si l'on en croit des présentations à la CROI où deux compagnies ont présenté les résultats de leur produits. Il s'agit d'une part de la compagnie déjà bien établie dans le domaine du VIH, Gilead, et d'une autre société américaine, Sequoia Pharmaceuticals. Leurs produits, GS-9350 et SPI-452, respectivement, pourraient bien ébranler la situation de monopole d'Abbott avec le Norvir®.

Pourquoi rechercher un nouveau booster ?

Il y a tout d'abord les considérations d'effets secondaires indésirables du ritonavir, notamment au niveau gastrointestinal et son influence sur les profils lipidiques provoquant à long terme une redistribution des masses graisseuses. La situation de monopole a aussi conduit à de vives protestations lorsque la firme de Chicago a voulu en abuser en augmentant drastiquement le prix du Norvir®. L'arrivée de nouveaux boosters est donc perçue comme une bonne nouvelle. Prudence néanmoins : la route est longue avant de passer toutes les étapes et, même si les investigateurs nous annoncent une très bonne tolérance, le recul est plutôt maigre ! La durée maximale des évaluations dans le corps humain ne dépasse pas deux petites semaines ...

Booster selon Gilead.

Concrètement, Gilead annonce la couleur avec le GS-9350 comme remplaçant potentiel du ritonavir. Le GS-9350 est un puissant inhibiteur irréversible du cytochrome P450 de type 3A – plus puissant que le ritonavir – sans activité contre le VIH – c'est-à-dire, entre autres, pas d'action contre la protéase. Toujours d'après des données de laboratoire, il aurait une capacité réduite par rapport au ritonavir

Booster

pour déclencher des dysfonctionnements lipidiques. Enfin, autre avantage, il présente un bon profil de solubilité. Des études cliniques ont déjà eu lieu en 2008 chez des personnes volontaires non infectées par le VIH pour estimer sa tolérance et son efficacité : il en ressort un bon profil de distribution dans l'organisme et un effet selon le mécanisme attendu (inhibition du cytochrome visé), à telle enseigne que deux essais cliniques de phase II sont programmés chez des personnes séropositives naïves de traitement. Un des essais comparera rien moins qu'une formulation combinant trois antirétroviraux et le booster GS-9350 avec Atripla (combinaison d'un inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse, l'éfavirenz et d'un inhibiteur nucléosidique, l'emtricitabine et d'un nucléotidique, le ténofovir). Soulignons-le au passage, Gilead a donc réussi à produire un comprimé quatre en un : un inhibiteur d'intégrase – différent de l'Isentress® (raltegravir) de Merck – l'elvitégravir, l'emtricitabine et le ténofovir – ces deux derniers constituant leur combinaison déjà sur le marché, Truvada®. Côté résultats cliniques à ce jour, en dehors de la bonne tolérance affichée, le GS-9350 booste aussi l'inhibiteur d'intégrase élvitegravir. Outre une formulation pédiatrique, Gilead a aussi annoncé la possibilité de s'associer à d'autres laboratoires pour réaliser des formulations combinées. Pour le coup, Abbott va certainement trouver un goût amer à cette nouvelle pilule et explique bien leur soudaine envie de communiquer sur la sortie prochaine de la formule sèche (ne nécessitant pas la conservation au frais) du Norvir®... Pourtant, alors que le ritonavir n'est pas franchement agréable à avaler – notamment pour les enfants – le GS-9350 n'aurait pas beaucoup de goût.

Booster selon Sequoia.

A l'issue d'un criblage de molécules, les scientifiques de Sequoia Pharmaceuticals ont isolé un composé booster prometteur, le SPI-452, actif selon le mécanisme recherché à la fois au laboratoire et chez l'animal. Deux études cliniques de phase I réalisées chez des personnes séronégatives volontaires indiquent une bonne tolérance – toujours sur une courte durée, quinze jours. En termes d'efficacité, plusieurs inhibiteurs de protéase sont effectivement boostés, dont l'atazanavir, le darunavir et le saquinavir, et il n'y aurait pas d'effet sur les niveaux de triglycérides et cholestérol de type LDL, ce qui en fait un composé prometteur pour poursuivre les essais cliniques. Petit bémol côté formulation cependant : il est peu soluble et les chercheurs en charge de la formulation auront un peu de travail à accomplir.

Quand le VIH monte à la tête



Un des derniers symposiums programmés à la CROI avait pour sujet les complications à long terme autres que les manifestations du stade sida. Le programme n'était pas franchement réjouissant à la lecture des titres des quatre présentations : cancer, ostéoporose, atteintes rénales et enfin, pour nous achever, une synthèse par Scott Letendre de l'université de Californie à San Diego sur les complications neurocognitives dues au VIH présent dans le cerveau.

Les processus neurocognitifs englobent le fonctionnement du cerveau en relation avec, par exemple, le langage ou le processus de mémorisation. Trois types de complications sont distinguées : une forme sans symptômes manifestes d'atteinte neurocognitive (la plus commune appelée officiellement déficit neuropsychologique asymptomatique), une forme avec troubles neurocognitifs légers et enfin une forme affublée du nom de démence associée au VIH. L'orateur précise que leur manifestation n'est pas la conséquence d'une cause antérieure à l'infection et qu'elles ne sont pas associées à un délire. Pour chaque type, il y a acquisition d'au moins deux déficits dans les capacités cognitives et si la première forme n'affecte pas la vie de tous les jours, les suivantes l'affectent modérément ou de façon marquée, respectivement.

Etat des lieux d'après deux études américaines

CHARTER. D'emblée, Scott Letendre nous assène que ces complications sont communes. C'est ce que nous apprend l'étude CHARTER*, présentée le matin du même jour en session orale de posters par Igor Grant (abstract 154). Cette étude porte sur environ 1 600 personnes séropositives à différents niveaux d'avancement de l'infection et aux parcours thérapeutiques variés. Quelques petites précisions : l'âge moyen est de 43 ans environ. Le pourcentage de femmes incluses est de 23 %. La proportion de personnes usagères de drogues est de 28 % et celle d'homosexuels de 58 %. Les personnes participant à cette étude ont passé un test de performance neuropsychologique globale. En comparant leurs résultats à ceux d'un groupe de personnes non infectées par le VIH et présentant les mêmes caractéristiques (âge, éducation, origine ethnique), il ressort que 53 % d'entre elles présentent un déficit neurocognitif – léger pour 21 %, léger à modéré pour 20 %, modéré pour 10 %, modéré à grave pour 2 % et grave pour moins de 1 %. Même en retirant de l'analyse les personnes avec un historique de traumatisme ou de déficit d'apprentissage, le chiffre reste de 46 %. Pour les 53 % de personnes affectées, les principales capacités cognitives altérées sont les suivantes : apprentissage chez 70 % des personnes, fonctions exécutives chez 60 %, mémoire chez 60 %, mémoire associée au travail chez 50 % ; en ce qui concerne les capacités à traiter l'information, des déficits ont été constatés au niveau moteur

CHARTER : acronyme anglais pour recherche sur les effets de la thérapie antirétrovirale contre le VIH au niveau du système nerveux central, soit 'CNS HIV Antiretroviral Therapy Effects Research

chez 45 %, vitesse chez 35 % et verbal chez 30 % environ. Si l'on revient à la classification initiale, 26 % présentaient la forme asymptomatique (mais révélée par les tests), 10 % la forme légère et 2 % la forme dite de démence associée au VIH. Les 15 % manquants pour arriver à 53 % correspondaient aux personnes ayant des troubles neurocognitifs dus à d'autres causes et que les auteurs de l'étude n'ont donc pu associer au VIH. Ces causes peuvent être par exemple une autre pathologie grave comme le diabète, des complications vasculaires affectant le cerveau, un historique d'épisodes épileptiques, d'accident cérébral ou d'infection cérébrale, voire l'usage récent de drogues.

ALLRT. Scott Letendre cite aussi les résultats d'un autre suivi américain confirmant les observations de l'étude CHARTER quant à la prévalence de déficits neurocognitifs légers à modérés. En l'occurrence, il s'agit d'une étude longitudinale de cohorte, baptisée ALLRT* et regroupant des personnes participant à des essais cliniques. Malgré la prise d'antirétroviraux pour au moins vingt semaines et le fait que les personnes participant à des essais cliniques présentent a priori de bonnes capacités fonctionnelles, cette étude révèle qu'au départ 39 % des 1 160 personnes recrutées présentent des déficits neurocognitifs – évalués comme léger à modéré pour 26 % – et que ce chiffre passe à 22 % lors des visites ultérieures de suivi. De façon surprenante, 21 % des personnes ne présentant pas de déficit au recrutement dans les essais cliniques en présentent lors de visite ultérieure. Cela porte donc à 43 % le nombre de personnes affectées durablement ou nouvellement affectées malgré la prise de traitements antirétroviraux.

Neurosigma. Dans les études précédentes, il ne s'agissait pas nécessairement de personnes âgées. Jacques Gasnault a présenté sous forme d'affiche (numéro CROI 459) ce qui ressort du suivi neurocognitif de 37 personnes âgées de 60 ans et plus (étude Neurosigma). Après évaluation rapide et malgré l'efficacité de leur traitement, 18 (49 %) présentaient un déficit neurocognitif. L'auteur conclut que l'apparition de ces déficits est plus fréquente chez les personnes séropositives âgées que dans la population générale vieillissante et qu'elle est de plus sous diagnostiquée. Le détail de cette étude ainsi qu'une revue plus générale du problème des déficits neurocognitifs est aussi accessible sur notre site dans la rubrique des comptes-rendus de réunion publique d'information. En effet, Jacques Gasnault faisait partie de nos invités lors de cette 73^{ème} RéPI du 18 février dernier, intitulée « VIH - nous vieillirons ensemble ».

Une barrière efficace

Pourquoi les traitements ne permettent-ils pas de juguler ces désordres neurocognitifs dus au VIH ? La réponse à cette question est l'insuffisante pénétration de certains antirétroviraux dans le cerveau. Une barrière physique entre la circulation sanguine dans le cerveau et celle du reste du corps humain – appelée barrière hémato-encéphalique – permet d'éviter d'exposer le cerveau à tout un ensemble d'agents véhiculés par le sang, entre autres grâce à un système d'expulsion de molécules extérieures comme les médicaments. Certains médicaments seront reconnus par ce système et d'autres non, leur permettant alors de pénétrer dans le cerveau. Il est possible d'estimer la concentration en antirétroviral dans le cerveau en effectuant ce que l'on appelle un prélèvement de liquide céphalorachidien. Il s'agit du liquide qui baigne le cerveau et que l'on retrouve en continuité au niveau de la moelle épinière. Grâce à une ponction lombaire, il est possible d'effectuer des dosages (antirétroviraux et charge virale) au niveau du liquide céphalorachidien. Ce n'est pas franchement un geste de routine comme une prise de sang et l'orateur a raison de saluer au passage les 500 à 600 volontaires par an de l'étude CHARTER, soit 80 % des personnes suivies, qui ont accepté de subir une telle ponction lombaire. Il ressort de ces analyses que la charge virale dans le liquide céphalorachidien est plus élevée que dans le sang chez 12,5 % des personnes non traitées. Ce pourcentage descend à 3 % chez les personnes traitées. La persistance d'une charge virale dans le cerveau est observée chez 41 % des personnes traitées, ainsi que le montre aussi un travail rapporté sous

forme d'affiche (numéro CROI 484b) portant sur 300 personnes de l'étude et il y a un lien entre cette observation et le fait d'utiliser des antirétroviraux avec un profil de pénétration cérébrale plutôt mauvais. Au passage, la comparaison de prélèvements couplés réalisés dans le sang et le liquide céphalorachidien pour 100 personnes de l'étude montre une charge virale détectable au niveau cérébral alors que la charge virale sanguine est indétectable.

Facteurs de risque

Le rapport 2008 pour la prise en charge médicale des personnes infectées par le VIH précise les facteurs de risque associés à l'émergence de troubles neurocognitifs. Côté facteurs non modifiables, il y a le fait d'avoir plus de 50 ans et ce que l'on appelle le polymorphisme génétique (de petites variations de séquence dans nos gènes, d'une personne à une autre, confère une susceptibilité accrue ou décreue pour un caractère particulier). Côté comportement, l'usage de drogues ou d'alcool est un risque avéré. Certains éléments de notre état de santé, en rapport ou non avec le VIH, sont aussi associés à un risque de développer des troubles neurocognitifs : insulino-résistance, stade d'avancement dans la pathologie sida (stade C), nadir* des CD4. Côté viral, on compte parmi les risques la durée d'infection par le VIH, le fait qu'elle ne soit pas contrôlée et, enfin, la co-infection par le virus de l'hépatite C.

Quelle incidence sur la prise en charge ?

A la CROI, Scott Letendre résume l'approche clinique qui se décline sous trois axes : un état des lieux par le biais d'un questionnaire, d'un examen physique, de quelques tests rapides et d'un dosage de biomarqueurs sanguins ; un diagnostic étayé par des évaluations de performance neurocognitive plus approfondies, par le dosage de biomarqueurs au niveau du liquide céphalorachidien cette fois et par une approche d'imagerie cérébrale ; un traitement à base de combinaison antirétrovirale optimisée, de thérapie additionnelle et de mesures de soutien.

Dans la dernière édition (2008) du rapport pour la prise en charge médicale des personnes infectées par le VIH, le groupe d'experts recommande de dépister les troubles neurocognitifs dans plusieurs cas : alerte par les proches d'un trouble manifeste, plaintes concernant la mémoire, difficultés d'organisation dans la vie quotidienne ou professionnelle. Ceci nous concerne à partir de 50 ans ou en cas de co-infection VHC, mais aussi en cas d'échec inexplicé du traitement antirétroviral de première intention – une explication plausible est alors une mauvaise observance dont nous ne nous rendrions pas compte du fait d'un déficit neurocognitif. Concrètement, toujours selon les experts, une première série de questions visera à identifier d'éventuels facteurs autres que le VIH (signes de dépression, consommation d'alcool ou usage de drogues, autres maladies) et un dépistage par tests – qui permettra d'orienter vers une consultation spécialisée si nécessaire – peut être effectué en moins de vingt minutes en consultation par un clinicien non neurologue. Ces tests (les cinq mots de Dubois ou la batterie rapide d'efficiéne frontale) sont présentés en annexe du chapitre 7 sur les complications associées au VIH et aux traitements antirétroviraux, pages 129 à 131. Combien sommes-nous à avoir « bénéficié » de cette évaluation lors d'une consultation ?

Vient de l'arabe et signifie opposé au zénith. Il indique la valeur minimale enregistrée d'un paramètre quelconque, lorsqu'on regarde une courbe mathématique, représentant par exemple l'évolution de la charge virale ou des CD4.



Brèves de CROI

Cueillies au fil des sessions, ces informations ne suffisent pas pour écrire un article, mais sont intéressantes à être partagées.

Isentress® toujours efficace à 96 semaines

Chez les personnes prétraitées en échec thérapeutique (résistance aux trois classes d'antirétroviraux classiques), le suivi à 96 semaines dans les essais de phase III BENCHMRK de Merck montre toujours une supériorité d'une combinaison optimale de traitements incluant l'inhibiteur d'intégrase raltégravir (Isentress®) par rapport à une combinaison de fond optimale sans inhibiteur d'intégrase. Avec le raltégravir, 57 % des personnes participantes ont une charge virale indétectable contre 26 % dans le groupe comparateur. L'efficacité monte à 79 % avec le raltégravir si l'on ne tient compte que des personnes dont le traitement de fond optimal contient un nouvel antirétroviral (inhibiteurs de protéase darunavir/Prezista® ou tipranavir/Aptivus®).

Isentress® efficace aussi chez les naïfs

L'essai Startmrk, de phase III de Merck évalue l'efficacité de l'inhibiteur d'intégrase raltégravir/Isentress® chez des personnes naïves de traitement. Les investigateurs rapportent les résultats d'une analyse de sous-groupes : la comparaison d'un groupe prenant l'inhibiteur d'intégrase raltégravir/Isentress® avec Truvada® (combinaison des inhibiteurs de la transcriptase inverse nucléotidique ténofovir (Viread®) et nucléosidique emtricitabine (Emtriva®) à un groupe prenant l'inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse éfavirenz (Sustiva®) avec Truvada®. L'étude montre une efficacité égale des deux traitements pour supprimer la charge virale (respectivement 86 % et 82 % de personnes participant présentant une charge virale indétectable à 48 semaines). Le raltégravir serait globalement mieux toléré avec aussi moins d'effets secondaires au niveau du système nerveux central.

Pas de risque accru de cancer avec Isentress®

Merck présente de nouveaux résultats sur les risques de cancer lors de la prise d'Isentress® (raltégravir)*. Chez les personnes recrutées dans cinq essais randomisés (dont BENCHMRK-1 et 2 et STARTMRK), l'analyse présentée ne met pas en évidence de risque accru de développement de cancers lors de la prise de raltégravir. Lors du suivi de plus de 5400 personnes ayant eu accès au raltégravir hors essais sur une période médiane de 24 semaines, les taux d'apparition de cancers étaient similaires à ceux observés dans les essais. Le laboratoire conclut en déclarant que les données à ce jour ne montrent aucune différence de risque de cancer lors d'une prise de raltégravir par rapport à d'autres antirétroviraux.

Voir aussi Protocoles 50, mars 2008.

Isentress® chez les ados (essai IMPAACT P1066)

Les résultats préliminaires de l'évaluation du raltégravir/Isentress® chez 12 jeunes filles et 9 jeunes hommes de 12 à 18 ans infectés par le VIH et prétraités montrent une bonne tolérance à l'antirétroviral. L'essai de phase I avec administration de 8 mg/kg de produit (dose moyenne de 390 mg) deux fois par jour montre une exposition semblable à celle de l'adulte recevant 400 mg deux fois par jour. La dose qui sera évaluée chez les adolescents en phase II – pour mesurer l'efficacité et la sécurité d'emploi – est choisie à 400 mg deux fois par jour.

Etravirine et enfants

L'étravirine (TMC125 du laboratoire Tibotec), un inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse, a été évalué chez des enfants infectés par le VIH et prétraités. L'essai de phase I ayant montré une bonne tolérance, une phase II est en cours (essai TMC125-C213 baptisé PIANO) pour évaluer l'efficacité et la sécurité d'emploi à 48 semaines chez l'enfant prétraité. Chez l'adulte, cette nouvelle molécule a déjà montré son efficacité à 48 semaines en cas d'échec thérapeutique (essais DUET-1 et 2).

Pas de bénéfice clinique avec l'interleukine-2

Un nombre élevé de CD4 permet de réduire les risques d'infections opportunistes, d'événements non classant sida et de décès. L'interleukine-2, une molécule du système immunitaire capable d'augmenter le nombre de CD4, a été évaluée pour sa capacité à diminuer les risques précédents dans l'essai international randomisé ESPRIT*. L'essai de phase III a comparé deux groupes de personnes traitées par des antirétroviraux et présentant un nombre de CD4 supérieur à 300 (seulement 19 % de femmes) : 2071 recevant par voie sous-cutanée répétée une forme produite artificiellement de l'IL-2 (Proleukin® des laboratoires Novartis et Chiron) et 2040 recevant uniquement le traitement antirétroviral. Si l'interleukine a bien permis d'augmenter le nombre de CD4 (160 en plus en moyenne), aucun bénéfice n'a été constaté au niveau maladies opportunistes ou nombre de décès. Par contre, des effets secondaires de haut grade étaient plus souvent constatés dans le groupe recevant l'interleukine. Toujours dans le même esprit, mais pour un nombre de CD4 plus faible (entre 50 et 299), l'essai de phase III SILCAAT* portant sur 1971 personnes (17% de femmes ...) recevant ou non de l'interleukine. Malgré une augmentation en moyenne de 59 CD4, comme précédemment dans l'essai ESPRIT, les nombres de décès ou d'infections opportunistes étaient similaires dans les deux groupes – cette fois l'apparition d'effets secondaires de haut grade était globalement comparable. Visiblement, les CD4 gagnés grâce à l'interleukine-2 n'apportent pas de bénéfice clinique, contrairement à ceux acquis après traitement antirétroviral – pour l'heure, aucune réponse n'est apportée pour expliquer ce qui différencie les CD4 correspondants.

Evaluation of Subcutaneous Proleukin® in a Randomized International Trial.

Voir aussi Protocoles 30, octobre 2003.

Du pires au protocole de soins

Le témoignage rapporté ici illustre à merveille la différence entre « l'esprit de la loi » et son application au jour le jour. Exemple d'autant plus d'actualité, que le gouvernement actuel ne demande pas mieux que de faire exploser notre système de prise en charge basée sur une solidarité publique.

Du PIREs au protocole de soins

Pour pouvoir bénéficier d'une prise en charge dite, à tort, « à 100% », et administrativement appelée Affection longue durée (ALD), le malade avec son médecin traitant doit remplir un document détaillé, appelé le protocole de soins. Celui-ci permet à la Sécurité sociale d'ouvrir pour ce malade tous les droits liés à sa maladie. Ces protocoles de soins font occasionnellement l'objet de réformes et de mises à jour. S'en suit alors, une période transitoire où tous les malades chroniques et leurs médecins sont tenus de remplir le nouveau protocole de soin afin que la situation administrative soit à nouveau à jour.

Lire Protocoles 51.

En juillet 2008, suite à la mobilisation des associations*, la période transitoire de validité des anciens protocoles de prise en charge (PIRES) des ALD était prolongée jusqu'en décembre 2009. Si les associations membres du TRT-5 ont lancé l'alerte, c'est que rien n'avait été fait par le ministère de la Santé pour informer les malades et leurs médecins, et que la Caisse nationale d'assurance maladie (CNAM) n'avait rien prévu pour prévenir les caisses primaires (CPAM) du traitement à venir de plus de 4,5 millions de PIREs à transformer en nouveaux protocoles de soins, le tout, en moins de deux mois.

Nous avons également demandé qu'il y ait une large diffusion d'instructions, claires et dénuées d'ambiguïté, aux CPAM afin d'assurer la continuité de la prise en charge et une diffusion aux assurés, aux médecins et aux établissements de santé d'une information complète et précise sur les démarches à entreprendre pour faire établir un nouveau protocole de soins.

Les pouvoirs publics n'ont toujours pas effectué les démarches nécessaires pour informer les assurés et les médecins. Il est à redouter que la même panique ne se déroule en décembre prochain. Les réformes pourquoi pas, encore faut-il que le ministère de la Santé soit capable de les mettre en œuvre sans pénaliser les malades. C'est à se demander si ce n'est pas là le but recherché. Si vous êtes confrontés à une impasse, appelez-nous.

Les droits de base dans la vase

Le cas présenté ci-dessous cumule les complications. En plus des difficultés liées au renouvellement du protocole de soins, il met en exergue l'importance d'une mise à jour régulière des informations nous concernant auprès de la Sécurité sociale.

Avant même de vouloir obtenir des droits spécifiques aux malades chroniques, encore faut-il déjà avoir des droits de base à la sécurité sociale. En France, ces

droits s'acquière grâce aux cotisations à la CPAM, soit en ayant travaillé, soit en étant bénéficiaire d'une allocation. Dans le cas du VIH, la caisse d'allocations familiales peut verser l'allocation adulte handicapé (AAH), qui de fait ouvre donc les droits de bases. Mais la communication entre ces deux organismes, CPAM et CAF, n'est ni automatique ni interactive. Si la CPAM n'est pas informée du versement d'une allocation par la CAF, elle considère donc que les droits de base n'ont pas à être maintenus. De même quand on touche un salaire, même ponctuel, la CAF se basant aussi sur les revenus pour le calcul des allocations versées, peut les diminuer, voir les supprimer. Les fichiers se croisent mais avec une logique propre à l'administration, c'est-à-dire tout à fait incompréhensible pour ses administrés. Pour éviter les erreurs ou les bugs, il est important de tenir au courant les administrations dont on dépend des évolutions de sa situation. D'autant plus que malgré le fameux croisement des fichiers administratifs, fait pour entretenir la paranoïa de la « chasse aux fraudeurs », les informations parcourent les circuits dans un sens, mais pas systématiquement dans l'autre.

Aujourd'hui, les difficultés liées à une prise en charge sociale défailante se multiplient, pour le constater, il suffit de voir le nombre grandissant de personnes qui nous contactent pour des problèmes de cet ordre. C'est le cas de Madame M, qui nous a appelés en février.

Au bon vouloir de la sécurité sociale

Fin décembre 2008, Madame M, séropositive depuis 1994, va chercher ses médicaments comme chaque mois à la pharmacie de l'hôpital, dans lequel elle est suivie pour le VIH. Un mois après, elle reçoit la facture à régler par le service des traitements externes, et par la même occasion elle apprend que sa carte vitale ne fonctionne plus ou plutôt que « sa lecture ne donne aucune date d'ouverture de droits ». Le service administratif de l'hôpital lui donne huit jours pour régulariser sa situation sous peine de poursuite. Avoir à déboursier plus de 1 200 € relève de l'impossible quand on touche 652,60 € (l'AAH), et le fait qu'elle arrive à la fin de la délivrance mensuelle de son traitement rendait la situation encore plus tendue. Dans un premier temps, le centre de Sécurité sociale contacté, n'a pas su résoudre le problème, supposant que le problème venait de l'utilisation de plusieurs cartes, ce qui n'est pas le cas. Après examen « plus attentif », la CPAM a conclu que la fermeture de ses droits était due au fait que durant l'étude du renouvellement de l'AAH, la couverture sociale est suspendue et que son médecin traitant n'avait sans doute pas renouvelé à temps le protocole de soins (alors que le ministère s'était engagé pour que cela n'arrive pas).

Le service des encaissements de l'hôpital a accepté un délai d'un mois supplémentaire pour régler la note. Mais devant continuer à se soigner, elle a dû avancer la totalité des frais pour une consultation en dermatologie et les médicaments annexes. De plus, il ne lui était pas possible de s'inscrire à une mutuelle complémentaire, en ce début d'année, ne pouvant justifier d'une couverture sociale de base. Ballottée d'un avis à un autre, chaque fois différent, la situation était ubuesque et risquée, d'autant que cette malade, non informée elle aussi, faisait tout pour chercher à comprendre en multipliant les démarches et demandes d'informations.

Son médecin traitant a rédigé rapidement le nouveau protocole de soins qui a été remis en mains propres au centre de sécurité sociale. Pourtant cela n'a pas suffi. Il a fallu finalement l'intervention d'Act Up-Paris pour solutionner le problème. A Paris, un engagement a été obtenu il y a quelques années pour que la CPAM maintienne la couverture sociale des assurés dont le renouvellement du dossier MDPH était en cours, et tant que l'AAH est versée. Nous avons obtenu de la CNAF que la CAF de Paris maintienne le versement de l'AAH et de l'APL pendant 12 mois après son échéance, pour pallier aux délais anormalement longs de l'instruction des dossiers. Cet « accord » est propre à Paris uniquement. Hélas car les cas de cessation de prise en charge par les CPAM des autres départements sont fréquents. Nous avons donc demandé à la CNAMTS d'appliquer l'accord obtenu à Paris selon lequel les droits sociaux ne doivent pas être suspendus pendant le temps du renouvellement de l'AAH tant qu'elle est versée aux allocataires.

Mais, aussi incroyable que cela puisse paraître, le problème administratif ne se situe pas seulement à ce niveau-là. La CPAM dont dépend Madame M n'était pas au courant qu'elle touchait l'AAH pendant les périodes récentes. Evidemment, puisqu'elle ne le lui avait pas demandé. Après avoir copieusement hurlé de rage pour obtenir un responsable compétent et attentif, nous avons pu comprendre que la « simple » présentation des copies prouvant qu'elle avait reçu l'AAH pendant l'année précédente suffisait pour éclaircir encore un peu la situation. Madame M, sans en être fautive, a donc accumulé dans le même mois, les problèmes suivants : renouvellement des droits de l'AAH + renouvellement des droits d'ALD pour le VIH + renouvellement des droits de base à la CPAM.

Quand l'informatique s'y rajoute

Le problème de Madame M se situe sans doute au delà de ces questions et pourrait concerner rapidement beaucoup d'autres personnes. Depuis quelques temps, l'ALD30 n'apparaît plus sur les serveurs informatiques des caisses des services de l'Assistance Publique des Hôpitaux de Paris. Le changement des logiciels rend la carte vitale muette, les dates d'inclusion et de fin du PIREs ne sont plus lues par le présent dispositif informatique construit pour déchiffrer les dates des protocoles de soins et de l'ALD uniquement. L'informatique a dépassé le suivi effectif de la mise en place du dispositif par le ministère de la Santé, créant ainsi un hiatus entre le terrain et les dispositions légales laissées en souffrance, le tout au détriment des malades qui ignorent encore, malgré nos divers communiqués, l'existence même du nouveau protocole de soins. Les personnes n'ayant pas renouvelé leur protocole de soins ne sont donc plus considérées comme étant prises en charge à 100 %. L'appel à la CPAM a permis à l'hôpital de constater qu'elle avait bien une prise en charge dans le cadre d'une ALD, et de rétablir la situation.

Il y a donc urgence que les personnes dépendant encore d'un ancien PIREs voient rapidement leur médecin traitant afin de faire établir un nouveau protocole de soin, et ce pour éviter des « désagréments » qui, même s'ils sont rattrapables (les remboursements sont rétroactifs sur les deux années civiles précédentes) peuvent provoquer de graves complications financières pour les assurés, pouvant les amener à refuser des soins trop coûteux, s'ils ne sont pas remboursés.

Pour Madame M, la situation est rétablie. Un nouveau déplacement à la CPAM lui a permis d'obtenir une attestation papier ; elle est maintenant en attente de sa nouvelle carte vitale.

Sortie du chapeau

Augmentation de l'AAH : le montant mensuel de l'allocation aux adultes handicapés est aujourd'hui d'un montant total de 652,60 €. Il est augmentera à 666,96 € (+ 2,14 %) à compter du 1^{er} avril 2009, puis à 681,63 € (+ 2,19%) à compter du 1^{er} septembre 2009.

A retenir

De façon évidente, chaque assuré social doit être vigilant sur son dossier, mais il ne peut maîtriser les informations contradictoires, voire erronées qui émanent des professionnels chargés de l'informer de manière juste. La communication doit se poursuivre afin d'éviter les risques de ruptures de prise en charge à 100 % des soins des personnes vivant avec le VIH. Si vous dépendez d'un ancien protocole de soins (PIRES), il est important et urgent de demander à votre médecin traitant d'en établir un nouveau en concertation avec vous*.

Duperie

A72 Touché Coulé

A ne pas confondre avec l'association réunionnaise qui travaille sur la prévention, l'information et le soutien (sidaventure.org)

[www.afssaps.fr/Infos-de-securite/Communique-de-presse/Mise-en-garde-sur-le-protocole-A72-ou-JMAR/\(language\)/fre-FR](http://www.afssaps.fr/Infos-de-securite/Communique-de-presse/Mise-en-garde-sur-le-protocole-A72-ou-JMAR/(language)/fre-FR)

On pourrait croire à une blague tant les propos sont peu crédibles. Pourtant l'association Sidaventure de Dordogne (sidaventure.net)* est tout à fait sérieuse quand elle prétend : « Nous voulons offrir la guérison du SIDA grâce au remède A72 dans la phase II de l'OMS des médicaments à base de plantes pour guérir du SIDA. » Évidemment, aucune de ces affirmations n'a été validée par les autorités sanitaires françaises.

L'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSaPS) a, au contraire, lancé une mise en garde*, largement reprise par les associations de lutte contre le sida et certains médias. L'AFSSaPS souhaitait de cette façon avertir les personnes vivant avec le VIH sur le fait que le « protocole » expérimental « A72 » ou « JMAR », proposé par l'association Sidaventure, n'a fait l'objet d'aucune autorisation officielle. Elle précisait, de plus, que la participation à ce protocole et en particulier la condition préalable de l'arrêt du traitement antirétroviral, peut entraîner un danger pour la sécurité des personnes. Car le risque est réel : utiliser des plantes pour améliorer son état n'est pas un danger en soi, mais suspendre un traitement antirétroviral, dont on sait que l'observance doit être constante pour éviter toute résistance, peut limiter les choix thérapeutiques ultérieurs. L'AFSSaPS parle de « perte de chance » et de « danger » pour les personnes.

En quoi consiste cette pseudo-étude ?

Les documents adressés aux personnes qui ne les avais d'ailleurs pas demandés, ne correspondent pas aux pièces nécessaires pour donner un consentement éclairé. Sans cette information précise, complète et compréhensible, il n'est pas possible de faire confiance à cette démarche, qui ne peut être en rien qualifiée de recherche. Pour qu'un protocole soit valide en France il doit répondre à certains critères, et mentionner un minimum d'informations légales, ce qui n'est pas le cas dans cette pseudo-étude. L'équipe à l'origine de ce projet utilise des termes très flou pour le définir. Le protocole A72 ou JMAR est parfois qualifié de participation « *au traitement* » ou « *d'offre de traitement* ».

Le produit en lui-même est décrit comme une poudre, « *une préparation de plantes, association de neuf types de matières végétales* ». Ces plantes magiques viendraient de Madagascar.

Si nous voulions en faire une fiche essai, comme celles publiées dans Protocoles depuis 1997, nous ne pourrions pas renseigner les rubriques : *qui peut participer ? ni quel est l'objectif ?* Quant au déroulement présenté, les

Attention

précisions décrites font plus penser à une attitude paranoïaque visant à protéger un quelconque secret industriel qu'à une démarche d'étude : « *Et l'administration se fait avec l'aide de l'équipe médicale et sous sa surveillance stricte. Tout instrument servant à cette administration est récupéré totalement par l'équipe.* »

Il n'est donc nullement question d'étude, mais bien d'une « offre » qui se rapproche du démarchage auprès de personnes vivant avec le VIH. La CNIL pourrait s'intéresser à leur fichier, et comprendre pourquoi « *la Photocopie recto-verso de votre Carte d'Identité certifiée conforme, soit par la mairie, soit par la gendarmerie ou la police* » est exigée, alors que cela est illégal.

La présentation des avantages pourrait faire rêver : « *guérison définitive et non un blocage de la multiplication virale comme pour les antirétroviraux* », « *la chance de guérison du SIDA est de 100 %* », « *disparition des affections accompagnatrices ou opportunistes* », « *vos forces reviendront au plus tard 5 jours après le début du traitement, aussi bien physiques qu'intellectuelles* ». C'est là toute la malhonnêteté de la démarche, car aucune référence certifiée n'est fournie, pas plus que de donnée vérifiée, rien d'autre que ces mots tentateurs.

Soyons attentifs

Certaines associations de lutte contre le sida ont décidé de porter plainte. La mobilisation des principales associations et la diffusion du message d'alerte de l'AFSSaPS ont d'ores et déjà permis que l'offre disparaisse du site sidaventure.net. C'est un premier pas, mais l'envoi des *premiers mails* [répétition de premiers + quels sont ces premiers mails ?] reste inquiétant, et nous incite à rester vigilants. De plus, si le site de l'association a su retirer l'offre en ligne, le site www.positivement-votre.com/ donne largement la parole à Christian Cavalli, président de sidaventure Dordogne qui développe ses arguments et se présente comme persécuté [ce site a-t-il été créé après la fermeture de l'autre ? Cela pourrait être intéressant à noter]. Les documents attestant de la soi-disant efficacité du produit s'y accumulent, mais sans présenter la moindre preuve scientifique étayée.

A retenir

L'objectif de Sidaventure Dordogne n'est en rien de la recherche. Il ne faut pas y participer. Nous ne pouvons que suivre l'alerte de l'AFSSaPS qui « *met (...) en garde les personnes infectées par le VIH sur les risques pour leur santé de participer au protocole A72 ou JMAR et leur recommande de ne pas interrompre leur traitement antirétroviral* ». Des produits « miracles » fleurissent régulièrement dans différentes régions du monde, sans qu'aucun n'ait démontré l'efficacité présentée. Après le Colladeter fait d'injections de mimosa, les produits de Mirko Beljanski, ou le Viralgic, ce nouveau produit, n'est qu'une mystification de plus.

Découvrons le monde génomique

En décembre dernier, l'ANRS communiquait sur de nouvelles découvertes génétiques. Trois régions du génome impliquées dans le contrôle de la maladie ont été mises en évidence. Quelles conséquences ?

Quelques bases

L'ADN (Acide DésoxyriboNucléique) support de l'information génétique, est formé de deux chaînes de nucléotides enroulées en double hélice et dont le sucre est le désoxyribose. C'est le constituant principal des chromosomes situés dans le noyau de chaque cellule.

Les gènes sont des segments d'ADN portés par les chromosomes, qui conservent et transmettent les caractères héréditaires des êtres vivants. Le génome est l'ensemble du support matériel de l'hérédité, soit environ 20 000 gènes pour le génome humain. Le génome d'une cellule est formé de tout l'ADN qu'elle contient. Le VIH, dont le matériel génétique est constitué d'ARN, peut, à l'aide de sa transcriptase inverse, s'introduire dans l'ADN de la cellule contaminée et en détourner le mécanisme pour sa propre réplication.

Toute modification dans une séquence d'ADN est une mutation. Dans le cas du VIH et plus généralement de tous les rétrovirus, la variabilité génétique est importante, car la copie d'un génome ARN n'est jamais fidèle. Certaines mutations n'ont aucun effet sur le virus, tandis que d'autres peuvent être létales. Dans le cas du VIH, la résistance à certains antiviraux est due à l'apparition de mutations. Elle impose un changement de traitement et peut aboutir à une impasse thérapeutique avec dégradation de l'état virologique, immunologique et clinique des personnes.

Des tests dits génotypiques ou phénotypiques permettent de mettre en évidence ces phénomènes de résistances et de déterminer quelles molécules ont le plus de chance d'être efficaces. Les tests de résistances sont réalisés en laboratoire, c'est ce qu'on appelle un génotypage. Pour identifier les génotypes et rechercher des mutations de résistance, on réalise un séquençage afin de déterminer l'ordre d'enchaînement des nucléotides (séquences) dans l'ARN et l'ADN et des acides aminés correspondants dans les protéines (trois nucléotides codent pour un acide aminé) par des techniques de biologie moléculaire.

Actualités

L'ANRS vient de communiquer les résultats de deux études qui, dans le domaine de la génétique appliquée au VIH, pourraient ouvrir de nouvelles voies de recherche. Participant au programme de « recherche génomique » de l'Agence nationale de recherche sur le sida et les hépatites (ANRS), plusieurs équipes* ont pu identifier, par séquençage d'une partie du génome, trois régions impliquées dans le contrôle de la réplication du VIH et les conséquences dans la constitution du réservoir viral. Les recherches n'ont pas été faites au hasard. Elles sont issues d'une part de la

Faculté de Médecine,
Paris Sud, CHU Pitié-
Salpêtrière, Necker,
Kremlin-Bicêtre, Hôpital
Paul Brousse, INSERM
les unités 882, 802 et 543

cohorte ANRS « CO 06 Primo » mise en place en novembre 1996 et qui compte plus de 600 participants entrés 3 mois maximum après avoir été contaminés par le VIH et de l'étude physiopathologique EP 36 (Voir Protocoles 38, juillet 2005) composée de personnes vivant avec le VIH depuis plus de 10 ans et qui, sans aucun traitement, contrôlent la maladie, c'est-à-dire avec une charge virale inférieure à 400 copies/mL. Ont été recherchés les liens entre les variations génétiques inter-individuelles décelées lors du séquençage et les quantités d'ARN viral plasmatique (permettant d'évaluer l'activité de réplication du VIH) et d'ADN viral présent dans les lymphocytes (quantité de virus stocké dans les CD4).

Le génome, ce territoire à découvrir

Trois régions du génome humain ont donc été identifiées. L'une est située sur le chromosome 6, et serait associée à un taux faible d'ARN viral chez les personnes en primo-infection, traduisant un bon contrôle de la réplication virale. Les deux autres régions découvertes sont situées sur les chromosomes 8 et 17 et seraient associées à un taux d'ADN viral bas (donc à un réservoir intracellulaire qui se constitue lentement).

La plate forme de génotypage à haut débit installée depuis peu à la Faculté de médecine Paris VI à l'hôpital de la Pitié-Salpêtrière permet maintenant un accès à des centaines de milliers de séquences du génome d'un grand nombre de personnes. Auparavant, on devait se contenter de voir si un « gène candidat » avait une influence possible dans une pathologie donnée. Par exemple, il a été montré qu'un gène codant pour un récepteur au virus à la surface des CD4, CCR-5, peut être associé au fait de ralentir l'évolution de l'infection par le VIH. Cette découverte est importante. La pénétration du VIH à l'intérieur de la cellule nécessite une étape qui est la reconnaissance par l'enveloppe virale (gp120) de molécules de surface cellulaire appelées récepteurs et co-récepteurs. Leur fonction habituelle est de reconnaître des substances solubles connues sous le nom de chémokines (substances chimio-attractantes). Le récepteur ayant la plus haute affinité pour le VIH est la molécule CD4. Un co-récepteur est nécessaire à la pénétration du virus, ce peut être soit la molécule CXCR4 ou fusine, reconnue seulement par les VIH-1 qui se répliquent dans les lignées de cellules T en induisant une fusion cellulaire (virus inducteurs de syncytium ou SI), soit une autre molécule nommée CCR5, exprimée surtout par les lymphocytes T mémoires et les macrophages, utilisée par les VIH-1 lymphotropes et aussi par les virus monocytopropes Non Inducteurs de syncytium (NSI).

A retenir

Grâce à cette plateforme de génotypage, on devrait pouvoir identifier les gènes présents dans les chromosomes cités plus haut et peut-être mieux comprendre les mécanismes de progression de la maladie, et poursuivre les recherches pour élargir la palette des armes thérapeutiques ou vaccinales contre ce virus.

Traitements	Classe	Effets indésirables les plus fréquents	Associations contre-indiquées	Recommandations et commentaires
AGENERASE® (APV/amprénavir) 4 capsules, 2 fois/jour GSK - AMM du 20/10/00	INHIBITEUR DE LA PROTÉASE	• Éruptions cutanées en début de traitement • Troubles digestifs • Troubles neurologiques: paralysie autour de la bouche • Lipodystrophie • Hypertriglycéridémie • Hyperglycémie • Hypercholestérolémie.	Terfénadine, astémizole, dérivés de l'ergot de seigle, cisapride, pimozide, triazolam, diazépam, flurazépam, midazolam, rifampicine, millepertuis.	- Surveiller les fonctions hépatiques et rénales ainsi que glycémie et lipides sanguins. - A prendre au cours du repas. - Association avec ritonavir préférable pour augmenter l'efficacité.
APTIVUS® (TPV/tipranavir) 2 gélules, 2 fois/jour Boehringer - AMM du 25/10/05	INHIBITEUR DE LA PROTÉASE	• Diarrhées • Éruptions cutanées • Troubles digestifs • Hyperglycémie • Hypertriglycéridémie • Hypercholestérolémie.		- À prendre au moment du repas. Prendre ce traitement au moment du coucher peut minimiser les effets indésirables. - Associé à 2 capsules de ritonavir, à chaque prise.
ATRIPLA® (SUSTIVA®+EMTRIVA®+ VIREAD®) 1 comprimé, 1 fois/jour BMS/GILEAD - AMM du 13/12/07	NUCLÉOSIDE, NUCLÉOTIDE ET NON NUCLÉOSIDE	• Acidose lactique • problème au foie • Problèmes psychiatriques • dépression • vertiges • nausées • diarrhées • fatigue • maux de tête • érythème • sinusite • insomnie • rêves inhabituels.	Astemizole, cisapride, midazolam, triazolam, dérivés de l'ergot, voriconazole, methysergide, ergotamine, dihydroergotamin mesylate, millepertuis officinal, efavirenz, emtricitabine, tenofovir, atazanavir, lamivudine.	- Surveiller les fonctions hépatiques et rénales. - A prendre au cours du repas. - En cas de troubles psychiques, en parler à son médecin. - Agit aussi contre le VHB, en tenir compte en cas de co-infection. - Contre indiqué durant la grossesse.
CELSENTRI® (MVC/maraviroc) 1 comprimé, 2 fois/jour (sauf exception) Pfizer - AMM du 24/09/07	INHIBITEUR D'ENTRÉE	• Toux • fièvre • infections pulmonaires • éruptions cutanées • douleurs musculaires et abdominales • étourdissement • constipation • démangeaisons • difficulté à dormir.		- Suivi hépatique attentif, pour cause de réaction allergique. - Suivi attentif pour risque d'infection herpétique.
COMBIVIR® (RETROVIR®+EPIVIR®) 1 comprimé, 2 fois/jour GSK - AMM du 18/03/98	INHIBITEUR NUCLÉOSIDIQUE DE LA TRANSCRIPTASE INVERSE	• Acidose lactique : devant être traitée d'urgence ; symptômes: essoufflement, fatigue importante et inexplicquée, douleurs musculaires, crampes, nausées, vomissements • Lipoatrophie • Nausées importantes qui disparaissent progressivement.	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.
CRIVAN® (IDV/indinavir) 2 gélules, 3 fois/jour MSD - AMM du 04/10/96	INHIBITEUR DE LA PROTÉASE	• Calculs rénaux • Troubles digestifs • Sensations anormales autour de la bouche • Sécheresse cutanée • Perte de cheveux • Hypertriglycéridémie • Hypercholestérolémie • Hyperglycémie • Lipodystrophie • Ongles incarnés.	Rifampicine, astémizole, millepertuis, cisapride, dérivés de l'ergot de seigle, terfénadine, ethinyloestradiol.	- À prendre à jeun avec de l'eau, sauf si pris avec du ritonavir, et à 1h de distance du Videx®. - Boire au moins 1,5 litre d'eau par jour pour éviter des calculs rénaux. - Effets secondaires très importants. A éviter à l'initiation d'un traitement.
EMTRIVA® (FTC/emtricitabine) 1 gélule/jour Gilead - AMM du 24/10/03	INHIBITEUR NUCLÉOSIDIQUE DE LA TRANSCRIPTASE INVERSE	• Risque d'acidose lactique • Maux de tête, vertiges • Fatigue • Troubles digestifs • Eruption cutanée • coloration de la paume des mains.	Lamivudine, zalcitabine.	- 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® (3TC/lamivudine) 1 comprimé/jour GSK - AMM du 08/08/96	INHIBITEUR NUCLÉOSIDIQUE DE LA TRANSCRIPTASE INVERSE	• 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.
FUZEON® (T20/enfuvirtide) Injection sous-cutanée, 2 fois/jour Roche - AMM du 27/05/03	INHIBITEUR DE FUSION	• Au niveau du site d'injection: rougeurs, douleurs, petites boules.		- Après reconstitution du produit avec de l'eau fournie, peut se conserver 24h maxi, au réfrigérateur. - Changer régulièrement de site d'injection et masser immédiatement après l'injection.
INTELENCE® (étravirine/TMC 125) 2 comprimés, 2 fois/jour Tibotec - AMM du 26/06/08	INHIBITEUR NON NUCLÉOSIDIQUE DE LA TRANSCRIPTASE INVERSE	• Maux de tête • Nausées • Diarrhées • rash.		- À prendre au cours du repas. - La molécule étant toujours en phase d'étude, nous ne manquerons pas d'apporter des compléments d'informations.
INVIRASE® (SQV/saquinavir) 2 gélules, 2 fois/jour Roche - AMM du 04/10/96	INHIBITEUR DE LA PROTÉASE	• Diarrhées • Lipodystrophie • Hyperglycémie • Hypertriglycéridémie • Hypercholestérolémie.	Carbamazépine, efavirenz, névirapine, phénobarbital, phénothène, primidone, rifabutine, rifampicine, astémizole, cisapride, terfénadine.	- À prendre avec d'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.
ISENTRESS® (MK 0518/raltegravir) 1 comprimé, 2 fois/jour MSD - AMM du 20/12/07	INHIBITEUR D'INTÉGRASE	• Maux de tête • Fatigue • Vertiges.		- La molécule étant toujours en phase d'étude, nous ne manquerons pas d'apporter des compléments d'informations.
KALETRA® (LPV.r/lopinavir + ritonavir) 2 comprimés, 2 fois/jour Abbott - AMM du 20/03/01	INHIBITEUR DE LA PROTÉASE	• Diarrhées • Nausées • Vomissements • Eruptions cutanées • Fatigue • Lipodystrophie • Hyperglycémie • Hypertriglycéridémie • Hypercholestérolémie.	Astémizole, terfénadine, flécaïnide, midazolam, triazolam, cisapride, primozide, amiodarone, dérivés de l'ergot de seigle, millepertuis, rifampicine, disulfirame, propafénone, métronidazole.	- Contre-indiqué en cas d'insuffisance hépatique sévère. - Contient du ritonavir, comme booster. - A prendre à 1h de distance du Videx®.
KIVEXA® (ZIAGEN® + EPIVIR®) 1 comprimé/jour GSK - AMM du 17/09/04	INHIBITEUR NUCLÉOSIDIQUE DE LA TRANSCRIPTASE INVERSE	• Fatigue • Troubles digestifs • Risque d'allergie grave surtout les 1 ^{ers} mois; symptômes : rougeurs cutanées, fatigue, démangeaisons, fièvre, nausées, vomissements, diarrhées, courbatures, malaise général, maux de gorge, toux, sensation d'essoufflement • Risque d'acidose lactique devant être traité d'urgence (voir 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.

Traitements	Classe	Effets indésirables les plus fréquents	Associations contre-indiquées	Recommandations et commentaires
NORVIR® (RTV/ritonavir) 6 capsules, 2 fois/jour Abbott - AMM du 26/08/96	INHIBITEUR DE LA PROTÉASE	• Troubles digestifs, diarrhées • Sensations anormales autour de la bouche • Neuropathies périphériques • Hypertriglycéridémie • Hyperglycémie • Hypercholestérolémie.	Astémizole, cisapride, dérivés de l'ergot de seigle, terféladine, pimozone, rifampicine, efavirenz, midazolam, rifabutine, triazolam.	- À prendre au cours du repas. - Le ritonavir est recommandé à faible dose en association à une autre antiprotéase, comme booster. - À conserver au frais.
PREZISTA® (TMC 114/darunavir) 2 comprimés, 2 fois/jour Tibotec - AMM 21/02/07	INHIBITEUR DE LA PROTÉASE	• Maux de tête • Nausées • Diarrhées.	Terféladine, dérivés de l'ergot de seigle, millepertuis, rifampicine et certains anti-arythmiques (bépridil, quinidine).	- Doit être associé à de faibles doses de ritonavir. - À prendre au cours du repas.
RESCRIPTOR® (DLV/delavirdine) 2 comprimés, 3 fois/jour Agouron - ATU nominative	INHIBITEUR NON NUCLÉOSIDIQUE DE LA TRANSCRIPTASE INVERSE	• Risque d'allergie : éruption cutanée sévère (rash) • Troubles digestifs en début de traitement.	Rifampicine, rifabutine, astémizol, cisapride, dihydro-érgotamine, ergotamine, terféladine, carbamazépine, phénytoïne, phénobarbital.	- Surveiller l'apparition d'éruption cutanée sévère (rash). - Surveillance régulière des fonctions hépatiques et rénales par bilans sanguins.
RETROVIR® (AZT/zidovudine) 1 comprimé, 2 fois/jour GSK - AMM du 13/03/87	INHIBITEUR NUCLÉOSIDIQUE DE LA TRANSCRIPTASE INVERSE	• Anémie (baisse des globules rouges) • Leucopénie et neutropénie (baisse des globules blancs dont neutrophiles) • Maux de tête • Fatigue • Chez les nouveaux-nés risque de cytopathies mitochondriales si la mère a reçu AZT+3TC.	Stavudine, ribavirine.	- Suivi sanguin pour surveiller l'apparition éventuelle d'anémie ou de neutropénie.
REYATAZ® (ATZ/atazanavir) 2 gélules, 1 fois/jour BMS - AMM du 02/03/04	INHIBITEUR DE LA PROTÉASE	• 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.	- À prendre au cours du repas. - Prévenir son médecin en cas de jaunisse. - Associé à une gélule de ritonavir.
SUSTIVA® (EFV/éfavirenz) 1 comprimé/jour BMS - AMM du 28/05/99	INHIBITEUR NON NUCLÉOSIDIQUE DE LA TRANSCRIPTASE INVERSE	• Sensations d'ébriété, vertiges, cauchemars, hallucinations • Hypercholestérolémie • Troubles du comportement et de l'humeur • Eruption cutanée parfois sévère (rash).	Saquinavir, astémizol, cisapride, midazolam, terféladine, 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.
TELZIR® (APV/fosamprenavir) 1 comprimé, 2 fois/jour GSK - AMM du 12/07/04	INHIBITEUR DE LA PROTÉASE	• Nausées • Hypertriglycéridémie • Hypercholestérolémie • Hyperglycémie.		- Permet de remplacer les 8 gélules quotidiennes d'amprénavir. - À prendre au cours du repas. - Doit être associé à une gélule de ritonavir, à chaque prise.
TRIZIVIR® (RETROVIR®+EPVIR®+ZIAGEN®) 1 comprimé, 2 fois/jour GSK - AMM du 28/12/00	INHIBITEUR NUCLÉOSIDIQUE DE LA TRANSCRIPTASE INVERSE	• Allergie grave: hypersensibilité à l'abacavir (voir Ziagen®) pouvant entraîner l'arrêt du traitement • Effets indésirables de zidovudine (voir Rétrovir®), de lamivudine (voir Epivir®) et d'abacavir (voir Ziagen®).	Stavudine, alcool, emtricitabine, ribavirine, zalcitabine, ne pas débiter le traitement en même temps que névirapine (voir 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.
TRUVADA® (EMTRIVA® + VIREAD®) 1 comprimé/jour Gilead - AMM du 21/02/05	NUCLÉOSIDE ET NUCLÉOTIDE	• Troubles digestifs (vomissements, nausées, diarrhées, flatulences) • Fatigue • Diminution du phosphate sanguin • Maux de tête, vertiges • Insuffisance rénale • Risque d'acidose lactique • Possibilité d'éruption cutanée • Coloration de la paume des mains.	didanosine, antibiotiques de la famille des aminosides, foscarnet sodique, amphotéricine B, vancomycine, iséthionate de pentamidine, ganciclovir.	- 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.
VIDEX® (ddI/didanosine) 1 gélule/jour BMS - AMM du 05/05/92	INHIBITEUR NUCLÉOSIDIQUE DE LA TRANSCRIPTASE INVERSE	• Troubles digestifs • Troubles hépatiques et risques de pancréatite aiguë en association avec Zérit® (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, 2h avant ou après le repas. - Risque de pancréatite, surtout en cas de consommation d'alcool.
VIRACEPT® (NFV/nelfinavir) 3 comprimés, 3 fois/jour Roche - AMM du 22/01/98	INHIBITEUR DE LA PROTÉASE	• Diarrhées, parfois importantes • Lipodystrophie • Hyperglycémie • Hypertriglycéridémie • Hypercholestérolémie.	Rifampicine, astémizole, cisapride, dérivés de l'ergot de seigle, terféladine.	- À prendre absolument durant le repas. - En cas de diarrhées persistantes, demander l'avis de votre médecin.
VIRAMUNE® (NVP/nevirapine) 1 comprimé/jour sur 14 jours ; puis 2/jour Boehringer - AMM du 05/02/98	INHIBITEUR NON NUCLÉOSIDIQUE DE LA TRANSCRIPTASE INVERSE	• Risque d'allergie: fièvre, éruption cutanée sévère (rash) • Atteintes hépatiques graves.	Saquinavir, ketoconazole, éthynil-oestradiol, rifampicine, efavirenz, ne pas débiter le traitement en même temps que l'abacavir.	- Contre indiqué si 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.
VIREAD® (TDF/tenofovir) 1 comprimé/jour Gilead - AMM du 05/02/02	INHIBITEUR NUCLÉOTIDIQUE DE LA TRANSCRIPTASE INVERSE	• Troubles digestifs (vomissements, nausées, diarrhées, flatulences) • Diminution du phosphate sanguin • Insuffisance rénale.	zalcitabine, didanosine, antibiotiques de la famille des aminosides, foscarnet sodique, amphotéricine B, vancomycine, iséthionate de pentamidine, ganciclovir.	- 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.
ZERIT® (d4T/stavudine) 1 gélule, 2 fois/jour BMS - AMM du 08/05/96	INHIBITEUR NUCLÉOSIDIQUE DE LA TRANSCRIPTASE INVERSE	• 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® (ABC/abacavir) 1 comprimé, 2 fois/jour GSK - AMM du 08/07/99	INHIBITEUR NUCLÉOSIDIQUE DE LA TRANSCRIPTASE INVERSE	• Fatigue • Troubles digestifs • Risque d'allergie grave surtout les 1 ^{ers} mois ; toux, symptômes: rougeurs cutanées, nausées, démangeaisons, fièvre, vomissements, diarrhées, fatigue, courbatures, malaise général, maux de gorge, essoufflement • Risque d'acidose lactique devant être traité d'urgence (lire Combivir®).	Alcool (éthanol), ne pas débiter le traitement en même temps que névirapine.	- Non recommandé chez la femme enceinte, et si insuffisance hépatique. - En cas d'hypersensibilité : contacter le médecin ou les urgences avec l'avertissement fourni dans la boîte. - En cas d'arrêt du traitement, pour hypersensibilité, ne jamais reprendre l'abacavir ; risque mortel.

* Les 5 lignes sur fond coloré sont des combinaisons de traitements

Act Up c'est aussi

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

Les essais cliniques

La première brochure de la collection « information = pouvoir » concerne les essais cliniques pour les personnes atteintes par le VIH. Pour mieux comprendre le principe des essais, comment ils sont menés, ce que vous pouvez en attendre, les questions que vous devez vous poser avant d'y participer.

sida, un glossaire

La deuxième brochure est un glossaire ayant pour but de mieux comprendre les termes médicaux, d'interpréter son bilan sanguin, de participer plus activement au dialogue avec son médecin. On y trouve aussi un répertoire d'adresses et de nombreuses pages sur les hépatites dans le cadre des co-infections VIH / Hépatites.

Le guide des droits sociaux

La troisième brochure est un guide des droits sociaux qui permet une information claire et précise de tous les droits auxquels peuvent prétendre les personnes séropositives. Une liste plus complète des institutions, associations et administrations termine ce recueil. Pour obtenir une de ces brochures, écrivez à Act Up-Paris, BP 287, 75525 Paris cedex 11 (contre frais de port, 3 €).

pages des idées folles

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

Action

Action fait le point sur nos réflexions politiques, nos actions, leurs résultats. Ce journal est le fruit de l'activité des différentes commissions d'Act Up. (disponible par abonnement, 5 numéros par an 8 €, abonnement de soutien 18 €).

Protocoles

Protocoles présente une information sur les essais menés sur l'infection à VIH, mais aussi le domaine médical et thérapeutique. Il est réalisé par les membres de notre commission Traitements & Recherche. Disponible par abonnement (équivalent à la couverture des frais d'envoi) 5 numéros par an 8 €.

Les Réunions publiques d'informations

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

<http://www.actupparis.org>

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

Pour nous soutenir

NOM ET COORDONNÉES
DU DÉBITEUR

DÉSIGNATION DU COMPTE À DÉBITER

BANQUE	GUICHET	N° DE COMPTE	CLÉ

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

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

N° National d'émetteur
421 849

Je souhaite soutenir Act Up-Paris dans son combat quotidien 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 courrier un reçu fiscal (courant janvier de l'année suivante) me permettant de déduire 66% du montant de ce don de mes impôts.

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

ACT UP-PARIS
BP 287
75525 PARIS CEDEX 11

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.**