

Protocoles 59

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

Édito

Depuis plusieurs mois, les rumeurs circulent, viennent et repartent, inquiètent plus que n'informent. Si nous ne nous mobilisons pas, alors ce qui se passe aujourd'hui risque d'être les prémices d'une vraie privatisation des soins.

La loi HPST, votée le 19 mars 2009, commence à se faire sentir. Pierre angulaire de la loi HPST, les agences régionales de santé (ARS) seront mises en place dans les mois à venir, et auront pour mission de piloter au niveau régional le système de santé (hôpital, médecine de ville et secteur médico-social). Cette mise en place imminente provoque bien des remous, au sein des services hospitaliers, et pas seulement dans les départements de médecine infectieuse. De quoi tenir un vrai carnet de bal ; entre la valse des services VIH, chirurgie digestive et cancérologique, au sein de l'hôpital Pitié-Salpêtrière, le tango des services pédiatriques de Necker et St Vincent de Paul, ou les strip-tease des hôpitaux d'Avicennes et de St Joseph, qui se départissent de leurs files actives de personnes vivant avec le VIH. Le final revenant au projet de groupement hospitalier universitaire Sud (GHU) qui veut rassembler au sein de l'Hôtel Dieu, toute la prise en charge de la région Paris-Sud, en un grand centre de consultations ambulatoires.

A priori, nous ne sommes pas contre un regroupement des services, si cela peut améliorer la prise en charge, par une meilleure concertation des spécialistes qui nous suivent. Mais les projets dont nous avons eu connaissance ne semblent pas avoir les mêmes objectifs. En toile de fonds, la rentabilité ! Il s'agit pour l'hôpital d'accueillir des services qui ne coûtent rien, comme les consultations ambulatoires, ou qui rapportent, comme la chirurgie cardiaque, et dans le même temps de se séparer des services qui ne sont pas rentables, comme le VIH, ou qui sont coûteux comme les hospitalisations. Au-delà de ces aspects économiques, se profile la disparition d'un service public de santé. Et ce n'est pas nouveau, l'application de la T2A indique clairement l'orientation que se sont donnés les politiques de santé publiques depuis plusieurs années.

Les mouvements de restructuration qui agitent les services VIH partout en France, ne semblent pas être organisés et inquiètent par leur absence totale de clarté. Les malades, les médecins, les associations ne sont pas concertés, tout se joue « au-dessus » et dans une relative urgence. La mise en place des ARS avant la fin du premier trimestre 2010 pousserait-elle les Conseils d'Administration hospitaliers à faire le ménage avant la perte relative de leur liberté d'action ? Nous ne laisserons pas la qualité des soins et les acquis obtenus se faire balayer par des restrictions budgétaires. Le risque c'est aussi le démantèlement d'équipes médicales et paramédicales qui fonctionnent. Si le service VIH à Pitié-Salpêtrière doit être déplacé, les consultations du soir, mises en place par le Pr Kazatchkine, doivent être maintenues, or ce n'est pas le cas dans le projet actuel. De même, il est question de « déplacer » à l'Hôtel Dieu une file active de 5300 malades répartis entre Cochin, l'HEGP, St Vincent de Paul, Necker, Pasteur, St Joseph, alors qu'aujourd'hui seuls 220 personnes y sont suivies. Comment ce « Projet VIH ambulatoire Hôtel Dieu » peut-il se mettre en place dans des délais aussi courts que les quelques mois envisagés ?

Nous attendons une rencontre avec l'AP-HP, et les Corevih d'Ile-de France, afin d'obtenir des réponses à nos nombreuses questions, d'être entendus, et de défendre l'intérêt des personnes vivant avec le VIH. Nous encourageons l'ensemble des malades à se renseigner auprès de la direction de leur hôpital. Il est important de rappeler aux gestionnaires hospitaliers que derrière les chiffres, se trouvent des personnes, des malades, qui méritent d'être prises en considération. Restons mobilisés, restons informés.

Janvier 2010

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

Directrice de publication :
Safia Soltani

Rédactrice en chef :
Claire Vannier
publications@actupparis.org

Ont participé au numéro :

Catherine Kapusta-Palmer,
Maryvonne Molina, Sibylla Péron,
Gérald Sanchez, Gordon Tucker,
Claire Vannier.

Traduction : Vincent Duraud.

Icono : François 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

Essais	3
Agenda	6
Co-infection	7
Spermatozoïdes	15
Dossier Intestins	17
Publications	27
Qualité de vie	28
Tableau	26
Médias	28

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

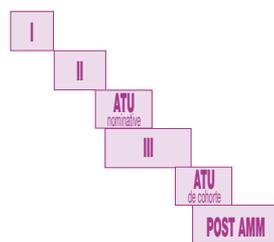
Un essai clinique est une expérience contrôlée au cours de laquelle les volontaires se soumettent à un traitement pour voir s'il produit un effet (efficacité) et s'il est sans danger (tolérance), c'est la phase I. Ensuite viennent les essais permettant d'étudier l'efficacité thérapeutique et les doses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

OPTIPRIM

ANRS 147 (RECHERCHE PUBLIQUE)

Essai clinique randomisé, comparatif, prospectif, ouvert, multicentrique, national, de phase III, évaluant chez des personnes en primo-infection VIH-1 l'impact sur les réservoirs d'une combinaison comprenant soit raltégravir, maraviroc, darunavir/r associée au Truvada® (emtricitabine / ténofovir), soit darunavir/r associé au Truvada® ;

Qui peut participer à cette étude ?

90 personnes en primo-infection du VIH-1 aiguë ou récente, primo-infection symptomatique ou avec plus de 500 CD4/mm³, l'inclusion se faisant dans les 10 semaines suivant la date du diagnostic de primo- infection VIH

Quel est l'objectif de l'étude ?

Il s'agit d'évaluer l'impact, sur de 24 mois, d'un traitement antirétroviral optimisé versus une trithérapie classique sur les réservoirs, mesuré par l'ADN-VIH dans les PBMC*, chez des patients traités en primo-infection à VIH-1 aiguë ou récente.

Sera également étudié : la comparaison des deux bras sur les niveaux d'ARN-VIH plasmatique et les niveaux d'ADN-VIH, l'évolution des CD4 et CD8, la progression de l'infection VIH, l'observance, etc.

Peripheral Blood Mononuclear Cell pour cellule mononucléaire du sang périphérique.

Comment se déroule l'étude ?

La durée de participation pour chacun est de 30 mois, les personnes seront réparties en deux bras :

Groupe 1 : raltégravir (Isentress®) : 1 comprimé de 400 mg deux fois par jour
+ maraviroc (Celsentri®) : 1 comprimé de 150 mg matin et soir
+ darunavir (Prezista®) : 2 comprimés de 400 mg une fois par jour au cours d'un repas
+ ritonavir gélules (Norvir®) : 1 gélule de 100 mg une fois par jour au cours d'un repas
+ ténofovir/emtricitabine (Truvada®) : 1 comprimé à 300/200 mg une fois par jour
Groupe 2 : darunavir (Prezista®) : 2 comprimés de 400 mg une fois par jour au cours d'un repas
+ ritonavir gélules (Norvir®) : une gélule de 100 mg une fois par jour au cours d'un repas
+ ténofovir/emtricitabine (Truvada®) : 1 comprimé à 300/200 mg une fois par jour
Au 24^e mois, les personnes en succès (charge virale inférieure à 50 copies/mL et plus de 500 CD4/mm³ ou supérieurs à 30%) arrêteront de traitement continuation pour les autres jusqu'au 30^e mois.
En cas de charge virale supérieure à 50 000 copies et de CD4 inférieur à 500, alors le traitement devra être repris

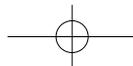
Qui contacter pour rentrer dans cette étude ?

Investigateur coordinateur : Dr Antoine Chéret, Hôpital Font-Pré, Toulon, 04 94 61 63 40

Permanence d'Act Up :
tous les jours de 9h à 13h
au 01 49 29 44 82

Notre avis

La mise sous traitement pendant une primo-infection incite à une vraie réflexion. On connaît les effets indésirables des antirétroviraux, qui peuvent légitimement inciter à refuser cette mise sous traitement précoce. Mais on sait aussi que la première phase de destruction de l'immunité a des conséquences importantes dans la suite de la gestion de l'infection. La tactique étudiée ici est de frapper tôt et fort, en espérant ainsi limiter les ravages du virus et pourquoi pas plus tard alléger le traitement. Prenez le temps de réfléchir, car la découverte d'une séropositivité est suffisamment bouleversante pour ne pas se précipiter. Discutez en avec votre médecin, contactez les associations.



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

LIVERAL

ANRS 148 + (RECHERCHE PUBLIQUE)

Étude de phase I/II, nationale, multicentrique, pilote, non comparative, de pharmacocinétique, de tolérance et d'efficacité du raltégravir associé à deux molécules nucléosi(ti)diques et l'enfuvirtide, avant et après transplantation hépatique chez des personnes vivant avec le VIH en insuffisance hépatique sévère.

Qui peut participer à cette étude ?

20 personnes vivant avec le VIH-1, co-infectées ou non VHC ou VHB, avec une charge virale VIH inférieure à 50 copies/mL depuis au moins 6 mois, en insuffisance hépatique sévère (score de Child-Pugh C), sans mutation de résistance pour le raltégravir et sensible à au moins deux antirétroviraux pleinement actifs : inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse (INTI)* ou enfuvirtide. La consommation d'alcool ou de drogues intraveineuse est un critère de non inclusion.

Abacavir, lamivudine, emtricitabine, ténofovir.

Quel est l'objectif de l'étude ?

Evaluer les paramètres pharmacocinétiques du raltégravir chez les personnes vivant avec le VIH-1 atteintes d'insuffisance hépatique sévère et chez celles dont l'insuffisance hépatique sévère a justifié une transplantation hépatique et vérifier l'absence d'interaction entre le raltégravir et les immunosuppresseurs utilisés en post-transplantation. Il s'agira d'évaluer également chez les personnes vivant avec le VIH, co-infectés ou non VHC ou VHB, le maintien de l'efficacité virologique VIH du raltégravir associé à 2 antirétroviraux en pré- et post-transplantation. Suivi post-transplantation sur une durée de 3 mois.

Comment se déroule l'étude ?

L'étude se déroule en deux périodes, pour chaque participant : 2 parties de chacune 3 mois correspondant pour la première à la période pré-transplantation et pour la deuxième à la période post-transplantation.

Les traitements seront composés du raltégravir 400 mg 2 fois/jour associé à 2 INTI (parmi abacavir, lamivudine, emtricitabine ou ténofovir) ou 1 INTI + enfuvirtide au choix de l'investigateur d'après l'histoire thérapeutique et les résultats des tests génotypiques et des immunosuppresseurs choisis selon la procédure du service: anticalcineurine (ciclosporine ou tacrolimus) + corticoïdes +/- acide mycophénolique L'étude se déroule dans 15 centres

Une indemnisation de 100 € est versé pour compenser les contraintes d'une hospitalisation.

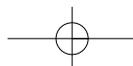
Permanence d'Act Up :
mardi, mercredi, jeudi, de 9h à 13h
au 01 49 29 44 82

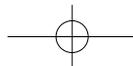
Qui contacter pour rentrer dans cette étude ?

Investigateur principal : Dr Elina Teicher, Hôpital Paul Brousse Villejuif, 01 45 59 64 51

Notre avis

Alors que l'absence de traitement pour traiter l'hépatite C est plus que jamais d'actualité, la greffe du foie reste pour certains une alternative pour surmonter une insuffisance hépatique sévère. Cet essai vise à approfondir les connaissances sur les interactions entre les antirétroviraux et les immunosuppresseurs. On sait que le raltégravir présente moins d'interaction au niveau hépatique avec certains traitements comme les INTI et sans doute les immunosuppresseurs, mais on sait aussi que compte tenu de sa voie de métabolisation les concentrations du raltégravir peuvent être modifiées en cas de problèmes hépatiques. La pharmacocinétique de ce nouvel antirétroviral va donc être affinée.





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

COVERTE

ANRS CO19+ (RECHERCHE PUBLIQUE)

Enquête de cohorte multicentrique de jeunes adultes infectés par le VIH par voie verticale ou pendant l'enfance, comportant un tronc commun et un volet physiopathologique pour lequel un groupe de sujets volontaires sains sera également inclus.

Qui peut participer à cette étude ?

400 personnes vivant avec le VIH et suivi dans un service de pédiatrie ou de médecine d'adultes, âgé de 18 à 25 ans au moment de l'inclusion ; diagnostic de VIH-1 et/ou VIH-2 documenté avant l'âge de 13 ans.

Un groupe de 75 volontaires sains sera également recruté, à condition d'être un membre consanguin ou adoptif de sa proche parentèle (frère, sœur, père ou mère) infecté par le VIH ; présentant une sérologie négative pour les infections VIH, VHB, VHC au bilan de pré-inclusion ; âgé de 18 à 25 ans au moment de l'inclusion ; sans diabète insulindépendant connu.

Quel est l'objectif de l'étude ?

Il s'agit d'étudier la transition vers l'âge adulte et le devenir à long terme des jeunes infectés pendant l'enfance, principalement par voie périnatale, par le VIH-1 ou -2, et notamment la transition vers l'âge adulte - et ses répercussions sur le statut immunovirologique et clinique - du point de vue de l'insertion scolaire et professionnelle, de l'entrée dans la sexualité et la vie reproductive, des conditions du passage d'un service pédiatrique vers un service de médecine d'adultes. Un volet physiopathologique est également prévu.

Comment se déroule l'étude ?

L'étude commune ne comporte qu'une visite d'inclusion et un suivi annuel. Cette visite annuelle permettra de remplir un questionnaire médical, un auto-questionnaire (habitudes de vie), d'avoir des examens biologiques de routine et un n prélèvement sanguin pour la biothèque.

Le volet physiopathologique concerne l'inclusion et un suivi à 3 ans constitué d'un auto-questionnaire alimentaire, des prélèvements biologiques pour explorations métaboliques et immunologiques, des examens d'imagerie (scanner et dexa) et des explorations cardiovasculaires : uniquement pour les personnes pouvant se rendre dans un service de cardiologie.

Qui contacter pour rentrer dans cette étude ?

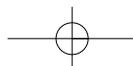
Investigatrice-Coordnatrice : Dr Josiane Warszawski INSERM U1018, Le Kremlin Bicêtre, 01 49 59 53 05

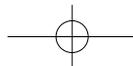
Permanence d'Act Up :
mardi, mercredi, jeudi, de 9h à 13h
au 01 49 29 44 82

Notre avis

Si en France le suivi des enfants nés de mères séropositives est bien connu, c'est grâce à la cohorte CO10 EPF*, mais au delà de 18 ans qu'advient-il de ces jeunes ? C'est le sujet de Coverte. On parle du vieillissement prématuré des séropositifs, mais les enfants sous traitement depuis leur naissance ou durant leur enfance, risquent d'être confrontés à des problèmes similaires et peut être plus tôt encore. En participant à cette étude, l'observation de l'évolution de certains facteurs (cardio-vasculaire, lipodystrophique, inflammatoires), permettra d'en savoir plus, données s'appuyant sur un groupe de volontaires non contaminés. Il ne s'agit pas seulement d'aspect médical, car une attention sera portée aux conséquences du départ du service pédiatrique « protégé » et de l'arrivée en service adulte plus anonyme et la confrontation avec des adultes malades.

Enquête Périnatale Française.





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.

Réunion Qualité de vie & VIH

La prochaine réunion organisée par Actions Traitements portera sur Voyages et VIH : bien voyager, mode d'emploi. Voyager est un droit pour tous, mais comment en profiter pleinement quand on est une personne séropositive ? Conversation autour de tout ce qu'il faut savoir (liste noire des destinations, vaccination, passeports, traitements...) quand on veut voyager en toute tranquillité. La rencontre se tiendra avec Christian Christner, bénévole à Actions Traitements, le 18 février à Actions Traitements 190 boulevard de Charonne dans le 20^e, de 19h00 à 21h00.

RÉPI Coordination des soins

La 78^e Réunion Publique d'Information se tiendra le mercredi 24 février de 19h à 22h et a pour intitulé : Malades, généralistes, spécialistes : problèmes de connexion-réseau ? Depuis 2006, le système de santé en France a été profondément modifié. Parmi les changements, tous les assurés sociaux doivent avoir déclaré un médecin traitant qui joue le rôle de pierre angulaire d'un système qui devrait permettre une réelle coordination des soins. Le suivi VIH ne s'arrête pas à la charge virale et aux CD4. Pour éviter et/ou retarder les complications, des examens réguliers sont nécessaires : gynécologie, répartition des graisses, ostéopénie, hépatologie, examens cardiaques, dépistage précoce de cancers, etc.

Quelle est la place du séropo face à la multiplication de ses interlocuteurs spécialistes ? Le choix du médecin traitant se pose souvent entre le spécialiste VIH et le médecin généraliste. Il faut ensuite s'assurer que les spécialistes communiquent entre eux. La marge de manœuvre des malades dans la coordination de ses soins est assez étroite, elle est pourtant essentielle, il est important de s'organiser pour devancer, et non suivre, ou subir. Certes la responsabilisation des malades est essentielle, mais elle ne peut être la réponse unique, c'est à l'hôpital d'organiser au mieux l'offre des soins. Les Réseaux Ville-Hôpital ont été créés en 1991 pour améliorer cette coordination, que sont-ils devenus et qu'apportent les COREVIH dans ce domaine ?

La coordination des soins doit avoir pour premier objectif, non pas des impératifs économiques, mais bien d'optimiser la prise en charge médicale des malades. Pour en parler et répondre à toutes ces questions, nous recevrons 3 intervenants qui nous présenteront le système de la coordination des soins et qui nous expliqueront en pratique comment ça se passe pour les médecins et concrètement pour le malade. Pour tout renseignement : traitements@actupparis.org / 01 49 29 44 82
Les comptes-rendus des Répis sont disponibles au format PDF sur notre site : www.actupparis.org/rubrique53.html

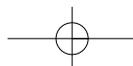
Calendrier

La commission Traitements & Recherche se réunit tous les 15 jours le mardi à 19h30. Vous pouvez nous rejoindre, le travail ne manque pas. Les prochaines réunions se tiendront les 2 et 16 février, 2, 16 et 30 mars, 13 et 27 avril. 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

La 79^e RéPI portera sur l'éradication et se tiendra le 31 mars au Centre Wallonie-Bruxelles, 46 rue Quincampoix, Paris IV^e.

Centre Wallonie Bruxelles
46 rue Quincampoix
Paris 4e
M° Châtelet, Les Halles
ou Rambuteau

Agenda





**co-infection
le prix
du silence**





Du diagnostic à la greffe

Co-infection

Le score Métavir, plus récent que le score de Knodell, est employé pour évaluer la gravité d'une hépatite. Il associe 2 valeurs : le premier repéré par la lettre A (Activité), est gradué de 0 à 3. Il traduit l'activité de l'hépatite l'intensité sa rapidité d'évolution. La seconde, repérée par la lettre F (Fibrose), caractérise l'étendue les lésions fibreuses déjà existantes sur le foie. Il est gradué de 0 à 4 (F0 : absence de fibrose à F4 d'une cirrhose).

La classification se présente ainsi :

- Activité (grade)
- AO = sans activité
- A1 = activité minimale
- A2 = activité modérée
- A3 = activité sévère.
- Fibrose (stade)
- F0 = sans fibrose
- F1 = fibrose portale sans septas
- F2 = fibrose portale et quelques septas
- F3 = fibrose septale pré-cirrhose
- F4 = cirrhose.

NASH : Non Alcoholic Steato Hepatitis pour Stéato-Hépatites Non Alcooliques, hépatite liée à l'obésité et à tous les excès de graisse dans le foie.

Protocoles n°59 - page 8
www.actupparis.org/article3894.html

Pour les personnes co-infectées par une hépatite et le VIH, les décès sont très majoritairement dus à des problèmes hépatiques. C'est ce qui ressort de l'études de mortalité du Dr Rosenthal et de l'Etude Mortalité 2000-2005 du Pr Salmon-Ceron.

Deux militants d'Act Up-Paris étaient présents à la conférence « Foie & VIH », les 19 et 20 novembre 2009 à Marseille. Une piqûre de rappel de ce que Cologne nous avait appris.

Suivi d'une cirrhose en cas de co-infection

A partir d'une pré-cirrhose (F3), il faut déjà commencer la surveillance du CHC par échographie, vu l'accélération de fibrose provoquée par de multiples facteurs hépatotoxiques chez les co-infectés.

Tous les 6 à 12 mois, la surveillance de la carcinogénèse chez un cirrhotique consiste en une série d'exams, dont la régularité est essentielle.

- Une échographie abdominale : il est impératif d'avoir recours à un échographiste expérimenté dans le dépistage précoce de petits carcinomes hépatocellulaires. Les dernières études montrent finalement que des échographies tous les six mois suffisent.
- Un dosage plasmatique des alpha foeto-protéines : c'est le suivi régulier de leur l'évolution qui est utile. Attention, un taux normal de ces glycoprotéines n'écarte pas à 100 % la survenue d'un CHC. Une progression régulière du taux d'alpha foeto-protéines au delà de 60 microgrammes peut évoquer la survenue d'un carcinome hépatocellulaire, alors que des résultats en yoyo semblent beaucoup plus difficiles à interpréter.

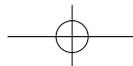
Pronostic du traitement d'une cirrhose VHC

Dans le cas du VHC, une réponse virologique prolongée, c'est-à-dire l'absence de charge virale 6 mois après l'arrêt du traitement, signifie un état de rémission que les médecins n'hésitent pas à qualifier de guérison. Rappelons qu'en cas de réponse virologique prolongée obtenue avant la survenue d'une cirrhose, les études sont unanimes et confirment qu'il n'y a plus de risque d'évolution vers les complications morbides du VHC, greffe ou Carcinome Hépatocellulaire (CHC).

En cas de réponse virologique prolongée après une cirrhose, ayant permis une régression de fibrose inférieure à F2*, il n'y a pas de risque de carcinome hépatocellulaire ou de greffe, même chez les personnes co-infectées.

Cependant, en cas de réponse virologique prolongée après une cirrhose, si le score de fibrose est supérieur ou égal à F2, alors un CHC peut quand même survenir. Ce risque non négligeable de survenue d'un CHC reste de 5 % à 12 ans. Suite à une cirrhose, et malgré une « guérison » de l'hépatite virale, il reste donc capital de continuer à faire un suivi par échographies de dépistage de CHC au moins tous les 6 mois.

On ne peut jamais être sûr qu'il n'y ait pas de reprise de fibrose due à d'autres facteurs que le VHC comme par exemple, l'hépatotoxicité des antirétroviraux, un syndrome métabolique pouvant provoquer une NASH*, etc.



Diagnostic de CHC

Pour le suivi d'une cirrhose, le score de Child Pugh tend à être remplacé par le score MELD*, qui est plus fiable pour suivre des fibroses rapides comme chez les co-infectés. Pour un diagnostic de carcinome hépatocellulaire, les biopsies sont remplacées aujourd'hui par 3 techniques récentes d'imageries médicales : l'angio scanner, l'IRM et l'échographie abdominale avec produit de contraste.

La taille des nodules détermine les différents types de prise en charge :

- inférieur à 1 cm, un suivi à 3 mois permettra d'aviser ;
- de 1 à 2 cm, deux examens différents d'imagerie sont nécessaires pour confirmer le diagnostic de carcinome hépatocellulaire ;
- supérieur à 2 cm, un seul examen d'imagerie permet de poser le diagnostic.

Traitement du CHC

Une approche empirique mais prometteuse, a été développée par les américains. Il s'agit du : « Down Staging ». Cette méthode consiste par exemple, en cas de nodules de plus de 10 cm, supérieurs aux critères d'admission en liste d'attente de greffe, à utiliser des méthodes de sauvetage afin de retrouver des critères thérapeutiques, c'est-à-dire des nodules inférieurs à 6 cm, qui permettront d'envisager ensuite une inscription en liste d'attente de greffe.

Un premier traitement par voie orale contre le CHC donne de bons résultats : le sorafénib (Nexavar®, c'est un inhibiteur de protéine kinase). Il s'agit d'un traitement « anti-angiogénique ». Il vise à détruire les petits vaisseaux permettant d'alimenter le nodule cancéreux, afin de lui « couper les vivres ». La durée de prise du sorafénib peut atteindre dix mois et offrirait enfin une approche moins contraignante que les chimio et radiothérapies.

Liste d'attente de greffe

Pour être inclus, en liste d'attente de transplantation hépatique qui est le traitement de référence d'un CHC, il existe une nouvelle méthodologie qui étend le champs des inclusions. Les critères sont les suivants :

- les critères de Milan (ancienne méthodologie) : définis par trois nodules maximum, totalisant au plus 6,5 cm,
- les critères de San Francisco (nouvelle méthodologie) : quelques soit le nombre de nodules du moment que le cumul de nodules totalise un maximum de 8 cm.

Ainsi en France, les recommandations de greffe pour les personnes co-infectées sont basées sur les critères de Milan, mais pourtant 30 % de ces greffes réalisées dans les centres pilotes pour les co-infectés, le sont sur des critères de San Francisco.

Greffe et co-infection

Aujourd'hui, la greffe reste le traitement de référence du carcinome hépatocellulaire chez les co-infectés. Les délais en liste d'attente atteignent régulièrement les dix mois, ce qui est particulièrement risqué avec cette indication ou les délais moyens de survie sont de 14 mois d'après une étude espagnole.

D'après les recommandations éthiques, les bénéfiques escomptés d'une greffe du foie, est d'offrir une survie de 5 ans minimum à au moins 50 % des candidats.

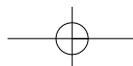
Mais les derniers résultats publiés de l'étude américaine multicentrique sur les co-infectés, sont très préoccupants pour l'avenir des greffes de ces personnes : à 3 ans, il n'y a que 59 % de survie dans cette étude. Il faut donc dès aujourd'hui prévoir de défendre âprement l'utilité de cette indication.

En effet, certains chercheurs n'hésitent pas à remettre en cause les greffes pour les alcooliques et les co-infectés. L'exclusion reste un argument pour ces « carabins » face à la pénurie de greffons. Le grand risque est d'assister prochainement, à des tirages au sort en liste d'attente.

Pronostic à 5 ans

Chez les co-infectés, un carcinome hépatocellulaire diagnostiqué et correctement pris en charge à un stade précoce (nodule inférieur à 1 cm) permet un taux de survie à cinq ans de 50 % sachant malgré tout que pour la moitié d'entre il y aura la survenue d'une récurrence de CHC. Aujourd'hui, nous pouvons conclure que les deux indications ayant les meilleurs pronostics de survie suite à un carcinome hépatocellulaire parmi les personnes vivant avec le VIH, sont les co-infectés VIH-VHB et celles séropositives et alcooliques !

MELD : Mayo End Liver Disease score issu de la Clinique Mayo qui définit l'état de la maladie hépatique terminale.





Des traitements c'est urgent

Co-infection

Mark Nelson, est directeur du service VIH, directeur adjoint de recherche sur le VIH, au Chelsea and Westminster Hospital à Londres, Royaume-Uni. Il a été un des principaux auteurs des recommandations pour le traitement et la gestion du VIH et co-infection par l'hépatite C, et membre et co-auteur des recommandations pour le traitement et la gestion du VIH et la co-infection par l'hépatite B publiées en 2003.

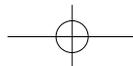
En novembre dernier, deux militantes d'Act Up étaient présentes à la dernière conférence européenne à Cologne ; une conférence sur la clinique sans grandes nouveautés. Pourtant lors de la dernière plénière, une intervention a renversé la situation.

Mark Nelson*, a dépeint un tableau de la co-infection qui aurait pu être fait au début de l'épidémie de sida, tant la situation actuelle pour les personnes co-infectées ressemble à celles des premiers séropositifs. Les traitements n'existent pas encore, la maladie avance, la recherche s'attarde. Sa présentation que nous avons décidé de traduire et de retranscrire intégralement ici, est celle d'un véritable activiste.

« Pourquoi nous avons besoin de nouveaux traitements pour l'hépatite C maintenant »

« J'ai été invité à venir vous présenter une controverse sur les traitements de l'hépatite C. Je ne vais pas faire cette controverse juste pour le plaisir, mais parce qu'il y a un vrai besoin. On entend sans cesse parler de nombre ; taux de CD4, charge virale, etc. Mais je vais vous dire un petit secret. Le virus du sida est un virus qui tue ! Nous devons nous rappeler que beaucoup des personnes qui sont mortes du sida nous ont aidé à fabriquer de nouveaux médicaments pour traiter cette infection et que cela soit fait de mieux en mieux. Les médicaments ne sont pas créés par la voie du saint esprit. Les nouveaux traitements viennent de gens qui prennent des risques et qui mettent leur vie en jeu pour que ces médicaments marchent. Aujourd'hui on a l'impression que l'on peut prendre ces traitements en toute sécurité et qu'il n'y a plus de danger, comme si la guerre contre le sida était terminée. Pourtant malgré le fait que ces médicaments fonctionnent, les gens continuent de mourir de cette maladie. Et l'un des plus grand contributeur de cette mort c'est la co-infection, et notamment la co-infection avec le virus de l'hépatite C.

Le VHC est vraiment un tueur invisible, quand les personnes commencent à se sentir malades, c'est déjà trop tard. Ils ne viennent pas avec des problèmes de peau ou d'autres problèmes bénins, mais quand ils viennent c'est avec un problème hépatique au stade terminal. Il a été clairement montré que le VHC et le VHB contribuent au risque de mort. Quand on regarde les études faites sur les co-infections VIH et VHC et/ou VHB, il y a un risque accru de mortalité, principalement du aux maladies non opportunistes. Mais ce n'est pas seulement l'hépatite qui cause cela. Si on regarde les facteurs de risques de mort augmenté, il n'y a pas seulement les maladies du foie, il y a les problèmes rénaux, les cancers non classant sida, et d'autres problèmes qui peuvent affecter les personnes co-infectées, telle que la consommation de drogues.



1

La première raison pour laquelle nous avons besoin de nouveaux médicaments contre l'hépatite C dans la population co-infectée, c'est que les gens meurent de co-infection ! On sait que c'est un grave problème, ce n'est pas un petit désagrément qu'on peut juste ignorer. Les taux d'infection à travers l'Europe varient de 20 à 50 % dans les différentes populations. Et selon où on se trouve sur le continent, détermine à quel point on prend ce problème au sérieux. L'Europe grandit et ses frontières ne sont pas étanches, il y a beaucoup de migrations d'Est en Ouest. Si on regarde l'incidence des taux de co-infection et celle des taux d'utilisation des drogues, on se rend compte qu'on peut l'utiliser comme un marqueur pour la co-infection. Les taux élevés d'utilisation de drogues dans la population séropositive au VIH venant de l'Est et migrant à l'Ouest rend ce problème déterminant pour nous tous.

Mais ce n'est pas seulement un problème de migration, il y a une épidémie d'hépatite C aigue dans nos régions. Pourtant quand cette épidémie a été décrite pour la première fois au Royaume-Uni, tout le monde l'a ignoré en disant que c'était un problème britannique et que ça ne les concernait pas. Évidemment, ça s'est propagé dans toute l'Europe. Maintenant on a des preuves d'épidémie d'hépatites C aiguës aux Pays-Bas, en Allemagne et en France. Et ce n'est pas qu'un problème européen, on en voit maintenant aux Etats-Unis et en Australie ; ces épidémies sont alimentées par des changements dans les comportements sexuels et l'utilisation de drogues. Nous savons que l'hépatite C a une plus grande transmission, qu'elle arrive dans la population homosexuelle, qu'elle est alimentée par les comportements sexuels, et les types de rapports sexuels, et par la capacité à avoir des rapports occasionnels. Elle peut aussi être due à un changement dans l'utilisation des drogues et le partage de leur mode d'administration. Parallèlement l'augmentation des IST mène à une augmentation de l'infection hépatique dans ces populations.

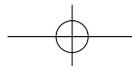
On ne prend pas ce problème au sérieux, on n'en fait pas assez pour limiter la casse, on n'en fait pas assez pour décider comment le traiter. On voit des taux élevés de clairance avec l'interféron dans la surveillance de l'infection à VIH des personnes mono-infectées par le VIH. Mais on ne sait pas traité le VHC. Est ce qu'on donne de la ribavirine ? Pendant 24 semaines ? Pendant 48 semaines ? Et je pense qu'il est dommage que l'institut qui est sensé organiser des essais cliniques important en Europe, a décidé de ne pas avancer avec l'essai 002 et ils ont fait à la place une étude pharmaceutique.

2

Il y a une prévalence accrue; de plus en plus de personnes porteuses de cette maladie. L'hépatite C est vraiment une maladie silencieuse les personnes ne savent pas qu'elles l'ont, il y a une véritable alerte à faire pour qu'il y ait plus de travail dans la communauté, pour qu'il y ait plus de dépistage, car souvent les personnes présentent un état terminal de la maladie quand elles viennent consulter. Si nous regardons les problèmes liés à la co-infection, on constate que les risques de cirrhose sont doublés dans la population co-infectée par rapport à la population mono-infectée par le VHC. Quant au risque de décompensation hépatique, il est au moins 6 fois plus élevé dans la population co-infectée. On pourrait se dire que l'étude présentée date, puisque qu'elle a été publiée en 2001 et que les choses ont changé mais ce n'est pas le cas.

Si on regarde les études effectuées depuis l'arrivée des antirétroviraux, on constate que le risque de développer une cirrhose est doublé dans la population co-infectée comparé à celle qui a une hépatite C seule. Il y a des personnes qui alarment et qui présentent des graphiques montrant que le taux de cirrhose est plus élevée dans la population infectée par le VIH. Et puis, il y en a d'autres qui disent « On a le temps ! Regardez après 25 ans seulement 25 % de la population a développé une cirrhose. » Pourtant chez certaines personnes on constate une progression très rapide de la maladie, comme c'est le cas aux États-Unis et en Europe, où les données montrent une progression rapide de la cirrhose. Une étude espagnole faite sur 3 ans montre que





dans ce laps de temps, 16 % des personnes ont progressé de deux niveaux dans la fibrose. Et quand se développe la cirrhose et que le foie décompense, qu'arrive-t-il à la population infectée par le VIH ? Leur survie est bien pire.

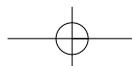
Le tableau ci-contre* montrent le pourcentage de survie parmi les personnes infectées par une hépatite C seule et co-infectée par le VIH.

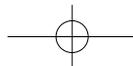
	1 an	2 ans	5 ans
VHC seul	74 %	61 %	44 %
Co-infecté VHC/VIH	54 %	40 %	25 %

Autre problème qui pèse lourd dans la prise en charge : on ne prend pas cette maladie au sérieux. Certaines recommandations préconisent, par exemple, que chaque personne vivant avec une hépatite B devrait passer une échographie du foie et un fibrotest pour chercher s'il y a un carcinome hépato cellulaire (CHC). On peut toujours débattre pour savoir quelles recommandations sont les meilleures, mais ce qui est clair c'est qu'elles ne sont pas suivies. Les données dont nous disposons montrent que seuls 25 % des médecins suivent les recommandations anglaises. Et au pire, ces médecins pensent que de toutes façons ça devrait aller car ils ont des amis chirurgiens qui régleront les problèmes s'il y en a. En 2002, une enquête allemande a été menée dans 87 centres, pour voir si les chirurgiens qui effectuent des transplantations seraient prêts à le faire sur des personnes vivant avec le VIH : 40 % des équipes ont dit non. Qu'en est-il aujourd'hui ?

Et quand bien même, il serait possible pour les chirurgiens d'effectuer des transplantations, est-ce que les patients le pourraient alors ? La réponse est encore négative. Après un an, les taux de survie des personnes vivant avec le VIH, sont très similaires aux séronégatifs. Mais à 3 ans et 5 ans, ces taux de survie sont beaucoup moins bons dans la population séropositive au VIH. Et ce n'est pas seulement une question de survie pour le patient, il s'agit également de la durée de vie du greffon. Seules 37 % des personnes vivant avec le VIH ayant reçu un greffon survivent après 5 ans. La « bonne nouvelle » c'est que, alors qu'on se demande depuis un moment si l'hépatite aggrave le VIH, une analyse récente montre que ce n'est pas le cas, mais que c'est le VIH qui contribue à rendre le VHC plus agressif.

3
Dans la population co-infectée la progression de la maladie est beaucoup plus rapide. Durant cette conférence on a beaucoup parlé du vieillissement des personnes vivant avec le VIH, mais beaucoup des choses évoquées dans la problématique du vieillissement sont aggravées par la co-infection. On est devenu obsédé par les os ; avant c'était le cœur, maintenant c'est les os. Dans une analyse récente, on a montré que chez les femmes, la perte minérale est plus importante chez les femmes co-infectées que chez les mono-infectées. Concernant l'obsession des maladies cardiovasculaires, la question est de savoir si l'hépatite C est un facteur aggravant. La réponse est probablement oui. Des données publiées il y a quelques années montrent un risque accru d'infarctus du myocarde, mais ce qui est plus impressionnant ce sont les risques de maladies cardiovasculaires dans le groupe des co-infectés. Il peut y avoir d'autres facteurs comme l'insulino-résistance associée à l'hépatite C, et ce qu'on voit dans cette même étude, c'est que l'hépatite C contribue à l'incidence du diabète. De plus, les problèmes rénaux peuvent être pires chez les co-infectés, cela se voit par la protéinurie et l'insuffisance rénale chronique qui a une plus grande prévalence dans cette population. On peut aussi parler de nombreux autres problèmes considérés habituellement comme liés au VIH, telles que les lipodystrophies. Quelques études ont montré que les personnes porteuses du VHC ont plus de risque de développer une lipodystrophie. D'autres études montrent que les risques de lymphomes sont également plus élevés dans la population co-infectée.





4

Les co-morbidités liées au VIH peuvent être aggravées par la co-infection.

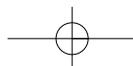
Qu'en est-il des traitements ? Nous avons beaucoup de médicaments pour traiter le VIH, et les personnes co-infectées les prennent aussi, mais cela fait des années qu'on sait que les toxicités sont pires pour les co-infectés. Ces données montrent clairement que les risques d'hépatotoxicités sont plus élevés chez les personnes affectées par le VHC et ces données montrent que par classe de médicaments (INTI, INNTI, IP IP boosté et associations) les individus infectés par le VHC sont exposés à des niveaux plus élevés de toxicités. Si on regarde les médicaments les plus récents, ils nous offrent des avantages en termes d'hépatotoxicités comme le raltégravir et le maraviroc. Ces médicaments semblent moins toxiques pour le foie. Et il faut réfléchir à leur utilisation par des personnes co-infectées.

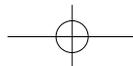
5

Les antirétroviraux augmentent beaucoup les toxicités. Tout le monde sait que le traitement de la co-infection est possible avec le peg-interféron et la ribavirine. Le problème c'est que ça ne marche pas aussi bien. Peu importe que ce soit le génotype 1 ou 3. On voit dans les essais que les traitements marchent pour certains, mais dans tous les cas, ils marchent moins bien dans la population co-infectée VIH/VHC que dans la population mono-infectée. C'est évidemment un gros problème. La majorité des personnes infectées par ces deux virus en Europe a précisément le génotype pour lesquels les traitements marchent moins bien, c'est-à-dire le génotype 1. Pourquoi est-ce le cas ? Il peut y avoir beaucoup de raisons ; le stade de fibrose est plus avancé, les taux de stéatose sont plus élevés, les caractéristiques virologiques du VHC sont défavorables, les effets secondaires induisent plus d'abandon, la compliance n'est pas bonne, la clairance initiale de l'ARN VHC est plus faible, les taux de rechute sont plus élevés. Mais alors peut-on donner du peg-interféron pour les faire attendre ? Peut-on leur donner sur le long terme de l'interféron ? La réponse est non, cela ne fonctionne pas du tout. Dans l'essai ACTG-5178 des personnes pour lesquelles le traitement pour l'hépatite C n'avait pas marché, ont été randomisées en deux groupes : prise de peg-interféron sur le long terme comparé à un placebo. Résultats : les effets de l'interféron pégylé étaient nuls.

6

Les traitements actuels sont sub-optimaux. Mais la bonne nouvelle c'est qu'il y a beaucoup de nouveaux médicaments en essai pour traiter l'hépatite C : 35 en phase I, 33 en phase II, 6 en phase III, ce qui donne un total de 74 molécules. Pourtant ce qu'on voit actuellement c'est qu'il n'y a aucun essai mené en ce moment dans la population co-infectée en Europe. Et pourquoi ? Il y a plusieurs excuses possibles : problèmes d'interactions des traitements pour les deux maladies, nouvelles toxicités, effets inconnus sur le VIH si on traite le VHC, ou question d'argent ! On sait que toutes ces études coûtent cher, or les compagnies pharmaceutiques veulent faire de l'argent, c'est leur boulot et on doit le savoir, mais du coup il faut réfléchir aux conséquences sur la population. Pourtant il n'y a pas besoin de faire tant que ça, nous n'avons pas besoin de trop nombreuses études sur l'interaction entre les médicaments. Nous avons vraiment besoin de deux : lopinavir et raltégravir. Il faut utiliser notre bon sens, il y a très peu de risques d'interactions entre les médicaments pour traiter l'hépatite C et ces deux antirétroviraux, ils sont presque nuls. Mais si nous sommes prêts à faire ces études, nous devons être conscients que ce n'est pas dans une optique de rentabilité. Il faut d'abord penser aux patients, les laisser décider avec ces informations, ils seraient certainement prêts à participer à des études pour eux-mêmes et pour les autres malades.





Chronique d'une mort inconcevable

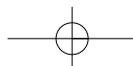
Je vous ai donné plusieurs raisons pour lesquelles nous avons besoin de nouveaux traitements et c'est très simple. Mais la réponse concerne vraiment les individus.

Voici l'un de mes patients, il s'appelle Paolo, il est co-infecté, il a une charge virale indétectable, environ 500 CD4 et a déjà participé à des essais cliniques. C'est une photo de lui il y a 4 ans. Et je lui disais alors « *ne t'inquiètes pas de ton hépatite C, il y a beaucoup de nouveaux traitements à l'étude, ils sont prometteurs, ils vont arriver* ». Deux ans plus tard, il n'avait pas intégré un nouvel essai, et ne paraissait pas aussi bien, « *ne t'inquiètes pas Paolo, tu vas pas tarder à entrer dans un essai pour ton hépatite C, il y a beaucoup de nouveaux traitements à l'étude, ils sont prometteurs, ils devraient bientôt arriver* ».

Le voici il y a deux mois, voici les effets dûs au fait de ne pas avoir de nouveaux traitements de l'hépatite C.

Et je veux que vous voyiez tous cela, cet homme savait que j'avais cette présentation à faire aujourd'hui et il était d'accord pour que je présente cette photo prise une demie-heure avant sa mort. Il est mort de son hépatite C et chacun de nous dans cette audience est à blâmer. Les médecins pour ne rien faire et accepter ce que les firmes pharmaceutiques nous disent « *Nous ne vous donnerons pas de médicaments avant d'avoir fini les études pour les mono-infectés* ». Les firmes pharmaceutiques ont contribué à la mort de cet homme. Les malades sont là et se proposent pour essayer de nouveaux traitements afin de répondre aux questions, mais vous ne les laissez pas faire. Pensez à la façon dont les compagnies pharmaceutiques prennent si peu en compte cette maladie.

Ne prenons pas les choses à la légère. Nous avons besoin que les associations de malades plaident et se mobilisent là-dessus. Les raisons pour lesquelles nous avons autant de traitements et nous les avons eu aussi vite pour traiter le VIH, c'est grâce au boulot que vous avez fait. Nous devons travailler et oeuvrer ensemble pour obtenir ces nouveaux traitements. A ce titre, chacune des personnes présentes ici a contribué à la mort de cet homme. Nous devons tous y réfléchir et voir comment arrêter toutes ces morts dans le futur. »





Sus aux spermatozoïdes

Bien que les spermatozoïdes ne soient pas véritablement infectés par le VIH, ils jouent néanmoins un rôle dans la propagation du VIH dans notre organisme. Ce sont les résultats de recherches publiées récemment.

C'est du moins ce que suggèrent les travaux réalisés hors de l'organisme par des chercheurs argentins et français*. Les spermatozoïdes seraient des vecteurs présentant le VIH aux cellules cibles, dont les cellules dendritiques, et des modulateurs de la fonction immunitaire de ces dernières.

Quelques rappels

Les auteurs de l'article en profitent pour rappeler un certain nombre de faits. Tout d'abord, la plupart des contaminations par le VIH ont lieu par voie sexuelle lors de rapports vaginaux ou anaux et le sperme est le vecteur principal du virus. Le virus doit ensuite franchir la barrière cellulaire qui protège notre organisme aux sites d'infection, en l'occurrence ce que l'on nomme une muqueuse au niveau vaginal et anal. Il pourra alors interagir dans notre corps avec les lymphocytes T exprimant l'antigène de surface CD4 – les cibles les plus connues du virus – mais aussi avec d'autres types cellulaires comme les macrophages* et les cellules dendritiques*.

Comment le virus peut-il franchir cette barrière muqueuse (la muqueuse), censée nous protéger, et contaminer les cellules cibles ? Les auteurs invoquent deux mécanismes distincts, l'un n'excluant pas l'autre. Dans le premier mécanisme possible, le virus traverse la muqueuse, soit sous forme de particule virale (un virion), soit associé à une cellule. Il existe un mécanisme spécifique appelé transcytose qui permet le passage d'éléments au travers d'une couche de cellules formant une barrière, sans altérer celle-ci, et le VIH pourrait utiliser cet effet. Une explication plus probable est un passage facilité par des micro-ruptures de la barrière cellulaire. En effet, 60% des femmes présentent des micro-abrasions au niveau de la surface du vagin après un rapport sexuel. Ces microtraumatismes au niveau anal sont encore plus probables, du fait de la fragilité de la barrière muqueuse à cet endroit. Le second mécanisme implique directement une des cellules cibles du VIH, la cellule dendritique. Celle-ci émet des prolongements qui peuvent s'insérer entre les cellules constituant la barrière muqueuse. Ainsi un contact direct entre une cellule susceptible d'être infectée et le sperme est possible par l'intermédiaire de ces prolongements, sans atteinte de la barrière muqueuse.

Les auteurs rappellent aussi que le sperme contient trois sources majeures de virus : des cellules leucocytaires* infectées, des virions libres et des virions associés aux spermatozoïdes. Contrairement à ce que l'on pourrait penser, la contribution de chacune de ces sources à la contamination est imparfaitement

Article publié le 23 novembre 2009 dans le Journal of Experimental Medicine par Ana Ceballos, Jorge Geffner et collègues.

Marcophages : cellules dérivant des monocytes sanguins ayant la capacité d'absorber et de digérer des corps étrangers à l'organisme.

Cellules dendritiques : cellules ramifiées, dérivant aussi des monocytes, rencontrées surtout au niveau des muqueuses et impliquées dans la présentation des antigènes aux lymphocytes.

Les leucocytes correspondent aux globules blancs, dont les lymphocytes.

Protocoles n°59- page 15
www.actupparis.org/article3896.html

sperme

connue, faute d'études spécifiques. En particulier, les auteurs soulignent que l'implication des spermatozoïdes fait l'objet de débat, d'où leur étude spécifique du rôle joué par ceux-ci dans la transmission du VIH.

Quoi de neuf

Dans leur article, les auteurs rapportent que les spermatozoïdes sont capables de capturer le VIH à leur surface – et ils détaillent la nature du mécanisme moléculaire mis en jeu, à savoir l'interaction avec ce que l'on appelle du sulfate d'héparane, un enchaînement particulier de sucres que l'on retrouve présent à la surface de la cellule et déjà connu pour interagir avec la glycoprotéine gp120 du VIH. Après capture du VIH à leur surface, les spermatozoïdes peuvent alors transmettre celui-ci aux cellules cibles (cellules dendritiques, mais aussi macrophages et lymphocytes T). Lors d'expériences de confrontations de cellules dendritiques avec le VIH en présence ou non de spermatozoïdes, les chercheurs ont pu montrer que la présence des spermatozoïdes augmente de façon conséquente l'infection des cellules dendritiques par le VIH et que le contact effectif entre les deux types cellulaires est nécessaire.

Ce contact entraîne aussi la maturation de la cellule dendritique – qu'il y ait ou non du VIH présent d'ailleurs. Cela suggère aux auteurs que cette interaction pourrait aussi contribuer à rendre les cellules dendritiques plus tolérantes dans leur fonction de surveillance immunitaire. Ainsi, les spermatozoïdes pourraient non seulement jouer le rôle de vecteur du VIH vers la cellule dendritique, mais aussi influencer la réponse immunitaire contre le VIH en modulant directement la fonction des cellules dendritiques.

Pour finir, les chercheurs montrent qu'un environnement légèrement acide – comme celui résultant de la confrontation du sperme (plutôt neutre) avec les sécrétions vaginales (très acides) – renforce ce mécanisme de transmission (attachement aux spermatozoïdes et infection de la cellule dendritique).

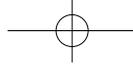
En conclusion

Ces travaux indiquent que les spermatozoïdes peuvent jouer le rôle de transporteurs du virus pour le présenter à d'autres cellules susceptibles d'être infectées. Dans la mesure où ces travaux ont été menés hors de l'organisme, on peut s'interroger sur la réalité ou la part relative de ce processus dans notre corps lors d'une contamination. Tout n'est pas encore connu. Ce que l'on peut dire, c'est que ce mécanisme pourrait contribuer à faciliter la contamination, mais les autres voies indiquées en début d'article sont certainement impliquées. En effet, des hommes ayant subi une vasectomie* et infectés par le VIH sont toujours capables de transmettre le VIH par le sperme.

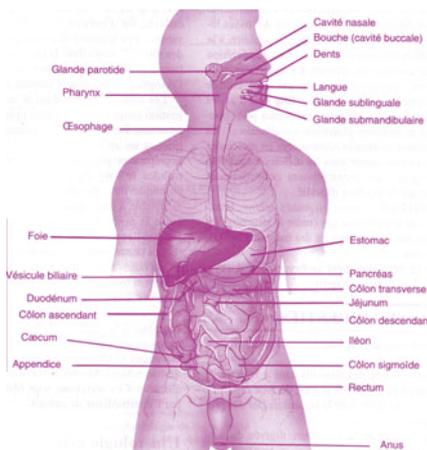
Opération de stérilisation masculine consistant à couper les canaux – dits déférents – qui permettent aux spermatozoïdes produits dans les testicules d'accéder à l'urètre pour sortir de l'organisme.



Oh my gut !



Notre corps est constitué d'environ 10^{14} cellules humaines, soit un nombre qui s'écrit avec un 1 suivi de 14 zéros.



Microbes : amis ou ennemis ?

Notre corps cohabite avec de nombreux micro-organismes, mais tous ces microbes ne sont pas pour autant les bienvenus. D'un côté, ils sont associés à des pathologies plus ou moins invalidantes, mais de l'autre, ils s'avèrent indispensables pour l'équilibre de notre corps, notamment du tube digestif et plus particulièrement au niveau intestinal qui est le siège d'un assaut spécifique lors de l'infection par le VIH.

Microbes en tout genre

Sous le terme de microbes, on regroupe plusieurs types d'organismes vivants de petite taille que l'on ne peut pas voir à l'œil nu. On les appelle aussi des micro-organismes. Ils comprennent de multiples types et parmi les plus connus, il y a les bactéries. Cependant, la liste des différents types de micro-organismes est longue et comprend des êtres constitués de plusieurs cellules ou bien d'une seule, comme pour les bactéries, et aussi bien des plantes que des animaux. Afin de ne pas alourdir notre propos, nous ne les listerons pas tous, ni ne les définirons, mais notons que champignons, levures, plancton et amibes, par exemple, sont des micro-organismes. Les virus n'étant pas considérés comme des êtres vivants ne sont pas comptés au titre des micro-organismes.

Un foisonnement de microbes

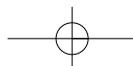
Les microbes existent depuis bien plus longtemps que nous et sont capables de s'adapter aux environnements les plus diversifiées, voire les plus hostiles. Ceux qui nous intéressent sont ceux qui vivent avec nous, puisque chaque être humain en contient un nombre environ dix fois supérieur à celui de nos propres cellules*.

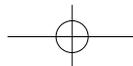
De nombreux microbes vivent à la surface de notre corps, mais aussi à l'intérieur dans notre tube digestif où ils constituent ce que l'on appelle la flore intestinale. La plupart des microbes sont retrouvés vers l'extrémité finale du tube digestif où leur rôle est crucial. Pour donner un ordre de grandeur, notre tube digestif comporte entre 10^{13} et 10^{14} microbes, ce qui fait un kilogramme, voire plus, de masse biologique d'origine extérieure.

Acquise à la naissance, la flore intestinale évolue rapidement lors de la première année - il y a aussi des différences de composition selon le type d'allaitement, au sein ou artificiel. Chez l'adulte, la flore comporte plusieurs centaines d'espèces différentes de micro-organismes en équilibre entre elles. Elle est relativement stable, quoique des perturbations puissent se produire en fonction des changements alimentaires, de l'apparition de maladies et de la prise d'antibiotiques.

Répartition des microbes dans le tube digestif

Le tube digestif humain se compose de la bouche, l'estomac, le petit intestin ou intestin grêle constitué du duodénum, du jéjunum et de l'iléon, et du gros intestin comprenant le caecum, le côlon et le rectum, puis l'anus*. Dans l'estomac et l'intestin grêle, on retrouve très peu de flore microbienne. La forte acidité de l'estomac réduit celle-ci au minimum, puis les quantités croissent plus on descend dans l'intestin grêle - une distance de 5 mètres minimum. Ce n'est que dans le gros intestin que la flore explose, notamment les bactéries, à cause du ralentissement du transit intestinal à ce niveau.





Une cohabitation en général réussie

Même s'il est d'usage d'associer le terme de microbe à la maladie, cela ne veut pas dire pour autant que cette cohabitation va être mauvaise pour nous. Ainsi, par exemple, 1 % seulement des variétés de bactéries sont considérées comme capables d'induire une maladie dans notre organisme. Les bactéries ne sont pas les seuls micro-organismes à investir notre corps et les champignons, par exemple, peuvent parfois nous donner aussi du fil à retordre.

Globalement, l'équilibre atteint entre nos cellules humaines et ces micro-envahisseurs est à l'avantage des deux parties. Pour les microbes, leur survie et multiplication sont assurées grâce aux nombreux éléments nutritifs que nous leur fournissons, et nous leur assurons une dissémination nécessaire. De notre côté, cela nous permet de survivre, notamment en diversifiant notre alimentation. En effet, sans la flore intestinale capable de transformer les molécules de certains aliments, nous n'arriverions pas à les absorber, ni à les transformer en source énergétique.

Le bénéfice ne s'arrête pas là. Les microbes intestinaux jouent un rôle dans la digestion et le stockage des acides gras, et dans diverses fonctions de nos cellules, notamment dans la multiplication cellulaire et la spécialisation. Ils assurent aussi, paradoxalement, notre protection vis-à-vis des agents pathogènes.

Une protection contre les agents pathogènes

Les bactéries résidant dans la flore comme les *Bifidobacterium* et *Lactobacillus* protègent contre les infections opportunistes et jouent ainsi le rôle de barrière microbienne contre les microbes pathogènes. Les cellules bordant l'intestin et en contact avec la flore microbienne constituent, elles, une barrière physique protégeant le tissu ainsi délimité. Le terme savant pour désigner ces cellules qui bordent un tissu est épithélium.

L'épithélium est constitué de cellules spécialisées, proches les unes des autres, ce qui permet effectivement d'établir une barrière efficace entre deux compartiments. La structure d'un épithélium diffère d'un tissu à un autre. Celle de l'intestin se présente sous la forme de repliements multiples, encore appelés villosités. Certaines des cellules de cette barrière*, sécrètent un mucus qui recouvre la barrière et limite ainsi les contacts avec les agents microbiens. On y trouve aussi des cellules dites de Paneth qui produisent des agents anti-microbiens. Au-delà de cette barrière, côté tissulaire, d'autres types cellulaires variés résident, dont des cellules participant aux défenses immunitaires (voir chapitre suivant).

C'est par le contact direct entre micro-organismes et cellules de l'épithélium intestinal*, que de nombreuses réactions moléculaires sont mises en jeu pour orchestrer la protection des tissus digestifs. Ces mécanismes sont en partie décryptés : production de bactéricides, production de signaux pro-inflammatoires précisément dosés pour éviter que la machine s'emballe, et production d'anticorps via les lymphocytes* de type B, principalement des immunoglobulines de type A (IgA). Ce sous-type d'immunoglobulines est produit au niveau des muqueuses où elles vont se lier aux microbes, en les agglutinant, pour empêcher leur entrée dans le tissu. Elles peuvent aussi reconnaître des virus et empêcher leur passage au travers des cellules de la barrière digestive. La participation des lymphocytes T à la mise en place et au maintien de l'équilibre entre microbes et hôte commence à être élucidée.

A retenir

Grâce à des mécanismes moléculaires complexes partiellement élucidés, un équilibre s'établit entre les micro-organismes de la flore intestinale et les tissus adjacents au bénéfice des deux parties. Au-delà de l'aide métabolique apportée par les micro-organismes pour faciliter la digestion et l'assimilation de notre nourriture variée, les microbes participent aussi, paradoxalement, à lutter contre l'invasion de notre organisme par d'autres micro-organismes à caractère pathogène.

Appelées cellules caliciformes (goblet cells en anglais)

mais aussi de facteurs diffusibles pouvant atteindre les cellules au-delà de la barrière épithéliale

Types de globules blancs spécialisés dans la défense immunitaire de l'organisme existant sous deux formes : les T responsables de l'immunité cellulaire (réponse des cellules aux antigènes, des fragments de corps étrangers à notre organisme) et les B producteurs d'anticorps et donc associés à l'immunité dite humorale.

Tube digestif et système immunitaire

intestins

Il s'agit ici des récepteurs appelés TLR (pour toll-like receptors en anglais).

Il s'agit là des récepteurs baptisés NOD (nucleotide oligomerization domain).

Il s'agit de deux types de cellules dérivées des monocytes sanguins : les cellules dendritiques sont impliquées dans la présentation aux lymphocytes de fragments de corps étrangers à l'organisme - des antigènes - et les macrophages ont la capacité d'absorber et de digérer ces corps étrangers.

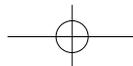
Les microbes digestifs, en particulier les bactéries, participent à la défense immunitaire de l'organisme. Mais quelles sont les spécificités du tube digestif en rapport avec l'immunité ? Cette partie du dossier décrit les cellules immunitaires qui y résident et comment la flore intestinale influe sur leurs spécificités.

On commence à mieux comprendre l'influence des micro-organismes de la flore intestinale, et de certaines espèces de bactéries, sur le développement et l'équilibre de notre système immunitaire au niveau intestinal. Il existe deux grands types de défense immunitaire : innée et adaptative. C'est le système immunitaire dit inné qui est initialement activé par les bactéries de la flore intestinale.

Reconnaissance immune innée intestinale

Le système immunitaire inné est rapide (il réagit en quelques heures) et repose sur la reconnaissance de structures générales présentes à la surface des microbes par des récepteurs cellulaires spécialisés*. Il existe aussi un système inné qui permet de reconnaître des composants microbiens qui ont réussi à pénétrer dans notre organisme*. Ces reconnaissances entraînent la production, par la cellule porteuse de ces récepteurs, de diverses molécules à visée pro-inflammatoire. Les cellules capables de conduire l'immunité innée sont celles de l'épithélium intestinal, mais aussi des cellules dendritiques et des macrophages présents localement*. Les récepteurs participant à l'immunité innée permettent une défense rapide contre les microbes présents dans le tube digestif. Pourtant, à terme, le contact permanent avec la flore influence les cellules assurant l'immunité innée et les rend plus tolérantes, en partie par une expression réduite de ces récepteurs. L'inflammation normalement attendue sera donc réduite pour atteindre un équilibre avec la flore intestinale.

Parce que la reconnaissance des structures générales microbiennes est non spécifique, le système immunitaire inné est plus 'grossier' que le système adaptatif qui repose sur une reconnaissance fine d'antigènes très spécifiques de chaque corps étranger. La réponse immune dite adaptative se met en place plus lentement et est orchestrée par tout un ensemble de cellules immunitaires spécialisées - ces mécanismes ne sont pas spécifiques du tube digestif, mais la sollicitation permanente de ces cellules par les microbes conduit à un équilibre entraînant la tolérance des microbes au sein du tube digestif, tout particulièrement dans l'intestin, siège du plus grand nombre de microbes. Pour cela, un véritable tissu spécialisé s'y est développé.



Reconnaissance immune adaptative intestinale

Le tube digestif constitue une surface d'entrée importante pour des corps étrangers. Il est donc important qu'un système de défense efficace soit mis en place. Plusieurs types de cellules immunes y sont ainsi retrouvés, soit isolées, soit au sein de structures spécialisées. Le tissu intestinal est bordé d'un épithélium*, c'est-à-dire une couche de cellules dites épithéliales. On l'appelle encore muqueuse, une structure que l'on retrouve dans d'autres organes, dans les poumons ou les organes génitaux. Au-delà de cette couche épithéliale, le tissu est constitué d'une partie sous-muqueuse, appelée sagement la 'lamina propria'. Celle-ci assure le soutien de l'épithélium et contient du matériel fibreux, principalement des collagènes, et divers types cellulaires.

Les lymphocytes sont présents à l'état isolé au niveau de l'épithélium et dans la lamina propria, mais ils sont aussi regroupés dans la sous-muqueuse dans des structures spécialisées appelées les plaques de Peyer. Ce sont des tissus lymphoïdes* organisés, au même titre que les ganglions lymphatiques ou les follicules lymphoïdes de la rate. Les tissus lymphoïdes qui assurent la formation et la maturation des lymphocytes sont le thymus et la moelle osseuse, appelés organes lymphoïdes centraux. Les organes lymphoïdes dits périphériques sont les ganglions, la rate et les structures spécialisées du type de celles rencontrées dans l'intestin (plaques de Peyer). Dans d'autres muqueuses, comme dans les poumons, des structures similaires existent.

A chaque site de l'intestin - épithélium, lamina propria et plaque de Peyer - les types et fonctions des lymphocytes diffèrent. Dans l'épithélium, il s'agit majoritairement de lymphocytes T CD8* et ils semblent exprimer un répertoire de reconnaissance d'antigènes étrangers relativement limité. Dans la lamina propria et à l'état isolé, il s'agit de populations mélangées : des lymphocytes T CD4 et des lymphocytes B. Les plaques de Peyer contiennent un cœur de lymphocytes B et un petit nombre de lymphocytes T CD4.

L'intestin est donc riche en lymphocytes T CD4 qui sont des cibles privilégiées du VIH. Ces lymphocytes T CD4 disparaissent du tube digestif très rapidement après la contamination par le VIH. Vu leur rôle crucial dans l'équilibre entre nos tissus intestinaux et la flore microbienne, ainsi que dans la lutte contre les agents étrangers à notre corps, cette perte n'est pas anodine.

A retenir

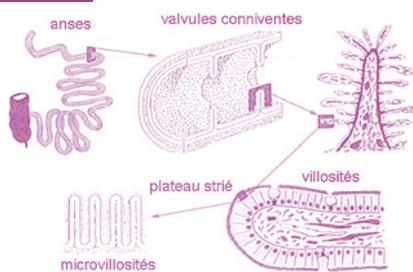
Les deux types d'immunité, innée et adaptative, participent à la reconnaissance des microbes intestinaux. Loin de les éliminer, elles contribuent à la mise en place d'un équilibre avec ces microbes, ceux-ci rendant les cellules immunitaires intestinales plus tolérantes. L'intestin est riche en lymphocytes, en particulier ceux du type T exprimant le marqueur CD4, le récepteur principal du VIH.

Le terme de tissu lymphoïde renvoie aux organes de notre corps contenant les lymphocytes et les autres cellules de l'immunité.

Type de lymphocyte ayant pour fonction d'éliminer les cellules 'malades' - infectées, tumorales, etc.

Quand le VIH s'en mêle

intestins



Le tissu situé sous la barrière intestinale muqueuse

Dès l'infection précoce par le VIH, le tube digestif est l'objet d'une attaque massive des lymphocytes T CD4 qui y résident. Cette attaque coïncide avec une altération de la fonction de barrière que joue l'intestin. Tout cela pourrait conduire à faciliter le passage de produits dérivés de la flore microbienne dans la circulation sanguine et expliquer l'état d'activation immune chronique qui caractérise l'infection par le VIH.

VIH et dysfonctionnement intestinal

S'il est bien un dérèglement qui nous est familier après l'infection par le VIH, c'est l'apparition de diarrhées. Ce n'est qu'une des manifestations cliniques qui atteignent le système digestif. Celles-ci incluent aussi des crampes abdominales, une inflammation gastro-intestinale prononcée, une augmentation de la perméabilité intestinale et des problèmes d'absorption de certains éléments. En absence de traitement antirétroviral, les infections opportunistes et l'apparition de tumeurs contribuent aussi à l'apparition de symptômes digestifs. La prise d'antirétroviraux permet de réduire ces symptômes, même si certains médicaments ont aussi pour effet d'en provoquer certains.

L'altération du tube digestif en cas d'infection par le VIH inclut : une atrophie partielle des structures spécifiques de l'épithélium digestif, les villosités* ; une augmentation de la partie constituant la base de ces villosités, par multiplication des cellules la constituant ; une atteinte locale de l'intégrité de la barrière épithéliale par un processus de mort cellulaire programmée appelée apoptose ; une diminution de la production de molécules anti-microbes, les défensines ; une diminution massive du nombre de lymphocytes T CD4 ; la présence très fréquente de lymphocytes T CD4 infectés relarguant des particules virales ; une translocation bactérienne ; et une perméabilité accrue.

Ces éléments contribuent à l'entéropathie associée à l'infection par le VIH et nous allons revenir tout particulièrement sur la translocation bactérienne et la perte des lymphocytes T CD4. Ces dérégulations s'accompagnent d'une activation du système immunitaire associé au tube digestif. Ainsi, de nombreux médiateurs de l'inflammation sont retrouvés dans la lamina propria*, en cas d'infection par le VIH. Il s'agit, en l'occurrence, de certaines interleukines et de l'interféron de type gamma. Il y a une association très nette entre la réplication locale du virus et le degré d'inflammation. Il s'en suit une infiltration pro-inflammatoire de différents types cellulaires spécialisés et des cellules lymphocytaires sont aussi retrouvées en très grand nombre. Cependant, parmi ces cellules, les lymphocytes T CD4 présentent la particularité d'être quasiment absentes. Dans la mesure où elles sont des cibles privilégiées du VIH, cette observation n'est pas si surprenante.

Les lymphocytes de l'intestin comme cibles privilégiées du VIH

L'activation de certains lymphocytes T CD4 dans l'intestin en fait des cibles privilégiées du VIH. C'est dans cet organe que la destruction de ce type de lymphocytes est la plus prononcée. La disparition y est beaucoup plus importante que dans le sang ou les autres organes lymphoïdes. L'analyse de nombreuses biopsies intestinales provenant de personnes infectées de façon chronique a conduit à l'observation d'une disparition massive des lymphocytes T CD4, qu'il s'agisse du gros ou du petit intestin. La cinétique de disparition dans ce tissu est beaucoup plus rapide que celle qui se produit au niveau sanguin. Cette destruction est constatée quelle que soit la porte d'entrée initiale du virus : lorsque celui-ci se réplique massivement dans l'organisme après infection, il trouve rapidement sa place dans les tissus digestifs via la circulation sanguine.

La majorité des cellules T exprimant le CD4 se trouvent dans la lamina propria. De plus, ces cellules y expriment d'emblée le corécepteur du VIH appelé CCR5. En cas d'infection par le VIH, elles deviennent donc des cibles privilégiées du virus. La recherche systématique du virus a montré que les cellules T CD4 de la lamina propria étaient infectées dix fois plus fréquemment que celles présentes dans la circulation sanguine. Jusqu'à 60 % des cellules T CD4 du tube digestif seraient ainsi infectées.

Y a-t-il néanmoins une réponse immunitaire anti-VIH qui se met en place au niveau du tube digestif ? Si elle existe, elle n'est visiblement pas suffisante pour empêcher la destruction massive des lymphocytes T CD4 chez la plupart d'entre nous. Deux réponses principales spécifiques existent pour attaquer le virus : une associée aux lymphocytes T CD8 et l'autre associée aux lymphocytes B qui produisent des anticorps contre l'intrus. La première réponse met du temps à se mettre en place et les dégâts sont déjà engagés chez les lymphocytes T CD4 de l'intestin, du fait de leur capacité à être infectés rapidement. Les lymphocytes T CD8 arrivent trop tard et en trop petit nombre pour être efficaces. Côté lymphocytes B, la production d'immunoglobulines de type IgA n'est pas suffisamment forte pour juguler l'infection à VIH. De plus, des travaux publiés cette année* indiquent que les structures des plaques de Peyer, riches en lymphocytes B, sont altérées très précocement pendant l'infection à VIH. Du coup, les lymphocytes B sont atteints indirectement dans ces plaques de Peyer, avec des répercussions aussi au niveau de la circulation.

Activation chronique du système immunitaire

L'intestin constitue un environnement riche en éléments étrangers à notre organisme. En conséquence, en cas d'atteinte de la barrière intestinale, de multiples fragments de microbes pourraient être présentés aux cellules immunitaires, dont des lymphocytes T CD4 dits mémoire. La rencontre de ces fragments avec les lymphocytes mémoire entraîne leur activation pour assurer la protection de l'organisme, c'est-à-dire que ces lymphocytes sortent de leur état de veille pour se multiplier et engager une réponse immunitaire spécifique du fragment de microbe rencontré. En absence du VIH, ces cellules accomplissent leur mission qui consiste à éliminer les éléments étrangers pour éviter qu'ils atteignent la circulation sanguine. En cas de défaillance, leur présence dans la circulation aurait pour conséquence d'activer le système immunitaire dans tout l'organisme.

L'infection par le VIH dans sa phase chronique est précisément caractérisée par une activation immunitaire généralisée. Cette activation immunitaire serait la conséquence de la translocation des microbes à l'intérieur des tissus suite à la rupture de la fonction de barrière que constitue l'intestin, en particulier du fait de l'épuisement de certaines cellules immunitaires qui y résident, les lymphocytes T CD4. Entre l'hypothèse et la démonstration effective de ce scénario, il reste encore des zones d'ombre.

Article publié par MC Levesque, MA Moody et collègues dans PLoS Medicine en juillet 2009.

Il s'agit de lipides liés à des chaînes de sucres qui sont non seulement des constituants majeurs de la paroi de certaines bactéries, mais aussi des composés toxiques pour notre organisme capables de stimuler très puissamment notre système immunitaire.

Translocation microbienne intestinale et VIH

Le terme de translocation renvoie au passage des microbes ou de composants microbiens au travers de la barrière que constitue l'épithélium digestif, sans que cela s'accompagne de la présence de bactéries dans la circulation sanguine. Les chercheurs ont constaté la présence systématique, en cas d'infection par le VIH, de dérivés bactériens appelés lipopolysaccharides (LPS)* dans le sang. Leur présence signe l'existence d'une translocation microbienne.

La comparaison des niveaux de LPS sanguins entre personnes infectées ou non par le VIH indique des taux plus élevés chez les personnes infectées chroniques ou au stade sida (niveaux comparables dans ces deux derniers cas, sans présence de bactérie dans le sang, ni infection opportuniste apparente). Le niveau de LPS en infection précoce est comparable à celui de personnes non infectées.

Des chercheurs ont montré que les LPS circulant entraînent des effets pro-inflammatoires directs. De façon générale, les LPS sont connus pour entraîner la production de facteurs diffusibles qui favorisent la réplication du VIH et l'inflammation. Au niveau intestinal, cette inflammation chronique entraîne le recrutement permanent de lymphocytes T CD4 à partir de la circulation. Activés ils seront alors très certainement infectés par le VIH, ce qui conduira à leur destruction. On a constaté que le niveau de LPS diminue après un traitement antirétroviral et cette diminution est liée à la reconstitution en CD4. Enfin, une activation immune chronique associée à d'autres produits dérivés de la flore intestinale arrivés dans la circulation sanguine est possible.

Même si les données ne permettent pas de conclure de façon définitive que la translocation microbienne est à l'origine de l'activation immune chronique lors de l'infection par le VIH, le lien est assez fort. Il reste encore à préciser quel est l'événement clé qui conduit à la rupture de la fonction de barrière intestinale et au passage d'éléments microbiens dans la circulation. Est-ce la disparition des cellules T CD4 ? Ou bien les atteintes structurales de la barrière intestinale ? Une combinaison des deux ?

Et alors... que faire ?

Il y a encore du travail à accomplir pour tout comprendre. Ce travail est important, voire crucial pour pouvoir agir et éviter la destruction massive d'un des compartiments immunitaires de notre organisme contaminé par le VIH. La rapidité de sa disparition fait qu'il est déjà trop tard pour agir quand l'infection est détectée au-delà de la phase aiguë. Néanmoins, ce n'est pas complètement irréversible et, en cas de primo-infection, un traitement antirétroviral pourrait limiter les dégâts. Ce type de recherche pointe vers des pistes intéressantes pour les stratégies de vaccination anti-VIH préventive et indique surtout que le facteur temps est crucial : un vaccin préventif devra préparer l'organisme à monter une réponse immune antivirale dès les premières heures et sur plusieurs jours après l'infection par le VIH afin d'éviter une perte substantielle des tissus immunitaires associés aux muqueuses et pouvoir contrôler et éventuellement éliminer le VIH.

A retenir

Les lymphocytes T CD4 du tube digestif sont massivement et rapidement éliminés après l'infection par le VIH. L'arrivée du virus dans le tube digestif s'accompagne d'une atteinte de la barrière intestinale et d'une translocation bactérienne qui pourrait être à l'origine de l'état inflammatoire chronique qui caractérise la progression de l'infection par le VIH. L'identification de stratégies thérapeutiques pour maintenir intacte la fonctionnalité du tissu immunitaire propre au système digestif pourrait être cruciale pour réduire les dégâts occasionnés par le virus.

Restauration immunitaire digestive

La stimulation chronique du système immunitaire lors de l'infection par le VIH a pour conséquence directe de fournir en permanence des lymphocytes T CD4 sous une forme active*, cibles privilégiées du VIH. La mise sous antirétroviraux permet de réduire la charge virale et une reconstitution en lymphocytes T CD4, du moins au niveau sanguin.

L'étude spécifique de ces éléments au niveau intestinal montre des différences notables. Le retour à la normale n'est pas au rendez-vous et les dégâts précoces causés par le VIH restent durables.

Reconstitution lymphocytaire après traitement

Sous antirétroviraux, la reconstitution en lymphocytes T CD4 au niveau digestif est faible et retardée par rapport à ce qui se passe au niveau sanguin. Ce constat est issu de l'étude de biopsies (généralement au niveau du duodénum) prélevés après un traitement antirétroviral sur le long terme. Il existe toutefois une différence selon que le traitement a été initié lors de la phase chronique de l'infection ou en phase précoce - là où tout se joue au niveau intestinal. Après traitement pendant l'infection dans la phase chronique, peu d'entre nous réussissent à récupérer quelques CD4 intestinaux. Un traitement en phase aiguë permet de doubler la mise, mais cela reste très loin de la normale constatée chez les personnes séronégatives.

Comment expliquer la reconstitution incomplète

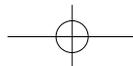
Malgré les traitements, des cellules persistent à produire du virus dans l'intestin. La charge virale est diminuée, mais pas nulle, comme le montrent des études de biopsies rectales par exemple. La persistance d'une réplication virale intestinale, même de nombreuses années après traitement, pourrait expliquer l'absence de reconstitution en lymphocytes T CD4, d'autant plus que ce sont ces cellules elles-mêmes qui contribuent à y produire le virus. Cet échec des traitements à reconstituer la population de lymphocytes T CD4 dans l'intestin pourrait provenir d'une mauvaise distribution des antirétroviraux, comme le suggèrent deux chercheurs*. A l'appui de cette hypothèse, ils invoquent la présence, tout le long de la barrière intestinale, de récepteurs bien particuliers dont la fonction est d'expulser, entre autres, les médicaments vers l'extérieur du tissu intestinal.

Un autre mécanisme pourrait expliquer l'absence de reconstitution intestinale en lymphocytes T CD4 malgré les traitements : la persistance d'une inflammation locale dans les tissus lymphoïdes de l'intestin, ce qui conduit à des altérations durables au niveau intestinal, notamment dans les structures lymphoïdes qui lui sont spécifiques.

C'est-à-dire prêts à défendre l'organisme contre un corps étranger et non plus en attente sous une forme dite mémoire

intestins

JM Brenchley et DC Douek dans le numéro de janvier 2008 de la revue Immunology.



Article publié dans la revue Gut en février 2009.

Effet des traitements

De façon générale, l'inflammation est associée au dépôt de fibres, tout particulièrement de collagènes. Cette fibrose a été décrite dans les ganglions lymphatiques après infection par le VIH. Elle peut même être utilisée comme marqueur prédictif du niveau de remontée en lymphocytes T CD4 dans le sang après traitement antirétroviral. Cette fibrose altérerait la fonctionnalité des ganglions lymphatiques et, du coup, le comportement des lymphocytes T CD4.

Les antirétroviraux permettent néanmoins d'éliminer certaines altérations tissulaires dans le tube digestif comme le montrent les études d'un groupe de Berlin*. Les villosités ne sont plus atrophiées et la barrière intestinale ne présente plus de défauts. La comparaison de biopsies intestinales en absence et en présence de traitements efficaces montrent que ceux-ci s'accompagnent d'une diminution de la destruction de cellules intestinales constituant la barrière - il y a moins de mort cellulaire active de type apoptose. De plus, les interactions entre cellules intestinales sont renforcées en présence de traitement, ce qui augmente l'effet barrière altéré par l'infection par le VIH.

Un traitement antirétroviral peut diminuer le taux de LPS circulant, mais ne le descend pas à la normale. Il reste encore deux fois plus élevé que chez une personne séronégative pour le VIH. En fait, la persistance d'un niveau élevé corrèle avec une faible reconstitution en lymphocytes T CD4 dans le sang.

En guise de conclusion

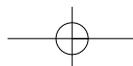
Par souci de simplification, nous avons volontairement éludé certains aspects, en particulier tout ce qui concerne un sous-type de lymphocytes T CD4 récemment identifié, les lymphocytes auxiliaires Th17 (h pour aide, 'helper' en anglais) qui sont spécifiques de l'intestin et qui semblent jouer un rôle crucial dans nombre des mécanismes évoqués au cours de cet article. Nous aurons l'occasion d'en parler très prochainement dans un futur numéro.

Les antirétroviraux ne sont pas suffisants pour restaurer un tissu intestinal immunitaire complètement opérationnel. L'effet est un peu meilleur au niveau de la barrière intestinale, mais incomplet puisque les niveaux de LPS, marqueur d'une éventuelle translocation microbienne, ne reviennent pas à la normale. Des essais sont en cours pour évaluer l'effet de yaourts enrichis en certains probiotiques* sur le nombre de CD4 chez des adultes ou des enfants séropositifs en Afrique et au Brésil. A ce jour les résultats sont mitigés. C'est une piste intéressante à explorer, car ces compléments probiotiques pourraient améliorer l'apport nutritif et combattre les diarrhées chroniques quand ils sont additionnés de fibres.

La bactérie *Lactobacillus rhamnosus* GR-1 ou *Lactobacillus reuteri* RC-14, par exemple, et les sous-types indiqués par les lettres et chiffres ont leur importance ! Chaque souche a ses caractéristiques.

A retenir

Les traitements antirétroviraux contrecarrent l'atteinte tissulaire de la barrière intestinale due au VIH, mais ne permettent pas de restaurer la population de lymphocytes T CD4 qui jouent un rôle crucial dans l'équilibre entre la flore intestinale et le tube digestif. Malgré les traitements, l'organisme est toujours le siège d'une activation immunitaire chronique qui se manifeste par une inflammation chronique.



information = pouvoir

En 1995, nous lançons Information=Pouvoir, à partir d'un guide pour comprendre les essais cliniques, du 1^{er} numéro de Protocoles et de l'organisation bimestrielle de réunions publiques d'informations. Pour les 20 ans d'Act Up-Paris nous avons actualisé et complété ce dispositif d'empowerment .

sida, un glossaire

En novembre dernier nous avons édité la 5^e mise à jour de notre Glossaire. Ce guide de 192 pages est produit par des malades, pour des malades, leurs proches, les associations et tous ceux qui sont confrontés à la complexité du sida et de ses traitements. Réalisé par la commission Traitements & Recherche d'Act Up-Paris, cette édition apporte une explication brève des termes techniques, il renforce le savoir des malades, leur permet de mieux comprendre les enjeux d'une stratégie thérapeutique et accroît ainsi leur capacité à être les premiers acteurs de cette lutte. Augmenté de 250 nouvelles entrées, il explicite ainsi près de 1000 termes auxquels chaque malade peut un jour être confronté. Il comporte toujours une aide à la lecture des bilans, un répertoire d'adresses utiles et le tableau des antirétroviraux mis à jour.

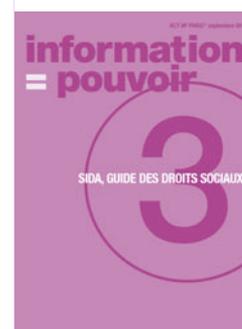
guide des bases pour comprendre

En février, sort le Guide des bases pour comprendre. Il a pour objectif en reprenant le BA-ba des connaissances scientifiques, de biologie, d'immunologie, de donner les clés pour comprendre le reste : le virus de l'immunodéficience humaine, ses mécanismes et surtout son interaction avec le corps. Celui qui gagne dans un jeu de stratégie est celui qui possède un temps d'avance, qui mène le jeu. Mais cela ne suffit pas, il faut aussi assimiler les questions à résoudre. Se cultiver, chercher à comprendre jusque dans les moindres détails est depuis sa création la tactique de progression d'Act Up. Les connaissances nécessaires sont devenues de plus en plus pointues, d'où la nécessité de revenir aux bases pour comprendre. A l'appui de plus de 60 illustrations, les 200 pages de ce guide permettent un point d'appui solide pour aller plus loin. Il intègre le contenu du 1^{er} guide de cette collection qui concerne tout ce qu'il faut savoir sur les essais cliniques.

guide des droits sociaux

En avril, la 3^e édition du Guide des droits sociaux va suivre. Ce Guide présente une information claire et précise de l'ensemble des dispositifs et prestations sociales auxquels peuvent prétendre les personnes séropositives. Il ne s'agit pas d'un simple recensement, nous y avons intégré nos réflexions critiques sur les lacunes et dysfonctionnements, et des conseils pratiques pour tenter de les contourner. Ce guide s'adresse autant aux personnes vivant avec le VIH, qu'aux travailleurs sociaux qui sont amenés à les soutenir, aux responsables administratifs ou politiques et à toutes les personnes que le sida, ou la santé en général, intéresse. L'information concernant les droits, quand elle est disponible, reste souvent lacunaire. Les pouvoirs publics ne la diffusent qu'avec parcimonie. Il est difficile de maîtriser une telle complexité. Sida, le guide des droits sociaux est un outil pratique, rendu nécessaire par cette carence d'information. Il est le fruit de l'expertise des militants d'Act Up-Paris.

Sur simple demande il est possible de recevoir nos guides. Une contribution pour les frais d'envois est demandé, si cela est possible de 3 € pour 1 exemplaire et de 5 € pour l'envoi des 3 guides.



Publications

Pour toutes questions concernant les abonnements ou la diffusion des guides, contactez Rose Rachel Rebelle : diffusion@actupparis.org - 01 49 29 44 78

Protocoles n°59 - page 27
www.actupparis.org/article3901.html



Qualité de vie

Les 29 et 30 octobre derniers, se tenaient à Nice les journées nationales de la Société française de lutte contre le sida (SFLS). La thématique retenue était : « qualité de vie, qualité de soins ».

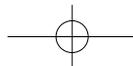
La qualité de vie est un concept large soumis à différentes définitions et interprétations. Concept associé à d'autres domaines que celui de la santé, la qualité de vie permet avant tout de s'interroger sur les besoins, les attentes et les insatisfactions des personnes. L'organisation Mondiale de la Santé délimite cette notion comme suit : *« la perception qu'a un individu de sa place dans l'existence, dans le contexte de la culture et du système de valeurs dans lesquels il vit, en relation avec ses objectifs, ses attentes, ses normes et ses inquiétudes. Il s'agit d'un large champ conceptuel, englobant de manière complexe la santé physique de la personne, son état psychologique, son niveau d'indépendance, ses relations sociales, ses croyances personnelles et sa relation avec les spécificités de son environnement ».*

Du général à l'individu

Depuis plusieurs années la qualité de vie liée à la santé se place en enjeu de santé de publique, influençant les politiques de soins. On interroge l'expression de la qualité de vie, on l'évalue, on la mesure : la « qualité de vie » est devenue un domaine de recherche appliquée avec une méthode d'interprétation et des résultats. Au début de l'épidémie, l'objectif principal était de survivre. L'arrivée des multithérapies au Nord a fait évoluer les enjeux d'une bonne prise en charge, en intégrant la question de la qualité de vie des personnes séropositives. C'est un enjeu majeur à saisir et à comprendre pour les professionnels de santé. Il s'agit de cerner les attentes et les difficultés des personnes dans la qualité des soins, entendre le ressenti psychologique et corporel qu'engendrent les traitements à long terme et/ou leur perspective.

Chercher la femme

Un témoignage a ouvert les deux journées de la SFLS, celui d'une femme séropositive. A la manière d'un exposé scolaire, elle a fait la chronologie de ses soins, exposé les différentes étapes de son parcours de séropo, entrecoupées par l'expression de sa gratitude aux professionnels de santé qui l'ont aidée, elle, « patiente ». Pas une seule fois ce témoignage n'a mis en avant son parcours de femme, les spécificités du VIH au féminin. Ce que nous avons entendu ne fut qu'une déclinaison, neutre, de : « être patient ».



Les mots ont un sens

« Patient – patient – patient », c'est un mot que l'on aura entendu de façon trop systématique durant ces deux journées. Peut-être parce c'est un vocabulaire de cliniciens et qu'il y en avait beaucoup. Heureusement, on aurait presque oublié qu'on avait le choix de dire autre chose que « patient », les principes de Denver ont été rappelés au moment de la présentation Etre acteur de sa santé : « *Nous condamnons ceux qui tentent de nous étiqueter comme « victimes », terme qui implique la défaite et nous nous considérons seulement occasionnellement comme « patients », terme qui sous-entend la passivité, l'impuissance et la dépendance envers les autres. Nous sommes des « personnes atteintes du sida ».*

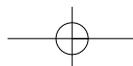
Positionnement

Pour parler de qualité de vie le choix du mot patient n'est pas très habile. On n'y voit pas la perception de personnes concernées mais seulement la posture du malade dépendant du professionnel de santé. C'est biaisé avant même d'être évalué. Cela peut paraître exagéré de s'attarder sur le mot « patient », mais il nous faut être vigilant : avant de conceptualiser et intellectualiser la qualité de vie, il faut rappeler aux professionnels de santé que leurs « patients » sont des personnes à entendre et à considérer. Trop de fois nous sommes encore confrontés à des médecins qui n'entendent rien d'autre que leur savoir ; trop de témoignages relatent encore l'indifférence ou l'inertie des professionnels de santé face à ce qui leur est exprimé lors des consultations, sans parler des réactions quasi-agressives du spécialiste qui se sent concurrencé par les connaissances du malade en face de lui. Eh oui information=pouvoir !

Les principes de Denver recommandent aux professionnels de santé pour leurs « patients » : « *D'être à l'écoute de leurs émotions (craintes, anxiétés, espoirs, etc.), et de ne pas simplement traiter le sida de manière intellectuelle.* » A trop théoriser, on en oublie parfois la réalité.

Nécessaire dialogue

Il reste du chemin à faire pour la prise en compte de la qualité de vie des personnes vivant avec le VIH, l'échange entre soignants, professionnels de santé et séropositifs et séropositives est incontournable. Cela demande, systématiquement, une prise de conscience, une sensibilisation et une formation des soignants et professionnels de santé, mais également un effort de la part des personnes malades pour affronter, résister et faire face à un rideau parfois très lourd à relever. Lors de la présentation de ces journées, la SFLS nous disait : « *il est urgent que la qualité de vie des patients soit un objectif en soi, au même titre que la qualité des soins. Dans ce domaine, la SFLS a toutes les capacités, du fait de la multidisciplinarité qui la compose, d'aborder ces thématiques auxquelles les associations de patients devraient participer très activement* ». Les associations de malades y participent déjà très activement, d'autant plus activement que c'est à elles qu'on doit l'impulsion de l'expression de la qualité de vie, car quand bien même, elle n'était pas nommée comme ça, faire entendre la parole des malades c'était quoi sinon ?



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. - À prendre a jeun. - 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 inexplicée, 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® (TMC 125/étravirine) 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, phénytoïne, 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 • Éruptions cutanées • Fatigue • Lipodystrophie • Hyperglycémie • Hypertriglycéridémie • Hypercholestérolémie.	Astémizole, terfénadine, flécaïnone, midazolam, triazolam, cisapride, pimozide, 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. - À 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, terféridine, pimozide, 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.	Terféridine, 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, terféridine, 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/efavirenz) 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, terféridine, triazolam, éthinyl-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/fosamprénavir) 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'amprenavir. - À prendre au cours du repas. - Doit être associé à une gélule de ritonavir, à chaque prise.
TRIZIVIR® (RETROVIR®+EPIVIR®+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 Retrovir®), de lamivudine (voir EpiVir®) et d'abacavir (voir Ziagen®).	Stavudine, alcool, emtricitabine, ribavirine, zalcitabine, ne pas débuter 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/nefinavir) 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, terféridine.	- 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, éthinyl-oestradiol, rifampicine, efavirenz, ne pas débuter 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 débuter 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.

Mise à jour Janvier 2010

Act Up c'est aussi

Pour vous informer et lutter efficacement contre le sida, pour permettre à chacun de puiser aux meilleures sources l'information dont vous avez besoin, Act Up a mis en place une série de médias accessibles à tous.

sida, un glossaire

Cette 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 bases pour comprendre

Ce Guide explique toutes les bases de la science aux personnes qui veulent comprendre la recherche scientifique de la lutte contre le sida. Y est également intégrée, la première brochure de la collection « information = pouvoir » concernant 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.

Le guide des droits sociaux

Cette 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. Sur simple demande il est possible de recevoir nos guides. une contribution pour les frais d'envois est demandé, si cela est possible de 3 € pour 1 exemplaire et de 5 € pour l'envoi des 3 guides.

Action

Bulletin d'information sur les enjeux de la lutte contre le sida, 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

Bulletin d'information thérapeutique sur l'actualité médicale et scientifique, Protocoles présente une information sur les essais menés sur l'infection à VIH, mais aussi les traitements contre le VIH et contre les hépatites virales dans le domaine 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.

Pour toutes questions concernant les abonnements ou la diffusion des guides, contactez : Rose Rachel Rebelle diffusion@actupparis.org

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.