

# Protocoles 60

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

Mars 2010

## Édito

Le 16<sup>e</sup> symposium international sur le VIH et les maladies infectieuses émergentes à eu lieu à Marseille du 24 au 26 mars. Ce fut une conférence de grande qualité et avec haut niveau de savoir. Les 23 sessions qui se sont succédées pendant ces 3 jours ont couvert la quasi-totalité des thématiques d'actualité tant dans le domaine de la prise en charge, que de la recherche clinique ou fondamentale.

Plusieurs présentations ont porté sur le virus de l'hépatite E, peu connu car pas dépisté. L'hépatite E est connue pour sévir dans certains pays en développement, mais elle émerge depuis quelques années dans les pays occidentaux. Cette hépatite a comme caractéristique de pouvoir rester dormante sur une longue période. Elle peut être plus ou moins grave, mais le pronostic est mauvais en cas de maladie chronique du foie. Le VHE est dépisté chez 6% des personnes souffrant d'hépatite aiguë. En cas de co-infection avec le VIH, la maladie devient chronique. Les cas dépistés récemment indiquent qu'elle touche principalement des hommes, passé la cinquantaine. L'hépatite E serait beaucoup plus fréquente que l'hépatite A et comme elle, l'hépatite E peut être d'origine alimentaire. Mal cuite, une viande de porc peut transmettre ce virus et contaminer la personne. C'est cet animal qui représente très probablement la voie et la source principale de l'épidémie dans les pays industrialisés. Aujourd'hui, le VHE ne fait pas l'objet de dépistage, les cas restent donc peu nombreux, mais dans les années à venir, une épidémie pourrait exploser, et les personnes immunodéprimées, comme d'habitude ont plus de risque de développer une maladie chronique que les séronégatifs.

Autres données intéressantes immédiatement pour les personnes atteintes, les résultats de l'essai Monoï. Dans un symposium satellite consacré au changement de traitement chez les personnes en succès virologique, la discussion a porté sur l'intérêt de capitaliser une classe d'antirétroviraux les analogues non nucléosidiques, inhibiteurs de la transcription inverse (névirapine, efavirenz, étravirine), puis de garder ou pas les inhibiteurs de la protéase, en faisant attention à ne pas compromettre la barrière génétique à la résistance. Nous y reviendrons dans un prochain numéro, mais c'est lors de cette session que le malade est revenu sur le devant de la scène. Oublié derrière les chiffres de résultats d'essai, noyé sous les protocoles de recherche en génétique, ou effacé pour les données récentes du vaccin, il a été l'objet de plusieurs interventions de ce symposium. En résumé, les stratégies à mettre en place pour obtenir de bons résultats sont celles qui seront adaptées au malade. Certes il existe des recommandations, des associations d'antirétroviraux que l'on met en avant, parce que qu'elles ont fait leur preuve sur l'écrasement de la charge virale et la remontée des CD4, mais pour qu'elles fonctionnent au mieux c'est d'abord dans l'intérêt du malade, c'est donc un traitement individualisé qu'il faut viser. Mark Nelson et Christine Katlama ont tenu ce même discours, à la suite, ce qui n'est pas si fréquent.

La présentation de cette dernière portait sur l'intérêt de passer d'une trithérapie à une monothérapie (ce terme est employé aujourd'hui pour désigner une bithérapie comprenant un inhibiteur de protéase ici le darunavir, boosté par du ritonavir). Intérêt indéniable au regard des résultats obtenus par Monoï. En plus de l'avantage économique (économie de 6.000 euros par an), les résultats en termes d'efficacité sont comparables à une trithérapie classique, la tolérance est meilleure tant dans le ressenti des participants que par les résultats des paramètres métaboliques, il n'y a pas plus de résistance et cette stratégie peut préserver l'utilisation d'autres molécules ultérieurement. Autant d'arguments qui ont fait dire à l'oratrice, qu'une monothérapie pouvait tout fait devenir une recommandation de changement de traitement pour des personnes en succès virologique.

**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@actuparis.org

**Ont participé au numéro :**  
Marilou Gagnon, Danielle J. Gurr,  
Catherine Kapusta-Palmer,  
Maryvonne Molina, Gordon Tucker,  
Claire Vannier.

**Icono :** Gordon Tucker, François Vannier.

**Imprimerie :** Expressions 2,  
10<sup>bis</sup> rue bisson, Paris XX<sup>ème</sup>.

**Tirage :** 20.000 exemplaires

**N° ISSN :** 1284-2931

Dépôt légal à parution.

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

## Sommaire

Recherche et Information	<b>3</b>
Dossier XVII <sup>e</sup> CROI	<b>5</b>
Femmes et lipodystrophies	<b>20</b>
Agenda	<b>27</b>
Hormones et VIH	<b>28</b>
Tableau	<b>26</b>
Médias	<b>28</b>

[www.actuparis.org/article3946.html](http://www.actuparis.org/article3946.html)

# 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

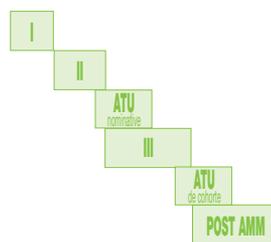
Un essai clinique est une expérience contrôlée au cours de laquelle les volontaires se soumettent à un traitement pour voir s'il produit un effet (efficacité) et s'il est sans danger (tolérance), c'est la phase I. Ensuite viennent les essais permettant d'étudier l'efficacité thérapeutique et les doses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



# La recherche et l'information

**Nous disposons aujourd'hui, via les médias et l'informatique, d'un nombre important de sources d'information concernant la recherche clinique dans presque tous les domaines. Cet état de fait n'a pas toujours existé.**

Au moment de l'apparition du VIH, année 1985, le rapport médecin-patient était sans doute un rapport de confiance, face à une maladie grave, mais la personne atteinte était totalement dépendante de la parole médicale.

Rapidement, les choses ont évolué. Les séropositifs se sont emparés de leur maladie, ils ont exigé de comprendre les traitements, d'en mesurer le poids et le temps. Cela ne s'est pas fait du jour au lendemain. Un rapport particulier s'est établi entre les patients (et leurs associations) et les équipes de chercheurs, avec ceux qui ont mis en place au fil du temps les essais thérapeutiques initiés par l'Agence nationale de recherche sur le sida et les hépatites (ANRS) en France, et les grands laboratoires pharmaceutiques. C'est ainsi que sont nées les publications régulières d'Act Up-Paris : Action, Protocoles, le 1<sup>er</sup> guide sur les essais cliniques\*, les Glossaires, les Guides des droits sociaux qui se suivent depuis plus de 10 ans.

Cette démarche se résumait facilement : INFORMATION = POUVOIR

Participer aux premiers essais était, pour beaucoup, la certitude d'avoir un traitement, sans préjuger à l'avance de son efficacité, d'être pris en charge avec un suivi médical meilleur que le commun des patients séropositifs. Être inclus dans un essai était, à cette époque, une chance parfois inespérée.

Une évolution s'est faite devant les contraintes des essais, les effets « indésirables » des antirétroviraux, et pour accepter toutes ces difficultés à vivre au quotidien, les personnes participant à cette recherche clinique ont eu un besoin impératif de la comprendre. C'est ainsi qu'ont été élaborées les notices ou lettres d'information et les consentements éclairés présentés, avant l'inclusion dans un essai, à toute personne, par le clinicien qui la suit. Avec le temps, ces notices ont beaucoup évolué, et leur langage est devenu plus accessible à toute population pressentie (adultes de tous pays, enfants, adolescents, parents).

## Les pré-requis pour entrer dans un essai

Le contenu du consentement éclairé est devenu incontournable, en effet il comprend désormais :

- **Les références et les noms** des investigateurs, de l'organisme dont ils dépendent.
- **Un résumé du protocole**, les traitements proposés, les avantages et les risques si les médicaments sont nouveaux.
- **Les contraintes de l'essai**, son calendrier.
- **Les droits des personnes**, en particulier le droit de réfléchir avant de décider de participer à la recherche, le droit de rechercher des informations complémentaires, le droit à la confidentialité, le droit de se retirer de l'essai sans remettre en cause les soins indispensables liés à la maladie.
- **Le droit d'être informé** tout au long de l'essai, de sa progression, du rythme des inclusions, de toute modification du protocole, du suivi à la fin de l'essai.
- **Le devenir des prélèvements biologiques**, constituants des biothèques\*.
- **Le droit, à la fin de l'essai**, d'en connaître les résultats à titre personnel et pour l'ensemble des participants. Ce moment est capital, il a fallu l'attendre parfois très longtemps, des semaines, des mois, voire des années. Un investigateur doit prendre le temps d'expliquer à son patient quelles sont les réponses obtenues, quel progrès et quel espoir sont à portée du monde médical. A côté de cette information

Ce guide a rapidement été épuisé, mais il est réédité dans le Guide des Bases pour comprendre, sortie prévue en avril 2010.

Banque de prélèvements biologiques (plasma sanguin, cellules sanguines, etc.) conservés à très basse température  $-80^{\circ}\text{C}$  à des fins de recherche.

donnée directement à la fin d'un essai, nous recevons, en même temps que la communauté scientifique internationale, à l'occasion de colloques, de congrès, de parutions de journaux spécialisés, les analyses et commentaires définitifs de chaque essai mené aussi bien en Europe, aux Etats Unis que dans les pays en développement.

### **Quand le patient devient participant**

Un bel exemple de communication de l'information au grand public se situe en 1993. Il concernait l'essai franco-britannique Concorde, réalisé sous l'égide de l'ANRS et du MRC (Clinical trials Unit). Cet essai, qui montrait que l'administration de l'AZT, seul antirétroviral disponible à l'époque, en administration précoce ou retardée, n'amenait pas de différence de survie entre les deux groupes de participants, ni d'information nouvelle sur l'efficacité de l'AZT lorsque la maladie est symptomatique. L'essai comprenait 2 groupes dont un avec AZT, l'autre avec placebo, en double aveugle. A la fin de l'essai, les personnes apprenaient n'avoir absorbé qu'une simple poudre de lactose, pendant 2 ans ! Dès qu'un traitement de référence a pu servir à l'évaluation des nouvelles molécules, les patients et leurs associations ont refusé l'existence du bras placebo dans tous les essais conçus par la suite.

A l'époque, cette annonce largement diffusée avait créé un grand découragement dans la communauté sida. D'autres essais, largement médiatisés eux aussi, comme Delta, puis l'essai ANRS 024-ACTG 076 sur la réduction de la transmission materno-fœtale, furent par contre à l'origine de grands espoirs.

### **Une information en perpétuelle évolution**

Au fil des années, nous avons pu annoncer chaque essai, qu'il soit promu par l'industrie pharmaceutique ou par les organismes d'état (l'ANRS particulièrement), sa mise en place, puis son déroulement, parfois l'arrêt prématuré. Puis le relais essentiel des résultats vers les personnes concernées et la communauté scientifique.

Nous avons ainsi appris l'efficacité des multithérapies, la nécessité de repenser l'approche vaccinale (essai RV 144 en Thaïlande), l'abandon progressif de l'interleukine 2 ou IL-2 (SILCAAT, ESPRIT et ETOILE), l'apport capital des dosages des antirétroviraux, (les essais COPHAR), la simplification des traitements (MONOI et MONET), comment traiter la primo-infection, la co-infection VIH/hépatites, la prise en charge des maladies opportunistes, quand commencer un traitement, et enfin ne pas oublier les essais internationaux PENTA qui concernent les enfants.

Toute cette information, nous sommes allés la chercher en France et à l'étranger, en continu, auprès des organismes officiels (AFSSaPS, Inserm, etc.) et des grands laboratoires pharmaceutiques. Il a fallu la diffuser et la rendre compréhensible à tous. Aujourd'hui encore, les militants et militantes d'Act Up-Paris suivent les différentes conférences nationales et internationales pour rapporter et transmettre un savoir qui ne cesse d'évoluer. Act Up a joué un rôle capital dans ce processus d'information, seule ou au sein du TRT-5. La mission est loin d'être terminée, les pays en développement attendent, la situation économique mondiale devient dramatique. Ce fut une longue bataille, la parole et l'écrit restent nos armes.

A photograph of the Golden Gate Bridge in San Francisco, viewed from a low angle looking up at the bridge deck and a tower. The image is overlaid with a semi-transparent green filter. The bridge spans across a body of water with hills in the background.

# **XVII<sup>e</sup> CROI à San Francisco**



**Comme chaque année, la conférence sur les rétrovirus et les infections opportunistes a eu lieu en Amérique du Nord pour faire le point sur les avancées dans le domaine. Cette année, c'est à San Francisco que les chercheurs et cliniciens du monde entier se sont retrouvés. Vu l'intensité du programme, il est difficile de couvrir les 1024 interventions regroupées sous forme d'ateliers, symposiums, séances plénières, discussions thématiques, présentations orales et affiches de résultats. Voici donc, dans les pages qui suivent, une petite sélection\*, sans chercher à privilégier une préférence nationale, quelle qu'elle soit...**

Les #chiffres renvoient aux résumés disponibles sur le site de la CROI : [www.retroconference.org](http://www.retroconference.org)

**CROI**

#19

### **Quel programme anti-VIH pour les Etats-Unis\* ?**

Comme il s'agit d'une conférence américaine avant tout, il était logique qu'en prélude à l'ouverture officielle du congrès, les organisateurs invitent le directeur de l'institut national américain de l'allergie et des maladies infectieuses, Anthony Fauci, pour qu'il présente les grandes lignes de ce qui doit être à l'ordre du jour des prochaines années en matière de VIH aux Etats-Unis. En une phrase et pour un but commun : contrôler et au final arrêter l'épidémie de VIH. Au programme donc, rien moins que trois problématiques « à haut risque, mais à fort impact », selon les propres mots du directeur :

- mettre en place une stratégie agressive pour le dépistage et le traitement systématique, baptisée « seek, test and treat » – en bref, il s'agit de dépister tout le monde et d'envisager une mise sous traitement immédiate en cas d'infection avérée par le VIH ;
- guérir du VIH – plusieurs interventions lors de la CROI s'attachent à statuer sur le réalisme de cette possibilité et à déterminer le chemin qu'il reste à parcourir ; quelques approches et résultats sont aussi présentés (voir plus loin) ;
- éviter de nouvelles infections – comme l'année passée, la prévention est de plus en plus présente dans les interventions. Voir aussi les chroniques sur notre site à l'adresse <http://www.actupparis.org/article3912>

# Traitements quoi de neuf ?

Aujourd'hui, nous disposons de nombreux inhibiteurs dirigés contre des cibles produites par le VIH. Il s'agit majoritairement d'inhibiteurs de la transcriptase inverse, une enzyme qui convertit le génome du virus sous forme d'ARN en ADN et d'inhibiteurs de la protéase, une autre enzyme qui découpe les produits protéiques du virus en morceaux adaptés pour participer à la reconstitution d'une particule virale. Il faut aussi ajouter le raltégravir (Isentress®), un inhibiteur d'intégrase, encore une autre enzyme virale qui permet d'insérer l'ADN produit par la transcriptase inverse dans les chromosomes de la cellule infectée et l'inhibiteur de fusion enfuvirtide (T-20 ou Fuzéon®) dirigé contre une protéine de l'enveloppe du virus.

Il existe aussi des antirétroviraux dirigés contre nos propres molécules et non plus celles spécifiques du virus. Ainsi, pour entrer dans la cellule qu'il infecte, le VIH met en contact son enveloppe avec des portes d'entrée à la surface cellulaire, dont les CD4, marqueurs bien connus de l'évolution de l'infection et qui jouent aussi un rôle crucial de récepteurs pour le virus. Ce n'est pas suffisant et d'autres molécules appelées co-récepteurs sont nécessaires, comme les protéines de surface cellulaire CCR5, cibles de l'inhibiteur maraviroc (Celsentri®). Il y a d'autres molécules virales impliquées dans la reproduction du virus et d'autres processus cellulaires qu'utilise le VIH. Du fait de l'émergence de résistances aux antirétroviraux, il est toujours nécessaire de trouver des successeurs aux médicaments actuels – en attendant une guérison\*. Que nous concoctent les chercheurs et cliniciens comme successeurs des antirétroviraux actuels et en complément ?

## TBR652 : un nouvel inhibiteur prometteur\* ?

Le laboratoire américain Tobira Therapeutics de Princeton dans le New Jersey s'intéresse à un nouveau composé, le produit TBR652, molécule à visée anti-CCR5 et anti-inflammatoire, ciblant à la fois les récepteurs cellulaires CCR5 et CCR2. Ce dernier récepteur, qui n'est pas un co-récepteur du VIH, est présent à la surface de plusieurs types cellulaires (macrophages, cellules dendritiques et lymphocytes T mémoire) et impliqué dans diverses maladies inflammatoires – athérosclérose, résistance à l'insuline, syndrome métabolique, etc. L'infection par le VIH est aussi associée à des problèmes d'activation immunitaire pouvant conduire à une inflammation chronique, il peut donc être intéressant d'essayer d'enrayer ce processus avec une molécule à double activité. Indépendamment du travail présenté, le ciblage du récepteur CCR2 s'est avéré bien toléré dans d'autres essais, de même que le TBR652 chez des volontaires en bonne santé.

L'essai TBR-652-201 visait à évaluer l'effet (efficacité, puissance, formulation, tolérance, pharmacocinétique et effet contre CCR2), sur une courte durée, du produit en monothérapie de 10 jours chez des personnes déjà traitées, mais n'ayant pas pris de traitement depuis 6 semaines au moins (avec plus de 250 CD4 et plus de 5000 copies de charge virale). Toutes les formulations évaluées qui étaient supérieures à 25 mg (2 comprimés à 25 mg, 3 x 25 et 6 x 25 mg ou un comprimé de 100 mg) ont conduit à une réduction d'un facteur 10 de la charge virale, avec une bonne pharmacocinétique et tolérance. Pour tester si l'effet sur l'autre récepteur, le CCR2, est effectif, les investigateurs ont dosé la quantité disponible dans le sang de son ligand. Le CCR2 se lie à une cytokine appelée MCP-1\*. Alors que le groupe prenant un placebo ne voyait pas la quantité sanguine de MCP-1 varier au jour 10 par rapport au premier jour de l'essai, tous les autres groupes présentaient une augmentation plus ou moins importante de MCP-1 circulant, quelle que soit la dose prise en comprimé(s). Cela ne démontre pas un effet anti-inflammatoire, mais que la cible semble bien atteinte, ce qui est un premier pas.

Voir plus loin dans le numéro.

#53

CROI

Abréviation anglaise de 'monocyte chemoattractant protein-1', un facteur diffusible capable d'attirer plusieurs types cellulaires exprimant le récepteur CCR2, dont les monocytes, sur un site d'infection ou d'atteinte tissulaire.

Ces résultats portant sur un petit nombre de personnes (7 à 10 par groupe et quasiment que des hommes...) sont plutôt encourageants, même s'il reste encore à montrer qu'en plus d'un effet antirétroviral, l'effet anti-inflammatoire est véritablement au rendez-vous.

#### #54 **Le vicriviroc, décevant cette fois\***

Les essais de phase III VICTOR-E3 et E4 menés dans plusieurs pays auprès de personnes pré-traitées par antirétroviraux comparaient l'inhibiteur anti-CCR5 de Merck à un placebo sur fond de traitement optimal. Le vicriviroc s'était avéré efficace en phase II chez des personnes avec peu d'option thérapeutique. Les deux phases III n'ont pas permis de conclure à une efficacité à 48 semaines en terme de contrôle de la charge virale : 64 % (groupe vicriviroc) versus 62 % (groupe placebo) des participants avaient une charge indétectable avec un seuil à moins de 50 copies/mL, et 72 % versus 71 % pour un seuil à 400 copies/mL. La fréquence de résistance au traitement de fond était similaire dans les deux groupes, de même que la survenue des effets secondaires.

Un petit espoir peut-être pour la molécule : un bénéfice thérapeutique a été observé avec le vicriviroc lorsque l'on prend en compte uniquement les personnes avec une ou deux molécules antirétrovirales toujours actives (c'est-à-dire sans résistance à ces traitements). La différence entre les deux groupes n'est pas significative statistiquement quand on s'intéresse aux participants ayant plus de 2 molécules actives dans leur traitement de base. Effectivement, au cours des essais de phase III, ce traitement de fond incluait globalement des antirétroviraux plus puissants que ceux pris pendant les phases II. Peut-être faudrait-il revoir le design des essais futurs de ce type pour démontrer une efficacité ?

#### #55 **Le S/GSK1349572, nouvel anti-intégrase\***

En fait, ViiV Healthcare depuis le rapprochement entre GSK et Pfizer pour l'axe anti-VIH, où, curieusement, le facteur humain 'H' a disparu au milieu du palindrome ViiV...

Qu'apporterait un nouvel inhibiteur d'intégrase en complément du raltegravir/Isentress® ? La réponse des laboratoires japonais Shionogi & co et américain GlaxoSmithKline\* est un inhibiteur à prise unique – le raltegravir nécessite deux prises par jour – doté d'un profil optimisé pour faire face aux résistances qui peuvent apparaître après exposition au raltegravir ou à l'elvitegravir, un autre inhibiteur d'intégrase en cours d'évaluation et qui nécessite d'être boosté (voir brèves suivantes). Les chercheurs ont ainsi présenté leur stratégie d'optimisation (allers-retours entre synthèse chimique et évaluation pharmacologique) pour identifier une molécule de seconde génération répondant à ces critères. La molécule S/GSK1349572, de structure distincte du raltegravir, présente une activité additive ou synergique avec les autres antirétroviraux, une pharmacocinétique dans le corps humain favorable et un profil de résistance supérieur, du moins dans des tests réalisés en laboratoire.

Pour conclure, les investigateurs déclarent qu'il s'agit du seul inhibiteur d'intégrase non boosté à prise unique en développement clinique, qui a, de plus, exhibé une activité antirétrovirale sans précédent dans un essai de phase IIa. Attendons la suite des essais qui devraient concerner à la fois les personnes naïves de traitement et celles pré-traitées avec résistance aux inhibiteurs d'intégrase.

#### #58 **Un nouveau coup de pouce pour les traitements\***

Voir Protocoles 55, mars 2009

Produit de dégradation d'un composant musculaire (la créatine) dont le niveau anormalement élevé dans le sang révèle un défaut d'élimination par les reins.

Après le ritonavir (Norvir®) – et sa forme sèche qui vient d'apparaître, coïncidence ou jeu de la concurrence ? – voici des nouvelles du « cobicistat », le nom choisi par Gilead pour sa molécule GS-9350, un booster (nom donné aux molécules qui augmentent l'efficacité d'autres médicaments en retardant leur élimination par voie hépatique et en augmentant ainsi leur concentration sanguine) dénué d'activité antirétrovirale. Annoncé à la CROI 2009\*, il poursuit sa progression en démontrant dans un essai de phase II qu'il est capable de booster un inhibiteur d'intégrase, l'elvitegravir, et un inhibiteur de protéase, l'atazanavir (Reyataz®). Il est aussi efficace que le ritonavir en terme de sécurité d'emploi et d'efficacité antirétrovirale de l'atazanavir en combinaison avec emtricitabine et tenofovir (c'est-à-dire Emtriva® + Viread®, soit Truvada®).

Lors de dosages sanguins, un petit coup de pouce du niveau de la créatinine\* a tout de même été observé, ce qui n'est pas le cas avec le ritonavir. Comme cette mesure

– indirecte – pouvait suggérer une atteinte rénale, les investigateurs ont entrepris une étude chez des volontaires non séropositifs et, avec une méthode directe de mesure de la fonction rénale, ils ont pu montrer que celle-ci n'était pas altérée. Se voulant rassurant, l'orateur déclarait que la petite augmentation de créatinine sanguine observée, réversible à l'arrêt de la prise du booster, n'était pas plus conséquente que celle observée après la prise de cimétidine, un médicament anti-histaminique en vente libre aux Etats-Unis. Voilà de quoi rassurer les investisseurs qui peuvent retrouver, sur leurs sites boursiers favoris, le communiqué de presse post-CROI de Gilead mentionnant la petite hausse de créatinine. Tout cela nous rassure-t-il vraiment, en tant que séropos ?

### Gilead se met en quatre pour nous\*

Annoncé aussi à la CROI 2009, le Quad se présente bien en phase II. Ce comprimé « quatre en un » contenant de l'emtricitabine (Emtriva®), du ténofovir (Viread®), de l'elvitegravir (un nouvel anti-intégrase) et du cobicistat (un nouveau booster, voir brève ci-dessus) a été comparé dans un essai de phase II à un traitement à base d'Atripla® : (efavirenz, emtricitabine et tenofovir). Le Quad s'est avéré non inférieur au traitement comparé, avec moins d'effets secondaires, notamment au niveau du système nerveux central. Au vu de ces résultats encourageants, des études de phase III sont envisagées. Là encore, patience avant de bénéficier d'une éventuelle simplification de prise de traitements...

### LEDGF/p75, un cofacteur de l'intégrase\*

Il s'agit d'une nouvelle molécule, première de sa catégorie. Parce que le VIH ne peut pas se répliquer indépendamment, il utilise ou détourne des processus cellulaires pour parvenir à ses fins. Ainsi, l'intégrase seule ne peut assurer l'intégration de la forme ADN du virus dans nos chromosomes. Le virus utilise alors des partenaires cellulaires dont une protéine, LEDGF/p75, plus particulièrement étudiée par des chercheurs de Louvain en Belgique. Décodons : LEDGF est l'abréviation anglaise de Lens Epithelium-Derived Growth Factor, pour facteur de croissance dérivé de l'épithélium de la lentille (celle du cristallin dans l'œil), mais ce facteur n'est pas retrouvé uniquement à ce niveau ; c'est le même qu'une protéine identifiée dans d'autres circonstances et qui joue le rôle d'un co-activateur de transcription. Les facteurs de transcription et les protéines qui les accompagnent permettent et facilitent le démarrage de l'expression d'un gène en interagissant avec l'ADN ; c'est le cas de la protéine appelée p75, 'p' parce que c'est une molécule de type protéine et '75' parce que sa masse moléculaire est de 75 kilo Dalton\*.

La présentation décrivait la démarche conduite pour identifier des inhibiteurs de ce partenaire de l'intégrase qui lui permet de mieux interagir avec l'ADN. Après criblage d'un très grand nombre de composés chimiques, les chercheurs ont pu identifier des molécules capables de bloquer l'interaction entre l'intégrase et LEDGF/p75. De plus, parce qu'ils ont pu obtenir des informations très précises\* sur la façon dont ces deux protéines interagissent, ils ont alors rapidement optimisé les molécules identifiées et sont arrivés à des composés capables d'inhiber la réplication virale en laboratoire. De plus, ces inhibiteurs, baptisés LEDGINs, agissent sur des variants du VIH résistants aux inhibiteurs d'intégrase. L'application en clinique n'est pas pour tout de suite, mais il semble que les études réglementaires préalables à l'investigation clinique (études de toxicité cellulaire et animale, pharmacocinétique, etc.) soient prometteuses. A suivre dans de futurs protocoles.

### Raltegravir (Isentress®) : quoi de neuf ?

Plusieurs présentations montraient les avancées avec cet inhibiteur d'intégrase. Les lecteurs intéressés par les détails se reporteront au chapitre suivant : Zoom sur Isentress®. L'introduction du raltegravir dans un traitement antirétroviral est associée à des changements corporels minimes à 96 semaines chez des personnes naïves de traitement\*. Chez les personnes co-infectées VIH et hépatite B ou C, qu'elles soient naïves de traitement ou pré-traitées, le raltegravir s'est avéré aussi efficace qu'un traitement de référence pour contrôler la charge virale, et il est bien toléré, notamment au niveau du foie\*.

#58

#49

Le Dalton est l'unité de masse appropriée à l'échelle moléculaire

Grâce à la production d'un co-cristal entre les deux protéines, élément de base pour cartographier avec une résolution très poussée leurs domaines de contact

Le profil métabolique est favorable, voir présentation sous forme d'affiche #720.

Données issues des essais STARTMRK et BENCHMRK, voir présentation sous forme d'affiche #662

Protocoles n°60 - page 9  
www.actupparis.org/article3949.html

# Zoom sur Isentress®

CROI

#720

## Changements corporels – raltegravir/Isentress® et profil métabolique chez les personnes naïves de traitement\*.

La prise de nombreux antirétroviraux est associée à l'émergence de changements métaboliques caractérisés par des anomalies lipidiques, une intolérance au glucose et des effets indésirables au niveau de la répartition des graisses. Le raltegravir est un antirétroviral récemment introduit dans les traitements contre le VIH qui inhibe l'intégrase du virus, une enzyme qui permet l'intégration du patrimoine génétique viral dans celui de la cellule infectée. Des données de tolérance à 48 semaines avec ce produit ont été présentées auparavant à un autre congrès. Celles à 96 semaines ont été présentées à la CROI par des équipes américaines et italienne.

Bien toléré chez les personnes naïves de traitement à 48 semaines avec un minimum de changements au niveau corporel et des lipides et glucose, l'inhibiteur d'intégrase raltegravir présenterait un profil tout aussi favorable à 96 semaines selon les résultats d'un essai randomisé, en double aveugle, de non infériorité. Cet essai a recruté 563 personnes, comme toujours, en très grande majorité masculine (plus de 80 %) ... et compare, en combinaison avec un traitement à base de tenofovir et emtricitabine (Truvada®, Emtriva®/Viread®, le raltegravir à 400 mg deux fois par jour à l'efavirenz (Sustiva®) 600 mg.

Le raltegravir présente des effets non inférieurs à l'efavirenz à 96 semaines en terme de suppression virale (environ 80 % de charge indétectable, c'est-à-dire inférieure à 50 copies par millilitre, dans les deux groupes) et d'augmentation de CD4 (avec un peu plus pour le raltegravir, +240 versus +225). Les changements de concentrations en cholestérol total, cholestérols LDL et HDL et triglycérides par rapport aux valeurs initiales sont significativement plus faibles qu'avec l'efavirenz, quoique le rapport entre le cholestérol total et le cholestérol HDL ne diffère pas entre les deux groupes. De même, il n'y a pas de différence entre les deux traitements (RAL versus EFV) côté gain de masse grasseuse : chez les 75 personnes (37 versus 38) ayant passé un scan DEXA\*, les changements de composition corporelle sont en moyenne de +23 % versus +24 % au niveau des bras, +17 % versus +15 % pour les jambes et +22 % versus +25 % au niveau du tronc. Pour l'ensemble de l'organisme, les gains moyens étaient de +20 versus +21 %. Trois personnes dans le groupe RAL et deux dans le groupe EFV présentaient une lipodystrophie\* à 96 semaines.

Ces résultats suggèrent aux auteurs qu'un traitement incluant le raltegravir présente à 96 semaines, un profil métabolique favorable associé à des changements corporels minimes chez les personnes naïves de traitement.

Pour Dual-Energy X-ray Absorptiometry, une méthode non invasive employée en imagerie médicale pour mesurer la densité des tissus ; elle permet notamment de mesurer la masse grasseuse intra-abdominale péri-viscérale.

Définie par au moins 20 % de perte grasseuse appendiculaire dans le scan DEXA ; pour l'ensemble des personnes évaluées. En moyenne, les changements au niveau appendiculaire étaient de +18 % et +17 % dans les deux groupes.

### Co-infection – raltegravir et tolérance hépatique chez les personnes co-infectées VIH-virus de l'hépatite B ou C\*

Plusieurs essais de phase III de l'inhibiteur d'intégrase du VIH raltegravir ont inclus des personnes co-infectées par le VIH et un virus de l'hépatite (B ou C). Il s'agissait de l'essai STARTMRK pour les personnes séropositives au VIH naïves de traitement et des essais BENCHMRK 1 et 2 chez les personnes prétraitées par antirétroviraux anti-VIH en échec thérapeutique\*. Le travail présenté par des laboratoires allemand et américain visait à évaluer l'efficacité et la sécurité d'emploi dans le sous-groupe des personnes co-infectées.

Les participants co-infectés devaient être en infection chronique, mais pas aiguë, pour l'hépatite, avec des restrictions pour la fonction hépatique (mesures des tests fonctionnels inférieures à 5 fois celles de la fonction normale). L'infection par le virus de l'hépatite B était définie par une positivité pour l'antigène de surface et celle de l'hépatite C par la détection d'un ARN viral ou la présence d'anticorps reconnaissant le virus. Pour chaque essai le raltegravir (RAL) était comparé à un autre traitement, tous deux en combinaison avec un traitement de fond optimal – pour STARTMRK, RAL versus EFV, en combinaison avec un traitement à base de tenofovir et emtricitabine (Truvada®) et, pour BENCHMRK, RAL versus placebo en combinaison avec un traitement de fond optimal. Les co-infectées représentaient 16 % des personnes ayant déjà reçu un traitement antirétroviral (6 % VHB+, 9 % VHC+ et 1 % VHB+ et VHC+, pour un total de 114 co-infectées sur 699 séropositives au VIH) et 6 % de celles naïves de traitement (4 % VHB+, 2 % VHC+ et 0,2 % VHB+ et VHC+, pour un total de 34 co-infectées sur 563 séropositives au VIH).

Le raltegravir s'est avéré efficace qu'il y ait co-infection ou pas au niveau du contrôle de la charge virale du VIH et de l'augmentation des CD4.

Pour l'essai chez les personnes naïves de traitement STARTMRK, le contrôle viral est effectif chez 93 % des personnes pour le groupe RAL versus 92 % pour le groupe EFV chez les co-infectées (ce qui représente 14 personnes co-infectées sur 15 avec RAL versus 12/13 avec EFV) – par comparaison, chez les mono-infectées VIH, il y a 90 % de personnes qui contrôlent leur charge virale avec RAL versus 89 % avec EFV (214/238 versus 210/235).

Dans les essais BENCHMRK chez les personnes pré-traitées en échec thérapeutique pour le contrôle du VIH et co-infectées hépatite, 63 % contrôlent leur virémie VIH avec RAL associé à un traitement de fond optimal versus 15 % pour le groupe placebo, c'est-à-dire uniquement le traitement de fond optimal possible (ce qui représente, respectivement, 41 personnes co-infectées sur 65 avec RAL versus 5/34) – par comparaison, chez les mono-infectées VIH, il y a 61 % de personnes qui contrôlent leur charge virale avec RAL versus 31 % avec le traitement de fond seul (221/360 versus 57/186).

Une augmentation des CD4 est aussi trouvée avec le raltegravir, comparable au groupe comparateur dans l'essai STARTMRK et plus importante par rapport au placebo (plus traitement optimal de fond dans les deux cas) dans les essais BENCHMRK. Chez les co-infectées, les chiffres sont de +218 avec RAL versus +257 avec EFV et +106 avec RAL versus +30 avec placebo – par comparaison, les chiffres chez les personnes mono-infectées sont de +241 avec RAL versus +223 avec EFV et +127 avec RAL versus +52 avec placebo.

La tolérance était bonne chez les personnes co-infectées avec néanmoins des élévations plus fréquentes des niveaux des enzymes hépatiques que chez les mono-infectées VIH (élevations de grade 2, 3 et 4). Cette élévation était observée quel que soit le traitement comparé (RAL ou EFV pour STARTMRK et RAL ou placebo, plus traitement de fond optimal dans les deux cas, pour BENCHMRK).

#662

Voir aussi Protocoles 50 de mars 2008 et 55 de mars 2009

# Spécificités Féminines

#294

## Sexe et infection à VIH – progression et différences entre femmes et hommes\*

L'investigatrice présentant ses travaux rappelle d'emblée que les spécificités de l'immunité féminine et de la réponse des femmes à l'infection par le VIH sont pratiquement inconnues. L'existence de variabilités cycliques caractéristiques de la physiologie féminine peut certes compliquer les études, mais il faut bien noter que rares sont les travaux décrivant des spécificités féminines. La raison en est que, historiquement, la recherche médicale s'est désintéressée de la question des différences entre les deux sexes – en se focalisant pourtant sur les hommes, comme nous ne cessons de le rappeler au vu des faibles pourcentages de femmes recrutées dans les essais aujourd'hui, alors que l'épidémie s'est féminisée.

Celle qui est la première à combattre les éléments étrangers s'infiltrant dans notre corps, par opposition à la réponse dite acquise.

Le travail présenté complète donc de trop rares études antérieures en s'attachant à identifier les différences pouvant rendre compte du risque accru pour les femmes, par rapport aux hommes donc, d'entrer dans la phase sida. En comparant différents acteurs de la réponse immunitaire (cellules dendritiques, production d'interféron gamma), la réponse immune dite innée\* semble avoir un rôle pivot et apparaît comme l'explication de la différence entre les deux sexes en termes d'activation immune et de progression de la pathologie.

#608

## Etude DIVA 01 – raltegravir et pénétration vaginale\*

Chaque médicament a son propre profil de distribution dans l'organisme, avec des différences observées au niveau de différents tissus. Pour les antirétroviraux, une charge virale contrôlée mesurée en routine au niveau sanguin informe si le contrôle est effectif dans le sang, mais ne signifie pas nécessairement que c'est le cas partout dans l'organisme. En particulier, il est crucial de contrôler la virémie au niveau du tractus génital de la femme. Ceci permet d'éviter la transmission verticale au bébé ou une transmission sexuelle, mais aussi d'éviter l'émergence de résistance dans le compartiment génital. L'apparition de telles résistances du virus à ce niveau aurait pour conséquence de permettre à la fois la transmission d'un virus résistant d'emblée, mais aussi, parce que le virus peut circuler d'un compartiment à l'autre de l'organisme, de permettre au VIH de se retrouver sous forme résistante au niveau sanguin.

Dans le cadre d'une étude systématique de l'accessibilité des antirétroviraux au niveau des organes génitaux chez les femmes séropositives, plusieurs investigateurs d'équipes françaises ont présenté des données de pénétration de l'inhibiteur d'intégrase raltegravir dans le compartiment cervico-vaginal. L'étude DIVA 01 présente le cas du raltegravir et devrait être suivie d'études DIVA similaires pour les autres antirétroviraux.

L'étude a porté sur 14 femmes séropositives de plus de 18 ans et non enceintes avec une charge virale plasmatique contrôlée depuis au moins trois mois. De plus, au cours des deux jours précédents, elles ne devaient pas être en période de règles, avoir eu un rapport sexuel, ou effectué un traitement intra-vaginal. A moins d'une heure d'intervalle, une collecte de sang et de fluide cervico-vaginal est effectuée pour y doser les quantités de raltegravir et de VIH. Le seuil de détection avec la méthodologie utilisée était de 40 copies par millilitre pour le sang et 200 copies par millilitre pour le liquide cervico-vaginal.

Les investigateurs ont trouvé que le raltegravir se distribue plus efficacement dans le compartiment cervico-vaginal que dans le sang – le rapport est d'un facteur 2,3, avec une concentration de cet antirétroviral 16 fois supérieure à la concentration qui permet de bloquer à 95 % l'infection par le VIH-1 dans des essais en laboratoire. Toutes les femmes présentaient une charge virale contrôlée au niveau cervico-vaginal (inférieure à 200 copies/mL), malgré la présence d'une infection vaginale asymptomatique chez trois d'entre elles. La charge virale plasmatique était inférieure à 40 copies/mL, mis à part chez deux femmes (169 et 88 copies/mL), mais les investigateurs notent qu'il s'agit de blips\*, dans la mesure où d'autres évaluations plasmatiques entourant l'étude présentée conduisaient à l'indétectabilité. Enfin, il n'y avait pas de corrélation entre la quantité de raltegravir dans le sang et le fluide cervico-vaginal, ni entre la quantité retrouvée dans ce liquide et la durée de prise de l'antirétroviral.

Les auteurs de l'étude concluent sur l'intérêt potentiel du raltegravir en combinaison avec d'autres antirétroviraux connus pour bien pénétrer dans le tractus génital pour des stratégies de prévention de la transmission du virus ou d'émergence de résistance.

Virémie intermittente alors qu'elle est habituellement indétectable.

# Changements métaboliques et corporels

#68

## Pathogenèse et prise en charge de l'accumulation de la graisse viscérale\*

### De quoi s'agit-il ?

Observée au cours de l'évolution de l'infection par le VIH et distincte de celle sous-cutanée et rétropéritonéale, la graisse viscérale correspond à une accumulation au niveau des membranes issues des replis du péritoine ; elle est dite omentale et mésentérique\*. Cette accumulation n'est sans doute pas directement liée au virus, mais plutôt associée à la prise de traitement, sans que l'on puisse véritablement incriminer l'un plutôt que l'autre. Paradoxalement, elle pourrait être liée au contrôle de l'infection. L'orateur à la CROI – Marshall Glesby de New York – mentionne d'autres pathologies graves où un contrôle réussi peut avoir comme conséquence des modifications métaboliques, peut-être en lien avec une réponse immune.

### Quelle en est l'origine ?

Le tour d'horizon présenté sur ce sujet fait apparaître finalement le peu de compréhension du mécanisme sous-tendant l'accumulation de dépôts graisseux au niveau viscéral. Parmi les pistes possibles, on notera :

- des travaux montrant une dérégulation du métabolisme des acides gras ;
- une augmentation des concentrations locales de cortisol à cause d'une conversion aberrante à partir de cortisone ;
- l'hypothèse d'un retour exagéré vers la normale ;
- un lien avec la reconstitution immune, par le biais d'une proximité au niveau des dépôts graisseux de certaines cellules associées au métabolisme, comme les adipocytes, avec des cellules participant à l'immunité, comme les macrophages ;
- pour finir, une contribution possible d'une déficience en hormone de croissance\*. Effectivement, chez l'homme – pas de données chez la femme... – la sécrétion nocturne de cette hormone diminue de 50 % chez les séropositifs ayant une redistribution des graisses par rapport aux hommes n'en ayant pas, qu'ils soient séropositifs ou pas.

### Pourquoi s'en débarrasser ?

Intervenir pour diminuer cette accumulation permettrait :

- de réduire les risques cardiovasculaires, (voir aussi la présentation #703, montrant que l'adiposité viscérale, mais pas celle généralisée à tout le corps, est un facteur prédictif de maladies cardiovasculaires chez les hommes séropositifs) ;
- d'éviter de développer un diabète ;
- d'améliorer la qualité de vie ;
- d'améliorer la densité minérale osseuse ;
- et aussi, peut être, de réduire le risque de fibrose hépatique, (voir la présentation #69 de Jacqueline Capeau sur les altérations du foie chez les personnes séropositives pour le VIH).

Le péritoine est une fine membrane qui tapisse la cavité abdominale et l'extérieur des viscères qui se trouvent en fait contenus dans la cavité formée par les replis du péritoine ; l'omentum entoure les parois de l'abdomen et les viscères abdominaux et le mésentère connecte une partie de l'intestin grêle à la paroi abdominale ; les parties rétropéritonéales sont en arrière et en dehors de la cavité (appareil urinaire par exemple).

hormone naturelle sécrétée de façon cyclique par les cellules du lobe antérieur de l'hypophyse et impliquée dans la croissance

CROI

**Comment intervenir ?** Des études portant sur un nombre limité de personnes, parfois sans contrôles, ont évalué l'impact de l'effort physique pour perdre du poids, comme des séances d'aérobic, ou des consultations de diététique pour modifier le mode de vie. Les résultats sont mitigés et nécessiteraient des études plus poussées. Une autre piste consiste à modifier les traitements, mais là, les résultats sont globalement décevants et parfois pas reproductibles. L'utilisation de thiazolidinediones\* qui permettent de diminuer la masse grasseuse viscérale chez les diabétiques (non séropositifs) n'a pas eu d'effet bénéfique chez les personnes séropositives. Un autre anti-diabétique, la metformine, réduit la masse grasseuse, mais de façon non sélective puisque celle sous-cutanée l'est aussi, avec un risque accru de lipoatrophie. Lors de l'essai ACTG A5079, de la testostérone en gel transdermique a été évaluée pour traiter l'hypogonadisme\* qui est associé à une accumulation viscérale de graisse. Une perte -ce qui aggrave les symptômes- a été constatée au niveau sous-cutané, mais pas viscéral. Pour finir, des essais de traitement par de l'hormone de croissance humaine (une forme artificiellement produite, dite recombinante) à forte dose (6 mg) ont permis d'obtenir une réduction de 40 % des graisses viscérales – et de 10 % au niveau sous-cutané. Cependant, cet effet est réversible à l'arrêt du traitement et, de plus, associé à des effets indésirables non négligeables (symptômes musculo-squelettiques et augmentation du glucose pouvant conduire à un diabète). Du coup, des doses plus faibles ont été évaluées (0,33, 0,7 et 4 mg) dans d'autres essais avec une plus ou moins bonne tolérance, mais des effets moindres. Cette piste semble progressivement abandonnée au profit de l'utilisation d'un modulateur de la voie de signalisation associée à l'hormone de croissance. En l'occurrence, il s'agit d'utiliser un analogue d'un facteur de libération de cette hormone\*, une molécule de synthèse appelée tésamoréline (Egriffta®) ou TH9507 du laboratoire canadien Theratechnologies. Deux essais de phase III publiés indiquent que ce composé permet une réduction d'environ 11 % de l'adiposité viscérale avec une bonne tolérance, et sans effet au niveau du glucose. Ce composé est en cours d'évaluation par la FDA et un avis est attendu pour fin mars. Ce pourrait être le premier médicament anti-adiposité viscérale pour les personnes séropositives atteintes de lipodystrophie.

### En conclusion

L'orateur rappelle que diminuer sélectivement l'adiposité viscérale sans augmenter la lipoatrophie reste un défi et que les pistes qui ont donné des résultats encourageants (hormone de croissance recombinante et surtout tésamoréline) nécessitent une vigilance lors d'utilisation prolongée – ce qui sera nécessaire puisque les effets sont réversibles à l'arrêt du traitement. Enfin, on ne connaît pas la diminution optimale de graisse viscérale requise pour un réel bénéfice clinique.

Molécules aussi appelées glitazones, utilisées pour le traitement du diabète.

Altération de l'appareil reproducteur associant une perte de fonctionnalité des ovaires ou testicules avec impact sur la production d'hormones.

Le GHRF pour Growth Hormone Releasing Factor



# En route vers l'éradication ?

**Arrivera-t-on un jour à éradiquer le VIH hors de l'organisme ? Plusieurs pistes sont ouvertes, en voici quelques unes.**

## Comment définir la guérison ?\*

#19

Anthony Fauci, dans sa conférence plénière en prélude à la conférence, rappelait la définition d'une guérison (cure en anglais) : une rémission permanente ne nécessitant pas le recours à un traitement – comme en cas de pneumonie où l'utilisation d'antibiotiques conduit à la guérison. Clairement, les antirétroviraux actuels, même en rajoutant les dernières molécules aux trithérapies efficaces, ne permettent pas d'éliminer le virus de l'organisme. Plusieurs jours après arrêt des traitements, le virus redevient détectable dans le sang. Le traitement par interleukine 2 visant à purger les réservoirs où le virus se tapit en modulant la réponse immunitaire n'a pas permis non plus la guérison. Plusieurs pistes sont néanmoins poursuivies pour y parvenir\*.

Peut-on faire un compromis et, à défaut d'élimination totale – ce que les anglosaxons appellent une stratégie de stérilisation (comme lorsque l'on veut éliminer ou éviter la croissance des microbes dans une préparation alimentaire) – parler de guérison fonctionnelle ? Celle-ci serait définie par une suppression permanente de la réplication virale sans éradication. Anthony Fauci précise que pour y arriver, il est nécessaire d'obtenir un contrôle immunologique effectif de la réplication et de la dissémination du virus dans l'organisme. Pour y arriver, tout porte à croire qu'il faille

- soit un traitement débuté tôt, très tôt, notamment pour éviter les dégâts causés par l'infection au niveau du système immunitaire du tube digestif par exemple,
- soit une intensification du traitement antirétroviral incorporant de nouvelles molécules. Avec les traitements disponibles aujourd'hui, force est de constater que l'intensification n'est pas efficace pour purger le corps humain du VIH\*.
- soit, enfin, l'utilisation d'un vaccin thérapeutique lorsque l'organisme est encore à même de bien répondre, c'est-à-dire le plus tôt possible et en combinaison avec une trithérapie (des vaccins de ce type commencent à voir le jour).

## Guérir du VIH : est-ce réaliste ?\*

#182

Avec ce titre provocateur, Frank Maldarelli de l'institut national du cancer américain et en charge du programme de résistance aux antirétroviraux anti-VIH aborde son exposé sur l'éradication du VIH en posant les requis suivants : pas de réplication virale apparente, pas de virémie détectable, pas d'utilisation de thérapie antirétrovirale et cela sur une durée illimitée. Par contre, il estime qu'une élimination de toutes les cellules infectées n'est pas forcément requise et qu'espérer arriver à un retour à la normale en terme de fonction immunitaire est trop demander pour le moment, du moins dans le cadre de ce qu'il présente.

**CROI**

Voir nos précédents numéros, notamment avec les inhibiteurs de HDAC.

Voir les présentations # 279 à 285 à propos de l'effet de l'intensification de traitement sur les réservoirs du VIH et l'activation immune.

Il existe des obstacles à l'éradication, et notamment des zones d'ombre, principalement sur deux points. Tout d'abord sur l'origine de la réplication virale persistante malgré les traitements antirétroviraux. S'agit-il de cycles actifs de réplication ? De réservoirs de cellules infectées dotées d'une grande durée de vie ? De sanctuaires pour le VIH ? Une combinaison de tout ou partie de cela ? La réponse n'est pas claire, malgré la multitude de travaux sur le sujet. D'autre part, dans quel état se trouvent les cellules infectées sous traitement ? Sont-elles activées, quiescentes, capables de se multiplier ? Là encore, il n'y a pas de réponse simple. Au moins, on sait que les cellules qui constituent les réservoirs du VIH peuvent être des lymphocytes et des macrophages et que les sites qui les hébergent peuvent être des zones où l'accès aux traitements peut ne pas être optimal – le cerveau, le tube digestif, le système urinaire. Qu'il s'agisse de type cellulaire ou de site anatomique, la liste n'est sans doute pas complètement connue\*.

Dans ce qui suit, plutôt que de tenter de faire un bilan – complexe – de ce qui est connu, le parti a été pris d'exposer deux pistes possibles, distinctes des approches déjà abordées dans Protocoles récemment : une approche de thérapie génique en quelque sorte et une autre foncièrement différente de la majorité des stratégies envisagées. Deux approches distinctes, mais à quel prix ?

## **Premiers pas vers un protocole individualisé de traitement des cellules souches hématopoïétiques pour invalider le récepteur CCR5, un co-récepteur du VIH\***

En février 2009, le cas d'un homme diagnostiqué séropositif depuis plus de dix ans atteint de leucémie myéloïde aiguë et traité par transplantation de cellules souches hématopoïétiques\* faisait la une du journal américain *The New England Journal of Medicine*. En effet, les cellules du donneur utilisées pour reconstituer les populations affectées par la leucémie avaient la particularité de présenter une forme tronquée du récepteur CCR5, un des co-récepteurs du VIH. Ce type d'altération observable chez 1 % des personnes de type caucasien est caractérisé par une résistance naturelle à l'infection par le VIH. Du coup, alors qu'il prenait depuis quatre ans un traitement antirétroviral efficace, ce malade a pu contrôler sa charge virale après arrêt de ses traitements antirétroviraux sur une période de 20 mois d'observation après transplantation. Le virus était indétectable au niveau sanguin, de la moelle osseuse et de la muqueuse rectale.

Même s'il ne s'agit pas d'une guérison à proprement parler, cette observation suggère qu'une stratégie visant à rendre le récepteur CCR5 non permissif pour l'infection par le VIH permettrait au moins une rémission. Les inhibiteurs de CCR5, comme le maraviroc (Celsentri®), ajoutés à un traitement antirétroviral ne permettent pas une rémission comme celle observée après transplantation, d'où la recherche d'autres protocoles de traitement. Des équipes américaines académiques de la côte ouest à Los Angeles se sont associées à la société de biotechnologie Sangamo Biosciences spécialisée dans le développement et la commercialisation de protéines très particulières, appelées « à doigts de zinc » qui se lient à l'ADN, et assurent soit la régulation de l'expression des gènes – des facteurs de transcription –, soit une correction génétique à visée thérapeutique. C'est de ce deuxième type dont il est question ici, et les protéines sont en l'occurrence des nucléases à doigt de zinc. Brièvement, cette dernière appellation provient du fait que leur site d'interaction avec l'ADN ressemble à deux doigts pointant vers celui-ci et que, de plus, des atomes de zinc y sont présents pour assurer la conformation tridimensionnelle adéquate. Ces protéines peuvent être modifiées pour se lier à une séquence d'ADN spécifique et pour intégrer une activité de coupure de l'ADN à l'endroit visé ainsi spécifiquement, par introduction d'une activité enzymatique appelée nucléase – parce qu'elle coupe les liaisons entre les acides nucléiques constituant la séquence d'ADN. Les chercheurs de Sangamo Biosciences se sont bien sûr intéressés à des nucléases à doigt de zinc ciblant le gène du récepteur CCR5 !

Un article récent dans *Nature Medicine* révèle justement un nouveau réservoir, les cellules progénitrices hématopoïétiques de la moelle osseuse.

#387

cellule nichant dans la moelle osseuse chez l'adulte et dont la première division lors de sa multiplication est asymétrique, une cellule fille restant identique à celle d'origine et l'autre pouvant donner naissance aux cellules de la circulation sanguine (globules blanc et rouge) et aux plaquettes

Voir Protocoles 59.

Tropisme CXCR4,  
voir Protocoles 41 de février 2006

#497

Cette recherche en est encore à ses prémices. Il ne s'agit pas en l'occurrence d'une étude clinique, mais d'expériences de faisabilité, notamment par le biais d'expérimentation animale. Dans un premier temps, les chercheurs ont optimisé le processus expérimental permettant de faire rentrer leur nucléase spécifique de CCR5 dans des cellules souches hématopoïétiques humaines. Ils ont ensuite greffé ces cellules modifiées dans une souche de souris immunodéprimées particulière qui permet le développement d'un lignage humain dérivé des cellules souches injectées. Parce que le processus d'inactivation n'est pas efficace à 100 % parmi les cellules souches greffées, les animaux présentent alors un certain pourcentage de cellules humaines dérivées des cellules souches déficientes pour le co-récepteur CCR5 parmi des cellules à CCR5 intact. En parallèle, un groupe contrôle d'animaux a reçu des cellules souches hématopoïétiques humaines non modifiées au niveau du CCR5. Cela permet d'évaluer le devenir respectif des cellules humaines greffées chez l'animal après infection des souris par le VIH – qui ne peut contaminer que les cellules humaines injectées et dérivées. Les animaux ayant reçu des cellules traitées par la nucléase sont alors enrichis en cellules circulantes défectives pour le gène CCR5 par rapport aux animaux contrôles, ce qui indique que les cellules greffées traitées par la nucléase sont protégées de l'infection. Cette protection des cellules humaines est retrouvée dans plusieurs tissus de souris, dont le système immunitaire spécifique du tube digestif\* – douze semaines après greffe, le virus n'y était pas détectable.

Ces travaux ouvrent la voie pour un traitement clinique personnalisé. Cependant, l'accessibilité et le prix d'une telle stratégie n'en feront pas de sitôt un traitement de masse. De plus, il s'agit d'un effet observé pour les virus VIH à tropisme CCR5. Il faudra envisager autre chose quand un autre co-récepteur du VIH s'en mêle\*.

## Accélération de la décroissance virale par un nucléoside mutagène pour le VIH\*

La société Koronis Pharmaceuticals en collaboration avec d'autres chercheurs américains s'intéresse à un concept complètement différent des traitements antirétroviraux actuels. Au lieu de contenir le virus en limitant au mieux la charge virale, il s'agit ici au contraire de faire exploser le virus dans l'organisme sous des formes ayant accumulé de multiples mutations. Ce n'est pas de la science-fiction puisque la société de biotechnologie dispose d'une molécule faisant précisément cela et une phase II a été conduite avec le produit correspondant. Comment ont-ils pu convaincre des cliniciens – et des malades – de se prêter à cet essai ? La réponse tient dans la notion anglaise de viral fitness, ce qui peut se traduire par le succès qu'aurait un virus à se reproduire ou à s'adapter dans l'organisme. Il s'agit d'un concept développé dans la théorie de l'évolution, où, souvent, l'espèce ou le variant qui se reproduit le plus vite remplacera les autres.

La situation est cependant plus complexe avec le VIH qui mute en permanence à cause du mécanisme intrinsèque de réplication de son patrimoine génétique qui est un peu fruste : la transcriptase inverse se trompe très souvent. Lors de la phase chronique d'infection, nous sommes donc habités par de multiples variants du VIH avec des séquences affiliées, mais présentant des différences ici et là, c'est-à-dire des mutations qui sont le plus souvent délétères pour la fitness du VIH. Certains s'adaptent très bien à l'organisme pour s'y répliquer, mais d'autres sont moins adaptés. Comme le processus de mutation est aléatoire, certains variants peuvent déjà posséder des mutations les rendant résistants à un traitement. Ainsi, en cas de pression sur le virus dominant par traitement antirétroviral non optimal, une forme, certes moins performante, mais résistante, peut prendre le relais.

En forçant le virus – sous ses différentes variantes – à muter de façon accélérée, celui-ci pourrait alors devenir de moins en moins adapté à survivre, voire carrément inapte. Il s'agit d'induire un « taux d'erreur catastrophique » pour reprendre les termes des concepteurs et des initiateurs de la théorie – qui, au passage, n'est pas nouvelle, puisque introduite en virologie il y a plus de 25 ans. A terme, les variants ainsi produits devraient tout bonnement disparaître de l'organisme. Voilà pour la théorie.

Quant à la pratique, une molécule de type nucléoside avec précisément ce pouvoir mutagène chez le VIH a été évaluée. Il s'agit de la molécule appelée KP1212 ou

plutôt de sa pro-drogue KP1461\*. Il s'agit d'un analogue nucléosidique qui va remplacer une des bases de l'ADN, la cytidine\*, lorsque la transcriptase inverse convertit le patrimoine génétique du VIH (de l'ARN) en ADN. Contrairement aux autres analogues nucléosidiques, l'insertion du KP1212 n'entraîne pas l'arrêt de la formation du brin d'ADN viral rétrotranscrit. Au contraire, ce composé peut ensuite se lier non seulement à la base complémentaire de la cytidine qu'il remplace, la guanosine (G), mais aussi, et c'est là la source de l'activité inventive du produit, à une adénosine (A), car il ressemble en quelque sorte aussi à une thymidine (T). A partir de là, le processus de mutation de la séquence d'ADN viral rétrotranscrit est effectivement amplifié puisque cela introduit une erreur dans la séquence, erreur qui n'est pas due cette fois au caractère frustré de la transcriptase inverse, mais au design du produit.

Le concept d'accélération d'induction de mutations est apparemment avéré en laboratoire et la molécule est bien tolérée, apprend-on sur le site de la société Koronis et sur le poster présenté à la CROI. On apprend aussi que le produit n'a pas été efficace sur une période de 124 jours pour diminuer la charge virale lors de l'essai clinique de phase II. Cela ne semble pas décourager les investigateurs, arguant que la période est trop courte pour voir l'effet attendu, ce qui est confirmé par les études en laboratoire avec des cultures de cellules infectées où la quantité de virus ne varie pas avant la phase d'effondrement des populations virales. On doit en conclure que la durée de l'essai était trop courte... En absence d'effet clinique, les travaux présentés au congrès s'attachent à démontrer que la molécule produit néanmoins de multiples variations, mécanisme préalable à l'effondrement ultérieur théorique. Chez 10 personnes séropositives traitées avec le produit KP1461 et 10 autres séropositives ne l'ayant pas reçu, les séquences de plus de cent virus par personne ont été comparées et analysées au jour 0, puis après 56 et 124 jours. Effectivement, il y a plus de mutations après traitement avec le KP1461 et, du fait du mécanisme décrit ci-dessus, certaines mutations sont préférentiellement retrouvées en cas de traitement (excès de mutations de type A vers G et G vers A). Pour un changement de paradigme, c'en est un ! On passe de l'utilisation de molécules visant à éviter la reproduction virale et les mutations de résistance aux traitements, à une approche favorisant la réplication et l'apparition de mutants. Les investigateurs se veulent rassurants en estimant que sur 100 mutations du virus, 49 % donnent lieu à un virus inefficace, 50 % à un virus avec une fitness réduite... et le 1 % restant pourrait participer à l'émergence d'un supervirus. Cela n'a pas l'air de déranger les théoriciens puisque, disent-ils, l'évolution du VIH n'a pas sélectionné un tel virus dans la nature, c'est-à-dire un supervirus qui serait susceptible de tuer son hôte et serait donc inefficace pour se propager d'un individu à un autre et perdurer. Soit, admettons que l'argument tienne la route à l'échelle de la propagation de l'épidémie, mais, à titre individuel, nous ne voudrions pas artificiellement devenir l'hôte d'un tel supervirus : l'éradication du VIH ne passe pas par notre élimination ! Malades, cliniciens et chercheurs qui nous lisez, n'hésitez pas à nous contacter pour nous dire ce que vous pensez de cette approche !

Une pro-drogue est une molécule qui n'est pas directement active mais qui diffuse bien dans l'organisme où elle va être transformée en sa forme active, en l'occurrence ici en la molécule KP1212.

La cytidine représente le C des quatre blocs de base A, T, G et C de l'ADN, A s'appariant avec T et G avec C dans la double hélice.



# **Lipodystrophies au féminin pluriel**

# A l'écoute des femmes

**Marilou Gagnon est infirmière, professeure et chercheure. Présente à Act Up pour deux mois, elle vient du Québec où elle a mené une étude intitulée « Femmes vivant avec le VIH/sida et lipodystrophie : étude du processus de transformations corporelles ». Elle nous en parle.**

**Tu viens de finir ta thèse qui portait sur l'expérience des femmes séropositives confrontées aux lipodystrophies. Qu'est-ce qui a motivé ta recherche ?**

C'est avant tout ma pratique clinique, car j'ai été infirmière pendant 3 ans dans une clinique du VIH au Québec avec une importante file active de personnes vivant avec le VIH. Je me suis retrouvée à gérer des personnes qui souffraient d'effets indésirables, qui exprimaient des difficultés ou qui arrêtaient leur traitement. On les voyait se transformer sous nos yeux et en même temps j'ai constaté que les lipodystrophies étaient un des tabous les plus importants dans le milieu où je travaillais. Un effet aussi visible dont on parlait aussi peu, ça m'a beaucoup interrogée. C'est comme une culture du silence autour des changements corporels alors que cela se voit. Il était inconcevable de garder le silence sur tout par rapport aux femmes.

**La clinique où tu travaillais recevait des femmes et des hommes, as-tu constaté une différence hommes/femmes ?**

L'endroit où je travaillais est le lieu où on retrouve le plus de femmes, alors qu'ailleurs il y a en général plus d'hommes et souvent gays. C'est une clinique qui a développé une capacité à travailler avec plusieurs populations, contrairement aux centres qui sont plus spécialisés sur une population. Il y a deux gros centres de référence qui font de la recherche, de la prise en charge, de la clinique. Je travaillais dans l'un d'eux, l'Unité hospitalière de recherche, d'enseignement et de soins en sidologie (UHRESS). On en parlait si peu, on n'a jamais vraiment eu de discussion en équipe pour voir l'état des choses. Comme infirmière on avait une relation particulière avec les personnes, mais c'était difficile de voir l'interaction entre médecins et malades et même entre les personnes qui venaient à la clinique. La difficulté c'est que tout se passait dans le silence, dans le non-dit, dans le non-verbal, dans des regards, des soupirs, dans des choses qui ne sont pas dites et qu'on ressent. Et c'est à partir d'une expérience particulière que j'ai commencé à réfléchir à ce que pouvaient vivre les femmes qui développaient des changements corporels. C'est mon directeur de thèse qui m'a aidé à développer un esprit critique et à sortir du cadre biomédical. C'est à partir de là que j'ai pu y réfléchir d'avantage et développer cette recherche.

**Sur quoi portait ton projet de recherche et comment l'as-tu mené ?**

Je me suis adressée à des femmes qui avaient subi des changements corporels sans nécessairement que ces changements aient été reconnus par leurs médecins traitants et diagnostiqués comme des signes de la lipodystrophie, ce qui permettait de leur laisser la possibilité de faire valoir leur subjectivité. C'était à elles de juger si elles avaient développé des changements corporels et de me contacter. Il était important pour moi de mener ce projet à l'extérieur des milieux cliniques. J'ai rencontré les femmes dans une association à Montréal, dans un milieu beaucoup moins stérile que l'hôpital, dans un environnement plus proche de leur domicile,

Femmes

dans un lieu où il était possible pour elles de parler en tant qu'expertes et d'échanger avec moi sans que je sois perçue comme l'infirmière, la chercheuse, l'experte. Il fallait renverser la relation habituelle. Ça m'a permis d'ouvrir une porte qu'on ne peut pas ouvrir dans le milieu clinique. Selon moi, le choix de ce milieu a permis de changer la dynamique et de donner la possibilité aux femmes de s'exprimer librement, et elles attendaient parfois depuis longtemps que enfin quelqu'un les écoute.

Les rencontres ont eu lieu et ensuite j'en ai fait l'analyse. C'est très technique, car comme c'est une recherche qualitative, il n'y a pas de formule magique, on ne peut pas rentrer les données dans un ordi, il faut aussi se donner entièrement à la réflexion qui accompagne cette démarche et s'imprégner des témoignages pour pouvoir en faire une analyse rigoureuse.

### **Pourquoi avoir choisi Act Up pour ton stage ?**

Ce n'était pas planifié au début de mon doctorat, c'est quelque chose auquel j'ai pensé pendant la rédaction de ma thèse, car j'ai senti avec mon expérience et les résultats de recherche que j'obtenais, que je voulais me diriger vers des projets qui allaient être de plus en plus engagés et politiques. C'est vraiment là-dedans que je me retrouve en tant que personne. C'était important pour moi de garder une période où j'allais pouvoir être en contact avec des gens qui sont sur le terrain et parce qu'Act Up est une association assez unique, je voulais profiter de cette opportunité pour prendre le temps de discuter avec des militants, de voir où on en est dans la lutte contre le VIH, de réfléchir à certains enjeux et d'observer le travail qui est fait ici par rapport à ces enjeux là. Je venais chercher quelque chose sans trop savoir quoi exactement, mais je savais que j'allais trouver à la fin.

### **Et tu as trouvé quoi ?**

J'ai trouvé un groupe de personnes qui peuvent écouter les résultats de mes recherches sans sauter au plafond (rires) et avec qui il est possible de parler de ces sujets dont personne ne veut entendre parler. Les sujets qui dérangent quoi. Mais surtout je pense que ce qu'Act Up fait, c'est de mettre en pratique des perspectives théoriques. Ce que je peux lire dans les livres par rapport à la relation entre le pouvoir et le savoir par exemple, Act Up le met en action. C'est vraiment intéressant.

### **Et que fais-tu à Act Up ?**

Je suis là en tant qu'observatrice, j'ai participé à des réunions de travail, à la commission T&R et à des rencontres, ce qui m'a permis de voir le travail de terrain de l'association. Actuellement je nourris le site de l'interassociatif Femmes & VIH. Ça rejoint beaucoup cette idée d'information = pouvoir et cela permet d'assurer une connexion entre les femmes, de créer un site qui leur soit propre et de faire circuler l'information. En le nourrissant, on constate rapidement les manques actuels et ce qui n'est pas abordé dans le domaine de la recherche par exemple. C'est bien de mettre en ligne ce qu'on trouve comme ressources et informations, mais c'est encore plus intéressant de mettre en avant ce qu'on ne retrouve pas. Ce site doit être utilisé pour faire des constats importants et des actions spécifiques. On doit aussi s'en servir pour produire ce qu'on ne trouve pas ailleurs et ainsi répondre aux besoins des femmes. Ce qui ressort beaucoup de la recherche actuelle et des autres domaines comme la prévention, c'est que la question des femmes séropos se résume aux organes génitaux, à la contraception et à la grossesse. Ça nous résume ...



# Résultats

**Cette étude est une des rares études qualitatives qui abordent la question des lipodystrophies, en fait, c'est même la première à avoir été faite auprès de femmes séropositives. Une belle démonstration du silence qui règne autour de la lipodystrophie, surtout chez les femmes.**

## **Avant de te lancer dans cette recherche, tu as du faire une revue des données existantes ?**

Ce qui est inquiétant, c'est que depuis 1998 on sait que ces changements sont présents mais la première étude avec des femmes c'est donc la mienne, et elle a été conçue en 2006 et a abouti en 2009 !

Vient après la question de calendrier, le fait qu'il y ait autant de chercheurs qui avant même de prendre le temps de comprendre l'expérience des personnes sont tout de suite passés à l'étape suivante qui est de trouver des corrélations entre des changements corporels et la santé mentale ou la qualité de vie ou l'observance - tous ces sujets populaires. Décrire l'expérience comme telle et bien la comprendre, ce n'est pas quelque chose d'optionnel dans le monde de la recherche. Dans un processus de recherche qui se déroule bien on est sensé comprendre ce à quoi on a à faire avant de le mesurer. En tant que chercheuse ça me dérange de me trouver face à une problématique qui n'est pas connue alors que des centaines de chercheurs sont déjà passés à l'étape de mesure et tirent des conclusions. Oui, ça me dérange beaucoup de savoir qu'on ne mesure peut-être pas la bonne chose.

## **Quels sont les résultats que tu as découverts à l'issue de ton analyse ?**

Selon l'approche que j'ai utilisée, 4 catégories sont ressorties des résultats : le complexe médico-pharmaceutique ; les traitements antirétroviraux ; les transformations corporelles ; la trajectoire sociale.

**Le « Complexe médico-pharmaceutique »**, c'est une catégorie qui m'a beaucoup surpris car mon intention au départ était de comprendre l'expérience des femmes qui vivent avec des changements corporels. Mais à mon grand étonnement ce qui est ressorti c'est que cette expérience est vécue à l'intérieur de ce complexe médico-pharmaceutique et on ne peut pas demander aux femmes de partager leur expérience sans tenir compte du fait que les dispositifs médicaux et pharmaceutiques déterminent la façon dont elles vivent leurs transformations corporelles. En effet, la façon dont elles vivent ces transformations est influencée par l'interaction avec le dispositif médical (le médecin traitant et les grands discours en matière de prise en charge) et le dispositif pharmaceutique (le comprimé, ce qu'il représente et d'où il vient). Ce complexe médico-pharmaceutique se définit en 3 points :

**Femmes**

- Le pouvoir du médecin sur la prise en charge en thérapeutique, car c'est le médecin qui décide de tout et qui est en position de valider ou non les transformations corporelles. La majorité des femmes que j'ai rencontrées me disaient que les changements corporels sont rarement (voire jamais) reconnus par leur médecin.
- De façon générale, les femmes parlaient du désengagement du médecin face à la lipodystrophie et la détresse que cela entraîne. Ce n'est pas un désengagement franc, ce sont des façons de maintenir le silence, de ne pas poser les questions au bon moment, de ne pas être capable de percevoir la détresse, et de ne pas permettre à la femme d'exprimer sa détresse. Et face à cela soit de banaliser ou simplement de retourner la responsabilité aux femmes, si elles arrêtent leur traitement le médecin leur dit c'est leur choix.
- La pathologisation des femmes et de leurs émotions. La difficulté de vivre les changements corporels n'est pas une question de mauvaise volonté mais les médecins sans doute pris au dépourvu, ne savent pas quoi dire ou quoi faire et laissent la prise en charge de ces problèmes à des psy. Le message que ces femmes reçoivent, alors c'est qu'elles ont un problème mental et qu'elles doivent reprendre le contrôle de leurs émotions et accepter leur corps tel qu'il est. Ça ajoute à la détresse car leur réaction serait anormale alors que visiblement il y a un problème qui est très dérangeant et cette réponse en ajoute.

Les femmes trouvent dans le complexe pharmaceutique un motif de colère, car elles ont subi une transformation corporelle à cause de médicaments qui avant tout se situent dans une logique marchande, c'est le cas des femmes qui ont été mises sous d4T et qui constatent qu'avec tout ce qu'on connaît sur l'influence de la d4T sur la lipoatrophie, ce traitement est encore prescrit malgré ce qu'elles ont vécu. On en connaissait assez pour le retirer du marché, mais il demeure commercialisé et le pire c'est que cette molécule est déployée massivement en Afrique, en combinaison avec la 3TC et la névirapine. Pour elles quand on passe à travers une transformation corporelle complète, qu'on s'est battue pour changer de traitement en essayant de convaincre le médecin, et qu'on voit que cette molécule est approuvée par l'OMS et envoyée comme traitement salvateur dans les pays où les gens ne connaissent pas le d4T et son histoire, il est évident que cette situation est irrecevable.

Cette catégorie est liée à la colère. Pour ces femmes, il y a eu un grand manquement des laboratoires face à la lipodystrophie. Elles considèrent que les labos n'ont pas fait assez d'efforts pour comprendre la lipodystrophie, malgré l'obligation d'assurer une pharmacovigilance. Elles définissent plutôt ce manquement comme de la pharmaco-négligence. C'est un regard rétrospectif, elles font partie d'une masse de personnes qui ont permis aux laboratoires et aux chercheurs de découvrir les lipodystrophies, elles se sentent comme des cobayes alors qu'elles n'avaient pas accepté de prendre des traitements en toute connaissance de cause. On a découvert les lipodystrophies à même leur corps.

**La catégorie intitulée « Traitements antirétroviraux »**, concerne tout ce que les femmes ont partagé en lien avec les traitements. Ces femmes positionnent les lipodystrophies dans la trajectoire des traitements qu'elles ont pris. Pour elles, cette trajectoire débute par la question de la mise sous traitement, qui est comme une sorte d'engagement et d'obligation. La mise sous traitement implique un certain choix, mais la majorité des femmes disaient ne pas avoir eu réellement le choix de débiter ou non le traitement. C'était un choix qui ne l'était pas vraiment disons. De façon générale, les femmes parlent surtout d'une trajectoire avec le traitement qui est marquée par les effets secondaires et les complications et donc des modifications et tout ce qui peut venir avec ça, des sensibilités qui se développent, des allergies, et aboutir à la lipodystrophie - une sorte de continuum. La lipodystrophie apparaît dans cette trajectoire et pas comme une chose à part entière.

Les femmes considèrent le traitement antirétroviral comme un remède et un poison ; elles reconnaissent ses effets thérapeutiques et les résultats sont là pour le prouver, mais elles ne peuvent pas effacer l'aspect toxique du traitement qui est très visible à cause de la lipodystrophie. Elles ne peuvent pas le mettre de côté et elles doivent apprendre à vivre pour continuer à prendre le traitement. Une partie de la détresse de ces femmes venait qu'elles devaient négocier mentalement le

coté thérapeutique et toxique. C'est très difficile de se re-convaincre tous les jours et parfois elles n'y arrivaient pas. Les tensions entre le remède et le poison sont très présentes dans leur tête mais dans leur corps aussi. Les femmes m'expliquaient à quel point il est difficile de vivre ainsi. Elles auraient souhaité avoir quelqu'un pour les aider à vivre avec ces tensions. À partir de cette recherche, on constate que les médecins sont tout de suite sur la défensive lorsqu'on discute de cette question de remède/poison, ils sont mal à l'aise et ça créé une situation difficile. Ils ont souvent tendance à rappeler aux femmes qu'elles sont en vie grâce aux traitements, qu'elles sont en fait chanceuses d'avoir un traitement, mais ça elles le savent déjà et ça ne fait qu'accroître leur colère.

**La catégorie « Transformations corporelles »** est au pluriel car on se rend compte rapidement que la lipodystrophie se présente dans le corps de différentes façons et pas toujours au même moment, il y en a plein et de manifestations différentes pour chaque personne. C'est dans cette catégorie que j'ai identifié le processus de transformations corporelles étudié au départ, c'est vraiment important de reconnaître que ce n'est pas UN évènement, que les personnes vivent les changements corporels de façon progressive et se voient différemment au jour le jour. Cette catégorie, résume l'expérience des femmes avec la lipodystrophie. Pour différentes raisons les femmes décrivaient le processus de transformations corporelles à partir du premier moment où les changements se manifestaient jusqu'au moment où elle étaient certaines de souffrir de lipodystrophies. À travers ces témoignages, j'ai retrouvé des éléments communs pour définir 3 phases :

- La phase I - Phase de normalisation : les changements se manifestent de façon subtile dans les premiers moments. Cela peut prendre des semaines ou des mois, et la plupart des femmes l'interprète comme une prise ou une perte de poids car elles ont recours à un champ de référence que tout le monde utilise dans la société. C'est aussi une interprétation qui est encouragée lors de la consultation médicale, ce qui implique une certaine responsabilisation et une certaine culpabilisation des femmes, elles pensent alors qu'elles devraient commencer à faire de l'exercice, un régime. Ce stade ne dérange pas trop, ce n'est pas une urgence, les changements sont normalisés autant par la personne qui les vit que les soignants.

- La phase II - Phase de problématisation : les changements corporels continuent à progresser et deviennent problématiques pour la personne. L'explication du début commence à ne plus être suffisante et les femmes essayent par les moyens qu'elles ont d'aller chercher de l'info auprès d'autres femmes séropos et des dépliants. Elles commencent à remettre en question la normalité de ces changements. Elles reformulent l'information qu'elles ont et se demandent si le traitement est en cause et si elles font de la lipodystrophie, même si très peu connaissent le mot, tellement on n'en parle pas. Elles essayent de tout mettre en œuvre, comme une sorte d'auto-expérimentation : régime et exercices physiques tout ce que monsieur et madame tout le monde feraient en cas de prise de poids ou de perte de poids, pour prouver et vérifier que le problème existe et qu'il est ce qu'elles pensent. Elles essayent de faire valider leur expérience auprès de leur médecin traitant mais avec très peu de succès. La phase II c'est l'émergence de la certitude que ce qu'elles développent n'est pas normal, mais si elles en sont certaines, elles ne peuvent pas le faire valider par un expert en la matière, le médecin et restent dans une incertitude qui augmente leur souffrance.

- La Phase III - Phase de pathologisation : À ce stade-ci, les femmes portent un regard sur les phases précédentes et formulent un constat par rapport à leurs transformations corporelles. Elles prennent conscience que le corps est endommagé et il leur reste à rechercher des solutions. Il n'y en a pas vraiment ; pour la lipoatrophie au visage les traitements réparateurs ne sont pas disponibles au Québec car non remboursés. On est dans la perte de contrôle totale et cela aboutit souvent à l'arrêt du traitement, qui est pour elles le test ultime, pour savoir si le corps retrouve ses formes ; mais le corps ne revient pas à la normale. Il est évident, à la lumière de cette recherche, que la question de l'observance n'a pas sa place lorsqu'on parle de lipodystrophie. Le discours là-dessus est complètement hors sujet, et c'est pourtant ce que ces femmes vont entendre alors qu'elles tentent par tous les moyens de retrouver un certain contrôle sur leur corps.

Je retiens de cette recherche que le corps n'est pas un champ de bataille et que la lipodystrophie n'est pas un dommage collatéral dans cette guerre contre le virus, mais une tragédie. Il faut produire un contre-discours et parler de la lipodystrophie comme une condition débilissante qui est induite par le traitement et non comme un effet secondaire. C'est une pathologie en soi, il faut se tenir loin de l'utilisation du terme « effet secondaire » qui relègue la lipodystrophie au second plan et positionne les effets thérapeutiques au premier plan.

On peut comprendre la souffrance psychologique, la colère et toute la gamme d'émotion qui accompagnent la lipodystrophie, mais il y a aussi la souffrance physique et c'est un sujet dont on ne parle jamais. Les femmes étaient fermes à ce sujet. Les lipodystrophies provoquent des douleurs partout dans le corps. C'est une souffrance physique quand les tissus adipeux se modifient comme cela. La lipoatrophie provoque de vraie douleur aux pieds, aux fesses, rend les membres si maigres qu'ils ne peuvent même plus porter le tronc provoquant ainsi des douleurs aux dos. Les tissus sont un soutien pour équilibrer le corps et les proportions sont vraiment importantes pour nous permettre de fonctionner juste pour lever un sac par exemple. Certaines femmes ne pouvaient même plus fonctionner tellement leur corps était disproportionné. La lipohypertrophie provoque aussi une vraie difficulté d'alimentation tellement la circonférence du ventre augmente, et cela n'est même pas reconnu par le monde biomédical. On se rend rapidement compte qu'il y a une réelle négligence de la part des soignants qui ne reconnaissent pas la souffrance physique qu'entraînent les lipodystrophies et donc n'interviennent pas pour la soulager.

**La catégorie « Trajectoire sociale »** regroupe les témoignages des femmes par rapport à leurs expériences en société considérant qu'elles avaient vécu ces changements corporels. Il y a 3 éléments qui sont ressortis :

- Le corps est le symbole le plus important en société, c'est ce qui nous permet de rentrer en contact avec les autres et c'est ce qui nous définit aussi. Quand le corps change notre interaction avec les autres change aussi et la définition qu'on nous accorde en société change également. Ces femmes considèrent que leur corps agit comme un symbole de la maladie, mais pas nécessairement du VIH ! À moins de savoir vraiment ce que c'est ou de reconnaître la lipodystrophie, ces modifications du corps ne sont pas associées au VIH et c'est contradictoire avec les propos que les chercheurs rapportent des hommes qui vivent la lipodystrophie. Pour les femmes, les lipodystrophies ne sont pas nécessairement des symboles du VIH. Chez la femme, la lipoatrophie renvoie à l'image de l'anorexie, ou de la consommation de drogues tandis que la lipohypertrophie du ventre renvoie à la grossesse, un symbole avec lequel il est difficile d'être associée quand on a 65 ans.
- La lipodystrophie implique une différence corporelle et c'est ça qui était stigmatisant et qui s'ajoute au fait de vivre avec le VIH. Pour les femmes que j'ai rencontrées, le fait d'être différente et savoir que les autres constatent leurs transformations est une condition stigmatisante - elle stigmatise beaucoup plus que l'infection au VIH elle-même. Je n'avais pas lu cela avant dans la littérature et je considère qu'il faut absolument distinguer le stigmaté lié au VIH et celui lié aux lipodystrophies pour bien comprendre l'expérience des femmes séropos. La plus grosse stigmatisation, c'est vraiment la différence physique qui ne se cache pas du reste de la population. La différence comme telle est stigmatisante.
- Le camouflage est un thème récurrent dans ma recherche. C'est une stratégie pour passer inaperçu et c'est un mécanisme de protection en même temps. Le besoin de se cacher n'est pas confortable pour ces femmes qui masquent leur changements corporels par des épaisseurs de vêtements. L'été est la pire des saisons selon elles, car le port de vêtements longs quand il fait aussi chaud est très révélateur. Ça accompagne vraiment la stigmatisation. Le camouflage existe dans un contexte où il y a besoin de se camoufler et au niveau du corps ce camouflage accompagne celui qui cache la séropositivité. Donc on ment, on invente des choses et ça en ajoute au malaise. Les femmes en viennent à éviter tout contact, toute relation avec des personnes qu'elles connaissaient « avant » de se transformer. Il faut répondre vite et trouver de bonnes réponses. C'est hyper fatiguant de vivre ça donc elles préfèrent ne pas entrer en contact pour éviter ce stress.

Pour contacter Marilou Gagnon  
marilou.gagnon@uottawa.ca  
[www.sante.uottawa.ca/esi/per/mgagnon.htm](http://www.sante.uottawa.ca/esi/per/mgagnon.htm)

# Prochaines RéPI

## VIH et déprime, les liaisons dangereuses

La 79<sup>e</sup> RéPI se tiendra le mercredi 12 mai au centre Wallonie Bruxelles. Il y a de quoi s'inquiéter en tant que séropositif quand on sait que la dépression fait partie du quotidien de près de 40 % d'entre nous. Si nous avons accès aux traitements, il faut faire face à leurs effets indésirables et à leurs complications qui ont une grande influence sur notre qualité de vie. Les visites chez nos infectiologues permettent d'aborder les préoccupations biologiques ou médicales qui accompagnent le fait de vivre avec le VIH, mais elles laissent rarement la place pour que se libère la parole sur ces effets indésirables et notre état émotionnel. Nous accueillerons des malades et des spécialistes de la dépression pour animer le débat autour de plusieurs axes :

- La réalité de la dépression – depuis sa définition médicale à celle vécue au quotidien grâce aux témoignages d'un homme et d'une femme, les épisodes dépressifs étant plus fréquents chez les femmes.
- L'origine du taux élevé de dépression chez les séropositifs – en s'attachant à déterminer l'origine des différences entre hommes et femmes, ainsi que la part due à notre propre vécu par rapport au VIH, aux traitements, à leurs effets secondaires, voire au VIH lui-même.
- L'influence de la dépression sur l'évolution de la pathologie – en détaillant les mécanismes sous-jacents (dérégulation hormonale et impact sur le système immunitaire, etc.), tout en soulignant l'importance d'obtenir un diagnostic médical fiable afin de ne pas englober sous la dépression des symptômes la mimant, mais dus à l'évolution de la pathologie (anémie, carence en nutriments, démence par exemple).
- La prise en charge concrète de la dépression chez les séropositifs – en mettant en avant l'impact que la dépression peut avoir sur la prise des traitements, ainsi que les problèmes d'interactions médicamenteuses entre antirétroviraux et antidépresseurs.

## Eradication du VIH de l'organisme

La 80<sup>e</sup> RéPI se tiendra le mercredi 16 juin 2010 à la Mairie du 4<sup>e</sup> arrondissement de Paris. Grâce à la découverte de combinaisons efficaces de traitements antirétroviraux qui freinent la réplication du VIH pour le rendre quasiment indétectable, survivre à long terme à l'infection est aujourd'hui possible. Cependant, l'arrêt d'une trithérapie efficace se solde par une reprise de la virémie. De plus, même sous trithérapie, il est toujours possible de détecter le virus dans l'organisme avec des méthodes ultra sensibles. On sait aujourd'hui que le VIH reste en effet présent dans des sanctuaires, ou réservoirs, où il se tapit sous une forme latente, prêt à être réactivé, voire où il peut continuer à se répliquer, sans doute parce que les antirétroviraux n'y arrivent pas en quantité suffisante. Purger l'organisme du VIH comporterait des bénéfices à la fois individuels et collectifs : les traitements, mais aussi le VIH, entraînent des effets délétères à long terme sur l'organisme ; des résistances aux traitements peuvent s'installer, rendant nécessaire le développement de nouveaux médicaments dont il n'est pas garanti que la mise à disposition puisse continuer éternellement ; le coût des nouveaux traitements est de plus en plus élevé et les systèmes de santé ne garantiront sans doute plus leur remboursement dans l'avenir.

D'où les questions suivantes : est-il réaliste d'envisager de purger complètement l'organisme du VIH ? Si oui, à quelle échéance et à quel prix ? A défaut de guérison de l'infection, une rémission sans traitement antirétroviraux est-elle envisageable ? Qu'est-ce qui a déjà été tenté ou est en train d'être évalué ? Quelles sont les pistes futures poursuivies ? Enfin, quels sont les risques encourus ?

Au cours de la soirée, il sera tout d'abord nécessaire de faire l'état des lieux des connaissances sur l'origine du virus résiduel dans l'organisme et sur les réservoirs du VIH. Nous accueillerons comme première intervenante la Pr Christine Rouzioux (hôpital Necker de Paris) pour la première partie sur les réservoirs. Son intervention sera suivie de deux autres détaillant les pistes de traitement d'éradication envisagées : pour les approches immunologiques, nous accueillerons la Pr Brigitte Autran (hôpital Pitié-Salpêtrière de Paris) et enfin, pour les approches médicamenteuses, le Pr Alain Lefeuvre (hôpital Font Pré de Toulon).

79<sup>e</sup> Réunion Publique d'Information, le mercredi 12 mai 2010 de 19h à 22h au Centre Wallonie Bruxelles, 46 rue Quincampoix, Paris IV<sup>e</sup> M<sup>o</sup> Châtelet, Les Halles ou Rambuteau

Exceptionnellement cette RéPI n'aura pas lieu dans la salle habituelle. Des informations plus précises seront disponibles sur notre site.

Agenda

# Contraception hormonale et VIH

## Hormones

Nombre de personnes atteintes par une maladie donnée dans une population déterminée, depuis le début du comptage, sans distinction entre les anciens et les nouveaux cas, à un moment ou pendant une période donnée.

Le virus de l'immunodéficience chez les singes

Pour Dépot MedroxyProgesterone Acetate, une contraception à base de progestérone qui s'injecte et agit pendant trois mois.

**Le nombre de femmes utilisant une contraception hormonale pour éviter la grossesse augmente au niveau mondial et notamment dans les régions où la prévalence\* du VIH est élevée. L'information sur les interactions entre contraception hormonale et VIH demeure insuffisante. Que savons-nous ?**

L'Organisation mondiale de la Santé a identifié que l'emploi de la contraception hormonale pour les femmes vivant avec le VIH est un moyen efficace pour la prévention de la transmission materno-fœtale. Il est nécessaire d'en déterminer les effets sur le VIH. De nombreuses études épidémiologiques et des études sur le macaque suggèrent que les contraceptifs à base de progestérone augmentent le risque de contamination par le VIH-1 chez les femmes et le SIV\* chez les macaques, d'accélèrent la progression de la maladie, et augmentent l'excrétion virale dans le tractus génital. Toutefois, plusieurs autres études n'ont pas observé ces mêmes effets, la question continue d'être un sujet d'intenses recherches et de discussions. Contrairement à la progestérone, la prise d'oestrogène protège efficacement les macaques contre la transmission du SIV, probablement en améliorant les propriétés naturelles de protection de la muqueuse génitale. La progestérone et les œstrogènes sont connus pour réguler un certain nombre de mécanismes immunitaires qui peuvent avoir un effet sur l'infection rétrovirale.

### Progesterone et VIH

Plus de dix études ont montré une corrélation entre l'emploi de la contraception hormonale et un risque augmenté d'être contaminée par le VIH. Des études sur le DMPA\*, et notamment une étude avec des prostituées à Mombasa au Kenya, suggèrent une augmentation d'infection au VIH chez les femmes qui l'utilisent. Cette étude a montré que les femmes qui utilisaient le DMPA avaient un risque doublé d'acquérir le VIH comparé aux femmes qui n'utilisaient pas de contraception. Cependant, d'autres études ne montrent pas d'effet similaire, ni pour le DMPA ou d'autres contraceptions.

L'utilisation de la progestérone avec l'infection chronique du VIH pourrait augmenter la réplication du VIH. Une étude de l'Université d'Alabama suggère que l'emploi de cette contraception est associé avec une progression plus rapide de la maladie, caractérisé par une perte accélérée des lymphocytes T CD4+ et un taux de mortalité augmenté pour les femmes séropositives.

Même si ces études suggèrent un effet significatif de la contraception hormonale à base de progestérone sur le risque d'infection par le VIH-1, l'augmentation de la charge virale, la fréquence des infections opportunistes, ou le taux de progression vers le sida, les données épidémiologiques obtenues jusqu'à présent ne sont pas concluantes. Des études plus approfondies sont nécessaires, en veillant à ce que ces données de recherche qui encouragent l'arrêt de la prise de progestérone, ne créent pas dans les zones à haute prévalence VIH une baisse de l'utilisation des méthodes de contraception.

Enfin, la contraception à base de progestérone provoque une diminution de l'épaisseur de l'épithélium chez les singes mais cet effet n'est pas si prononcé chez les humains. Le DMPA diminue également la colonisation vaginale par les bactéries *Lactobacillus productrices* d'eau oxygénée, capable de détruire le virus libre.

## Oestrogènes et VIH

Cette hormone a un effet protecteur au niveau des muqueuses. Les mécanismes de défense sont modulés par les hormones stéroïdiennes\*. L'épithélium vaginal et la muqueuse du col de l'utérus sont une barrière contre le VIH. L'oestrogène déclenche un épaississement de l'épithélium vaginal qui empêche le VIH d'atteindre les cellules de Langerhans qui s'y trouvent (là encore, ce phénomène est plus fort chez les singes que chez les femmes). Les cellules de Langerhans jouent un rôle important dans la dissémination du virus car ce sont elles qui transportent le VIH pour le présenter aux lymphocytes T CD4+ et aux macrophages. Ces cellules de Langerhans sont naturellement présentes à un niveau constant durant le cycle menstruel. L'apport d'oestrogènes supplémentaires diminue leur niveau dans l'épithélium du vagin, alors que de la progestérone en plus les augmente.

De plus, les contraceptions à base d'oestrogènes diminuent le pH du vagin et du col de l'utérus ce qui crée un environnement plus acide et donc hostile au VIH.

Un traitement à base d'oestrogène appliqué dans le vagin pourrait être une méthode efficace de prévention contre le VIH, augmentant l'efficacité de la protection naturelle des tissus de la voie génitale.

## Système immunitaire et cycle menstruel

La production des anticorps change durant le cycle menstruel. Les concentrations des IgA et IgG sont parallèles aux changements de la concentration de progestérone. L'effet cyclique des hormones sur la production des anticorps se voit aussi dans les tissus de l'immunité en dehors de la voie reproductive, comme les ganglions lymphatiques et la rate. Il existe également une relation entre les défenses naturelles contre le VIH et la quantité d'oestrogène produite par le corps durant le cycle menstruel\*.

- Pendant la phase folliculaire, les oestrogènes augmentent, la progestérone reste basse, les IgG et IgA augmentent, l'activité des lymphocytes T CD8+ augmente, la fréquence des cellules de Langerhans diminue et l'épaisseur de l'épithélium du vagin augmente. L'ovulation a lieu.

- Pendant la phase luthéale, les oestrogènes diminuent puis augmentent un peu, la progestérone augmente puis diminue, les IgG et IgA diminuent, les lymphocytes T CD8+ diminuent, la fréquence des cellules de Langerhans augmente, l'épaisseur de l'épithélium du vagin diminue.

## Hormones et système immunitaire

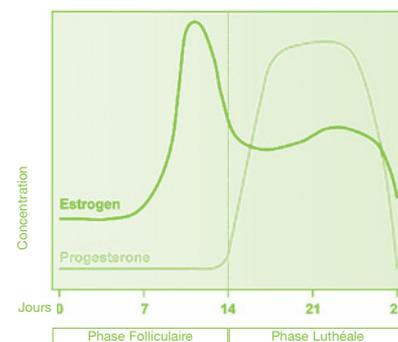
Le Medroxyprogestérone, qui est la composante active de plusieurs contraceptions hormonales, peut réprimer le système immunitaire plus fortement que la progestérone. Cette hormone inhibe naturellement la production des IgA et d'IgG. Or, on sait que l'infection par le VIH provoque également une perte des anticorps IgA, qui jouent un rôle important dans la défense contre les pathogènes qui infectent les muqueuses.

Les effets des oestrogènes dépendent de leur quantité. A faible niveau, les oestrogènes provoquent une réponse inflammatoire. Mais, à niveau élevé, ils exercent alors une réponse anti-inflammatoire en inhibant la production de TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , IL-1 $\beta$  et IL-6 par les lymphocytes T, les macrophages et les cellules dendritiques, ainsi que la production des cytokines IL-4, IL-10 et TGF- $\beta$ .

### A retenir

Les quelques études qui se sont penchées sur les liens entre contraception et VIH suggèrent que la contraception hormonale peut affecter la vulnérabilité d'une femme face au VIH et la progression du virus. Les résultats, parfois contradictoires, nécessitent que de nouvelles études plus détaillées soient menées rapidement au vu de l'augmentation du nombre de femmes qui prennent une contraception hormonale.

Hormones sécrétées par les glandes endocrines (corticosurrénales, testicules, ovaires, placenta).



Traitements	Classe	Effets indésirables les plus fréquents	Associations contre-indiquées	Recommandations et commentaires
<b>AGENERASE®</b> (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, pimoziide, 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.
<b>APTIVUS®</b> (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.
<b>ATRIPLA®</b> (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 à 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.
<b>CELSENTRI®</b> (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.
<b>COMBIVIR®</b> (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.
<b>CRIVAN®</b> (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.
<b>EMTRIVA®</b> (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.
<b>EPIVIR®</b> (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.
<b>FUZEON®</b> (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.
<b>INTELENCE®</b> (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.
<b>INVIRASE®</b> (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.
<b>ISENTRESS®</b> (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.
<b>KALETRA®</b> (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, pimoziide, 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®.
<b>KIVEXA®</b> (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 <sup>ers</sup> 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
<b>NORVIR®</b> (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.
<b>PREZISTA®</b> (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.
<b>RESCRIPTOR®</b> (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).
<b>RETROVIR®</b> (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.
<b>REYATAZ®</b> (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.
<b>SUSTIVA®</b> (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, éthynil-oestradiol, ritonavir, névirapine.	- À prendre au coucher. - En cas de troubles psychiques, en parler à son médecin. - Surveillance de la fonction hépatique. - Contre indiqué durant la grossesse.
<b>TELZIR®</b> (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'amprénavir. - À prendre au cours du repas. - Doit être associé à une gélule de ritonavir, à chaque prise.
<b>TRIZIVIR®</b> (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 débiter le traitement en même temps que névirapine (voir Ziagen®).	- Voir Ziagen®. - La lamivudine agit aussi contre le VHB, en tenir compte en cas de co-infection, aussi bien à l'initiation qu'à l'arrêt du traitement.
<b>TRUVADA®</b> (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.
<b>VIDEX®</b> (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, tenofovir, 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.
<b>VIRACEPT®</b> (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.
<b>VIRAMUNE®</b> (NVP/nevirapine) 1 comprimé/jour sur 14 jours ; puis 2/jour Boehringer - AMM du 05/02/98	INHIBITEUR NON NUCLÉOSIDIQUE DE LA TRANSCRIPTASE INVERSE	• Risque d'allergie: fièvre, éruption cutanée sévère (rash) • Atteintes hépatiques graves.	Saquinavir, ketoconazole, éthynil-oestradiol, rifampicine, efavirenz, ne pas débiter le traitement en même temps que l'abacavir.	- Contre indiqué si insuffisance hépatique sévère, d'où surveillance attentive. - Risques d'allergie à Viramune® pouvant atteindre la peau et le foie. - L'initiation doit être progressive et nécessite une surveillance accrue, surtout en cas de coinfection.
<b>VIREAD®</b> (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.
<b>ZERIT®</b> (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.
<b>ZIAGEN®</b> (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 <sup>ers</sup> mois ; toux, symptômes: rougeurs cutanées, nausées, démangeaisons, fièvre, vomissements, diarrhées, fatigue, courbatures, malaise général, maux de gorge, essoufflement • Risque d'acidose lactique devant être traité d'urgence (lire Combivir®).	Alcool (éthanol), ne pas débiter le traitement en même temps que névirapine.	- Non recommandé chez la femme enceinte, et si insuffisance hépatique. - En cas d'hypersensibilité : contacter le médecin ou les urgences avec l'avertissement fourni dans la boîte. - En cas d'arrêt du traitement, pour hypersensibilité, ne jamais reprendre l'abacavir ; risque mortel.

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](mailto:diffusion@actupparis.org)

# Pour nous soutenir

NOM ET COORDONNÉES  
DU DEBITEUR

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.**