

# Protocoles 34

Le bulletin d'information thérapeutique en direction des malades

Septembre 2004

## Édito



Suite à la diffusion de l'invitation à la Réunion Publique d'Information (RéPI) « VHB chez les PD », nous avons reçu quelques réactions parfois indignées, ou pleines d'étonnement et d'incompréhension. Au vu du contenu de ces réactions, il nous semble important de préciser quelques points. La formulation « PD » a semble-t-il choqué. Faut-il rappeler que, association issue de la communauté homosexuelle, nous connaissons, quotidiennement, le poids et les effets d'une injure. Il se trouve que la réappropriation de l'insulte par les personnes qu'elle vise a une efficacité pratique et politique certaine, Act Up-Paris l'utilise depuis sa naissance. En ce sens, le terme « PD » n'est pas qu'autorisé, comme certainEs l'affirment avec condescendance, aux seuls « cercles restreints d'homosexuels masculins ». Condamner l'usage de ce terme par une association issue de la communauté gay, c'est se tromper de cible dans le combat contre l'homophobie. Nous avons été de plus accusés de sectarisme. Cette réunion d'information et de prévention cible une population particulière, les gays, dont l'épidémiologie montre qu'ils sont particulièrement exposés au VHB. Curieuse conception du sectarisme. Aborder le VHB seul, et pas le VHC, serait-ce du sectarisme ? Organiser une RéPI sur les spécificités des femmes ou des enfants face au VIH, ou encore aborder les problèmes propres aux usagers de drogues séropositifs, serait-ce du sectarisme ? Nous exigeons des pouvoirs publics des campagnes d'information et de prévention ciblée, et ce depuis la création d'Act Up. Pourquoi devrions-nous faire autre chose que ce que nous réclamons de la part de l'Etat ?

Une clinicienne renommée de l'AP-HP nous a fait part de son intention de ne pas diffuser cette invitation. Il est regrettable que son refus de mettre à disposition des personnes atteintes l'annonce d'une réunion d'information produite par des malades, pour des malades. Ni le sujet de cette RéPI, ni les intervenants ne sont condamnables sur le plan scientifique.

Au vu de l'ensemble des RéPI qu'Act Up-Paris a organisées, la qualité des thèmes abordés et des intervenants est incontestable, de même que l'intérêt qu'elles suscitent chez les personnes vivant avec le VIH. Nous rappelons par ailleurs que ces réunions sont organisées par la commission Traitements et Recherche d'Act Up, pour l'essentiel des personnes séropositives, qui définissent les sujets, choisissent les intervenants, modèrent les débats et suscitent des prises de parole, des questions ou des témoignages de la part des malades présents dans la salle. Ce format inédit a largement fait ses preuves. Le thème de cette 48<sup>ème</sup> RéPI correspond à une actualité préoccupante et méritait toute la publicité possible. Il ne reste plus qu'à espérer que les personnes consultant dans son service, qui pouvaient être concernées, aient trouvé l'information ailleurs.

**Protocoles** est le bulletin d'information thérapeutique en direction des malades réalisé par les membres de Traitements & Recherche d'Act Up-Paris.

**Directeur de publication :**  
Jérôme Martin

**Rédactrice en chef :**  
Claire Vannier  
publications@actupparis.org

**Ont participé au numéro :**  
Nicolas Auzeil, Jean cazentre, Hugues Fisher, Catherine Kapusta, Christophe Martet, Alice Meier Oelhke, Younes Mezziane, Maryvonne Molina, Stéphane Pasquay, Fabrice Pilorgé, Olivier Rheinis, Claire Vannier.

**icône :**  
Claire Vannier

**Imprimerie :**  
Autographe Paris

**Tirage :**  
14.000 exemplaires

## Sommaire

Bases	2
Essai Bayer 10630	3
Schering plouf	4
Femmes	9
Bangkok	13
Observance	17
DMI-2	18
Vaccination VHB	21
AMP	22
Agenda	25
Tableau	26
Médias	28

# Conseils de lecture

## Essais, les lieux

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

## Réfléchir

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

## Adhésion au traitement

Il est important que vous demandiez à votre médecin quels sont les effets secondaires que vous risquez de ressentir et les contraintes de prise des traitements proposés dans un essai. En effet - et c'est particulièrement important avec les inhibiteurs de protéase - il est indispensable de suivre son traitement en respectant rigoureusement les doses et les horaires de prise pour éviter au maximum les risques de résistances, voire d'échec, qui surviennent lorsque ces conditions ne sont pas remplies. De même, ne réduisez pas les doses et n'arrêtez pas votre traitement, ne serait-ce que pour une seule journée, sans en parler avec votre médecin.

## Bilans

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

## Résultats complets

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

## Développement

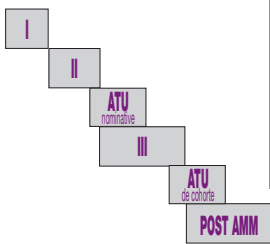
Un essai clinique est une expérience contrôlée au cours de laquelle les volontaires se soumettent à un traitement pour voir s'il produit un effet (efficacité) et s'il est sans danger (tolérance), c'est la phase I. Ensuite viennent les essais permettant d'étudier l'efficacité thérapeutique et les doses optimales, c'est la phase II. Enfin la partie précédant l'AMM (Autorisation de Mise sur le Marché) correspond à des essais comparatifs pour évaluer au mieux les effets secondaires, c'est la phase III. Chacune de ces phases s'enchaînent les unes aux autres avant que le produit ne soit commercialisé. Mais l'ATU (Autorisation Temporaire d'Utilisation) permet aux malades d'avoir un accès précoce au médicament. Une ATU nominative est demandée par un clinicien pour un patient. L'ATU de cohorte est donnée à un groupe de patients qui répondent aux critères d'un protocole.

## Au préalable

Avant d'entrer dans un essai, il est important de bien réfléchir. N'hésitez pas à poser toutes vos questions à votre médecin ou à l'investigateur, ne laissez subsister aucun doute, votre décision n'en sera que mieux éclairée. Quelques points notamment doivent être éclaircis, avant d'accepter ou de refuser l'entrée dans un essai. L'essai prévoit-il des actes invasifs (biopsie, endoscopie, prélèvement, prise de cheveux, fibroscopie, ponction lombaire, etc.) ? Ces actes peuvent prendre du temps, provoquer des douleurs ou être éprouvants. Mieux vaut en être averti avant. Les examens nécessitent-ils d'être à jeun ? Dans ce cas, vérifier que cela ne fasse pas sauter une prise de votre traitement. En cas de prélèvements de sang importants (plus de 7 tubes, soit environ 40 ml) serai-je prévenu au préalable ? Il est important de le savoir afin de pouvoir vous restaurer avant. En cas d'effets secondaires dus à l'essai (actes, examens ou traitements), des traitements sont-ils prévus ? Une panoplie de médicaments anti-effets secondaires existe (douleur, nausées, diarrhées, etc.), vous pouvez l'exiger.

## Frais, organisation

La participation à un essai vous permet de bénéficier de quelques avantages : remboursements de frais de transport (défraiement) ; bonnes conditions de soins (ambulance avec position allongée après une ponction lombaire, salle d'attente correcte, nourriture en quantité suffisante et de bonne qualité).



# BAY 10630

## BAYER + (RECHERCHE PRIVÉE)

**Etude de phase I/II, randomisée, en double aveugle, d'escalade de dose évaluant la sécurité d'emploi, la tolérance, la pharmacocinétique et l'efficacité du Bay 50-4798 administré par voie sous-cutanée chez des personnes vivant avec le VIH sous HAART comparés à des personnes traitées par HAART seul.**

### Qui peut participer à cet essai ?

Cet essai s'adresse à des personnes séropositives qui suivent un traitement antirétroviral donnant des résultats stables depuis plus de 8 semaines : charge virale inférieure à 10 000 copies/ml (4 log), CD4 supérieurs à 200/mm<sup>3</sup> et sans complications. Le bénéfice possible étant un gain de CD4, il est plutôt intéressant pour des personnes qui auraient besoin d'une remontée de l'immunité. Il ne faut pas avoir fait de maladie opportuniste, ne pas avoir subi de greffes ou avoir été vacciné récemment. Une méthode contraceptive est obligatoire pendant cet essai non-accessible aux femmes enceintes. Au minimum 32 personnes (4 cohortes de 8 personnes) seront recrutées pour la phase I et au minimum 42 personnes complémentaires pour la phase II dans **13 centres** dans le monde.

### En quoi consiste cet essai ?

L'interleukine II (IL-2) est une substance naturelle du système immunitaire qui lui sert de signal pour coordonner l'action des cellules. Sa présence stimule ces dernières et provoque leur multiplication. Il est le médiateur naturel permettant l'augmentation rapide de la réponse immunitaire face à un agent infectieux. Le laboratoire Chiron produit depuis de nombreuses années une copie de l'IL-2 naturelle, le **Macrolin**<sup>®</sup>, qui a fait l'objet de nombreuses études chez les séropositifs. Le but a toujours été d'accélérer la multiplication des CD4 pour faire face à leur destruction par le VIH. Son emploi provoque des effets indésirables assez pénibles même s'ils disparaissent à l'arrêt du traitement : douleurs musculaires, fièvres, maux de tête, en résumé, un syndrome grippal. La firme Bayer propose dans cet essai une nouvelle imitation de l'IL-2, dénommée pour l'instant « Bay 50-4798 ». L'essai consiste à tester les propriétés de ce nouveau produit dans le même contexte que son homologue de Chiron en espérant qu'il fera mieux et qu'il aura moins d'effets indésirables.

### Quel est l'objectif de l'essai ?

L'objectif principal de cette étude est de déterminer le profil de sécurité d'emploi, la dose maximale tolérée, la dose optimale et l'efficacité liée à la dose (par rapport au taux de CD4) du Bay 50-4798. Il étudiera aussi l'évolution du produit injecté, son efficacité sur l'immunité. Une recherche du questionnaire de qualité de vie le plus pertinent sera aussi menée.

### Comment se déroule l'essai ?

Les personnes incluses dans l'essai recevront dans la 1<sup>ère</sup> phase, par intermittence, soit des injections sous-cutanées du Bay 50-4798, soit de placebo, en plus de leur traitement antirétroviral habituel. L'inclusion se fera par groupes, hospitalisés systématiquement, en augmentant progressivement les doses de produit utilisé. Lorsque la dose maximale tolérable sera connue, le recrutement sera terminé dans cette 1<sup>ère</sup> phase. Dans la 2<sup>ème</sup> phase, tous les participants et des personnes supplémentaires recevront le produit actif à sa dose optimale, selon trois modes d'administration différents : soit en 3 cycles de 5 jours toutes les 8 semaines, soit en 3 cycles espacés de 4 semaines, soit en 6 cycles espacés de 4 semaines. Dans la mesure du possible, le traitement antirétroviral restera inchangé. De la pré-inclusion à la fin de l'étude, de nombreuses visites sont prévues. Chaque visite comprend tous les examens nécessaires à un suivi détaillé. Le nombre de visites pour une personne dépend de la place qu'elle a dans l'étude. Une fois inclus, la durée de cette étude est estimée à 24 mois, si la dose maximale tolérée est déterminée au sein des 8 premières cohortes de traitement. A l'issue de l'essai, ceux qui souhaitent poursuivre le traitement par le Bay 50-4798 en bénéficieront par le biais d'un protocole d'accès élargi sous réserve de l'accord des autorités sanitaires et des résultats probants du présent essai.

### Notre avis

Cet essai ne mettra pas tout le monde d'accord sur l'intérêt réel de l'IL-2, mais devant le désintérêt progressif de Chiron, l'apparition d'une firme qui relance le débat est de bon augure. Si l'usage de l'IL2 a permis à certains malades de voir leurs défenses immunitaires regonflées en un temps record, il rebute aussi toutes celles et ceux qui redoutent les effets indésirables du produit, en plus de l'administration par injections sous-cutanées. Il s'agit de tester un produit dont on ne connaît pas encore la réelle efficacité ni les effets secondaires mais dont le laboratoire espère, résultats préliminaires à l'appui, qu'il fera largement mieux que son concurrent, tant en efficacité qu'en effets indésirables. Les participants subiront beaucoup de contraintes car les visites, les examens et les prises de sang sont nombreux en revanche, ils pourraient aussi récupérer pas mal de CD4, mais il ne faut pas vendre la peau de l'ours...

**Randomisé** : tiré au sort.  
**Double aveugle** : ni l'investigateur, ni vous ne saurez dans quel groupe vous serez.

**Pharmacocinétique** : étude des différentes étapes du métabolisme des médicaments dans l'organisme (résorption, distribution, transformation, élimination) en fonction du temps et de la dose administrée.

**HAART** : traitement antirétroviral hautement actif.

USA : 11 centres  
Grandre Bretagne : 1 centre  
France : 1 centre

Malgré des résultats évidents en nombre de CD4, le bénéfice de l'IL-2 qu'en tiraient les malades est incertain, c'est pourquoi, ce produit n'est distribué actuellement qu'avec une ATU de cohorte.

### Qui contacter ?

**Investigateur principal** :  
Pr Yves Levy  
Hôpital Henri Mondor de Créteil  
01 49 81 84 55

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

# Schering-Plough ou le mépris

**Depuis deux mois, les associations ont entamé un bras de fer avec Schering Plough afin de modifier les critères d'inclusion de leur essai sur une nouvelle molécule prometteuse : le SCH-D.**

## Un peu de technique pour être à l'aise

L'attachement d'un agent infectieux (bactérie, virus, champignon, etc.) à son hôte constitue la première étape du processus infectieux. Bloquer ce moment clef est conceptuellement une approche thérapeutique intéressante. L'entrée du VIH dans la cellule est la conséquence d'un processus complexe d'interactions entre enveloppe virale et surface cellulaire qui peut être schématiquement divisé en trois étapes.

- La première est l'attachement du virus : elle correspond à l'interaction de la protéine gp120 - située à la surface de l'enveloppe virale - avec les récepteurs CD4 exprimés à la surface des lymphocytes T.
- La deuxième étape, ou liaison aux co-récepteurs, implique l'association de la gp120 avec un récepteur, généralement CCR5 ou CXCR4, normalement prévu pour interagir avec les **chimiokines** et ainsi déclencher une réaction immunitaire.
- La troisième et dernière étape, de loin la plus complexe, est la fusion membranaire, elle implique l'intervention de la protéine virale gp41.

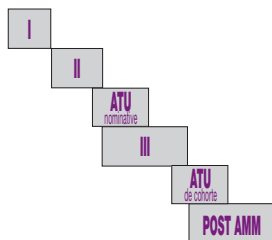
## La course aux médailles

Chacune de ces trois étapes est la cible potentielle de nouveaux médicaments. Ainsi, le blocage de la première étape - interaction gp120/récepteur CD4 - est ciblée par le BMS-488043, une petite molécule prise par voie orale, en cours de développement par Bristol Myers Squibb.

L'inhibition de la 2<sup>ème</sup> étape d'entrée du VIH - blocage des co-récepteurs CCR5 ou CXCR4 fait l'objet de recherches très actives de la part de plusieurs firmes pharmaceutiques. Par exemple GlaxoSmithKline associé à Ono Pharmaceuticals avec son antagoniste GW873140 (AK602, ONO4128), parvient à bloquer partiellement le co-récepteur CCR5. Ces firmes espèrent que ce blocage partiel de CCR5 réduira la charge virale tout en évitant les inconvénients potentiels associés à un blocage complet de ce récepteur à chimiokines. Pfizer est également dans la course avec son UK-427,857 qui fait l'objet d'un **essai clinique de phase Ib**. Il semble cependant qu'en matière de blocage du co-récepteur CCR5, les recherches cliniques les plus avancées concernent le SCH-D (SCH 417690) de Schering-Plough, objet de cet article, mais surtout de l'ire de l'ensemble des associations de lutte contre le sida.

Rappelons que le développement de SCH-C, prédécesseur de SCH-D, a été abandonné en raison d'une activité antagoniste sur CCR5 plus faible et d'effets secondaires sur le système cardiaque (pouls irrégulier). Le blocage du récepteur CXCR4 a quant à lui la faveur de la firme japonaise Kureha Chemical Industry Co dont l'inhibiteur, KRH-2731, cible de façon sélective ce co-récepteur in vitro, ainsi que chez

Chimiokines : molécules solubles proches des cytokines dont le rôle est d'attirer les cellules chargées de la défense de l'organisme sur les sites de la réponse immune et de la réaction inflammatoire.



le rat et le chien. AnorMED Inc. mène de son côté un essai sur des volontaires sains visant à montrer l'innocuité de son AMD070 un autre antagoniste de CXCR4.

Le blocage de la 3<sup>ème</sup> étape d'entrée du VIH dans la cellule - fusion enveloppe virale/membrane cellulaire - est ciblée par le seul inhibiteur d'entrée actuellement commercialisé, le T-20 de Roche-Triméris. Cette firme a abandonné pour des raisons qui nous apparaissent plus marketing que techniques le développement d'un autre peptide employé pour la même fonction que le T-20, le T-1249.

## Le revers de la médaille

L'intense activité des firmes pharmaceutiques autour du développement d'antagonistes des co-récepteurs CCR5 ne doit pas faire oublier toutes les interrogations que soulève cette approche thérapeutique. Ainsi le blocage spécifique des CCR5 pourrait favoriser l'émergence de virus qui utilisent les co-récepteurs CXCR4. Ces souches virales sont plus pathogènes que celles utilisant les CCR5 et accélèrent la progression de l'infection par le VIH. Cette crainte est corroborée par le premier essai relatif au SCH-D (Schering-Plough) ayant montré chez une personne participant à l'essai de phase I, une réduction de charge virale supérieure à 1,5 log copie/ml associée à un basculement vers une souche virale X4. De même, un essai de phase I/II portant sur le UK-427,857 (Pfizer) ne montre, chez un participant infecté par un mélange de souche R5 et X4, aucune réduction de la charge virale après 10 jours de monothérapie, alors que dans le même temps la population virale utilisant CXCR4 a été multipliée par dix. Des études chez l'animal confirment que le blocage d'un récepteur provoque la sélection de virus utilisant d'autres co-récepteurs.

Une autre question en suspens est de savoir si toutes les cellules que peut infecter le VIH peuvent être protégées en bloquant un seul et même récepteur de chimiokines ; effectivement, on ne dispose que de peu d'informations concernant la distribution des différents récepteurs de chimiokines parmi les diverses cellules impliquées dans l'immunité. Par ailleurs, l'activité et l'expression des co-récepteurs sont affectées par la variabilité génétique ; par conséquent, il pourrait exister des différences importantes dans l'efficacité de tel ou tel antagoniste de co-récepteur d'une personne à l'autre.

Pourrait également se poser un problème de **pharmacocinétique** comme le rencontre actuellement Pfizer dans le cadre du développement de son antagoniste de CCR5, dont la quantité présente dans le sang varie lorsqu'il est pris au cours du repas. Enfin, il pourrait exister un risque d'effets secondaires d'ordre immunitaire à long terme, même si les études de courte durée déjà menées ne semblent pas l'indiquer. Les chercheurs espèrent que bloquer certains récepteurs de chimiokines n'affectera pas d'autres fonctions immunitaires, puisque les chimiokines en question peuvent utiliser plusieurs récepteurs. Cependant, les chimiokines sont indispensables à certaines réactions inflammatoires et bloquer certains récepteurs pourrait avoir des conséquences inattendues et absolument non souhaitables. Pour preuve l'examen des réponses immunitaires conduit par Schering-Plough chez la souris déficiente pour le co-récepteur CCR5, montre l'incapacité de ces rongeurs à lutter contre certaines infections opportunistes. Par conséquent, il sera indispensable de s'assurer que les antagonistes de CCR5 peuvent être utilisés sans danger, particulièrement chez les personnes dont l'immunité est faible ou ayant déjà eu des infections opportunistes.

## Galop d'essai pour Schering-Plough

Les résultats d'un essai de phase I - efficacité antivirale, sécurité, pharmacocinétique - portant sur le SCH-D ont été présentés à la **XI<sup>ème</sup> CROI**. Cet essai incluait 48 personnes vivant avec le VIH qui, après répartition en trois groupes, recevaient deux fois par jour pendant 14 jours du SCH-D en monothérapie aux doses de 10 mg, 25 mg ou 50 mg. La réduction moyenne de charge virale exprimée en **log10** de copies/ml était de 1,08 ; 1,62 ; 10,25 respectivement dans les groupes à 10 mg, 25 mg et 50 mg. De plus, 81 % des personnes du groupe à 50 mg présentaient une réduction de charge virale de 1 log et 45 % de 1,5 log. Une personne a présenté une fièvre et une autre a développé une syphilis secondaire ; cependant comme le traitement a été bien toléré, Schering-Plough a conçu un essai clinique de phase II programmé pour débiter au cours de cette année.

Pharmacocinétique :  
distribution du médicament  
dans l'organisme au cours  
du temps.

La XI<sup>ème</sup> CROI se tenait à  
San Francisco  
du 8 au 11 février 2004.  
Lire Protocoles n°32.

La charge virale s'exprime en nombre  
de copies par ml (sur une échelle de 1  
à 1 000 000) ou en logarithme (log) de  
ce nombre (sur une échelle de 0 à 6).  
Le log est une fonction mathématique  
telle que log1 = 0 ; log 2 = 0,3 ; log 3  
= 0,48 ; log 4 = 0,6 ; log 5 = 0,7 ; log  
6 = 0,78 ; log 7 = 0,84 ; log 8 = 0,9 ;  
log 9 = 0,95 et log 10 = 1 ; log 100 =  
2 ; log 1000 = 3 ; log 10 000 = 4 ; etc.

## Comment doper un essai clinique

L'essai de phase II (P03802) conçu par Schering-Plough doit inclure 80 personnes naïves de tout traitement anti-VIH. Il se déroulera dans 20 centres cliniques en Europe (dont 4 en France), et au Canada sur une durée totale de 48 semaines. Au cours des deux premières semaines les personnes sélectionnées recevront, après affectation par tirage au sort à l'un des 4 groupes possibles, SCH-D en monothérapie aux doses de 25 mg, 50 mg, 75 mg ou bien un **placebo**. Au cours des 46 semaines restantes, ils recevront, outre la dose de SCH-D correspondant à leur groupe d'affectation, la combinaison AZT + 3TC (Combivir®). Les personnes affectées au groupe placebo recevront quant à elles de l'efavirenz (Sustiva®) en association avec du Combivir®. Au niveau des critères d'inclusion en termes de statut immunitaire et de charge virale, Schering-Plough s'est voulu particulièrement "généreux" avec les personnes atteintes, puisqu'il suffit d'avoir plus de 50 CD4 et une charge virale supérieure à 5 000 copies/ml pour être éligible !!! De même, en matière de critère d'échec, la firme pharmaceutique est généreuse, avec elle-même cette fois-ci, puisque l'échec virologique correspond à une diminution de la charge virale inférieure à 1 log copies/ml à la 8<sup>ème</sup> semaine, mais seulement s'il y a confirmation au cours des 4 semaines suivantes, soit 12 semaines au total !!!

## Saut [très] périlleux pour les malades

Oui mais voilà, en matière d'essais cliniques et plus généralement de traitement médical on ne peut pas faire n'importe quoi. S'agissant de l'infection par le VIH, en France, la conduite à tenir en termes de prise en charge médicale fait l'objet d'un recueil de recommandations officielles régulièrement mis à jour, le **Rapport Delfraissy**.

En autorisant l'essai d'un produit non confirmé associé à un traitement standard chez des personnes ayant entre 200 et 500 CD4, et par conséquent, fortement immunodéprimées, Schering-Plough va à l'encontre des recommandations du Rapport Delfraissy qui, dans cette situation, préconise la prescription d'une multithérapie plus puissante, notamment une quadrithérapie. De plus, Schering-Plough fait prendre à ces personnes, pour lesquelles le traitement administré peut être insuffisamment efficace, le risque de développer des résistances à l'AZT, au 3TC et bien sûr au SCH-D, le comble pour un nouveau médicament qui se voudrait une réponse au problème de **résistance** virale. Par ailleurs, ces personnes fortement immunodéprimées risquent plus de développer une infection opportuniste. Or, comme nous l'avons signalé plus haut, des expériences effectuées par Schering-Plough chez l'animal montrent que le blocage des co-récepteurs CCR5 favorise ce risque. D'autre part, le blocage des co-récepteurs CCR5 pourrait occasionner le basculement vers des souches virales X4 plus pathogènes et associées à une progression accélérée de l'infection. Il n'est pas possible de faire courir ce risque à des personnes dans une situation immunitaire qui, en elle-même, favorise ce basculement. Enfin, faut-il rappeler à Schering-Plough que des personnes naïves ayant autour de 500 CD4 viennent sans doute d'être diagnostiquées séropositives et/ou sont dans une situation sociale précaire ayant rendu chaotique le suivi de leur infection par le VIH. C'est être en dehors de toute éthique que d'ajouter à la détresse de ces malades une épreuve supplémentaire, comme l'échec d'un premier traitement et/ou une infection opportuniste, alors que la médecine dispose par ailleurs de traitements éprouvés. Et que dire de la survenue d'effets indésirables inconnus et mal maîtrisés par les médecins, risque inhérent à la mise au point d'un nouveau traitement.

A l'inverse, ne pas limiter cet essai à des personnes ayant au maximum 350 CD4 va également à l'encontre des recommandations du Rapport Delfraissy qui, eu égard aux effets indésirables des traitements, ne préconise pas en général la mise sous traitement des personnes ayant plus de 350 CD4. Lors des tractations avec Schering-Plough en vue d'obtenir des modifications de ces critères d'inclusion, les associations se sont vu rétorquer que les critères de mise sous traitement en vigueur en France n'étaient pas forcément les mêmes dans d'autres pays. Peut-être faut-il rappeler à Schering-Plough, qu'il s'agit là de critères scientifiques objectifs applicables à tous. Une troisième pomme de discorde concerne les critères qui définissent l'échec virologique et par conséquent la sortie de l'essai clinique. Les exigences retenues sont, une nouvelle fois, en désaccord avec les recommandations françaises actuelles

Placebo : substance inerte, sans activité pharmacologique, ayant la même apparence que le produit auquel on souhaite parfois le comparer. L'administration d'un placebo peut produire un effet thérapeutique dit "effet placebo", le malade le considérant comme un médicament avec un effet bénéfique ou non.

L'intitulé exact est : " Prise en charge des personnes infectées par le VIH ", rapport d'un groupe d'experts français sous la direction du Pr. Delfraissy d'où son nom de Rapport Delfraissy.

La résistance aux médicaments correspond à l'aptitude d'un micro-organisme ou d'un parasite à survivre et même à se reproduire en leur présence alors que ceux-ci devraient normalement les détruire ou empêcher leur multiplication. Dans le cas du VIH, la résistance à certains antiviraux est souvent due à l'apparition de mutations. Des tests permettent de mettre en évidence ces phénomènes de résistances et déterminer quelles molécules ont le plus de chance d'être encore efficaces.

qui, outre une chute rapidement constatée de la virémie – au minimum 1 log de la charge virale après 4 semaines de traitement –, insistent sur la nécessité d’atteindre l’indéteçtabilité au-delà du 3<sup>ème</sup> - 6<sup>ème</sup> mois. Cette recommandation, dictée par le constat qu’il est d’autant plus difficile de retrouver un contrôle de la charge virale qu’on l’a laissée s’échapper, doit être d’autant mieux observée que les malades sont dans une situation immunitaire critique. Il s’agit là d’un autre aspect de cet essai clinique qui, de toute évidence, par le maintien de personnes sous un traitement insuffisamment efficace, risque de favoriser la survenue de résistances virales.

## **Schering-Plough mérite la note minimale**

Face à un tel manque de rigueur éthique et scientifique, les associations de lutte contre le sida ont tenté de ramener Schering-Plough à la raison. Mais peine perdue, la firme, qui a traîné les pieds pour nous présenter l’essai et ne l’a fait que sous la menace de l’annulation de toute rencontre ultérieure —pour ensuite arguer de l’impossibilité de tout changement pour cause d’acceptation du protocole dans certains pays— n’en démord pas et refuse toute modification du protocole. Outre l’excuse habituelle mettant en avant les difficultés de communication entre la maison-mère, aux Etats Unis, et la filiale française, Schering-Plough veut laisser l’entière décision au médecin. A l’édiction écrite de critères d’inclusions conformes aux recommandations des experts, Schering-Plough préfère un transfert de responsabilité vers le médecin. Cette volonté de substituer à la décision écrite officielle de la firme pharmaceutique celle orale et rendue officieuse par le secret médical du praticien investigateur exploite à fond la situation clef qu’occupe celui-ci. Même si l’on imagine aisément que les investigateurs des quatre centres français, tous membres du groupe d’experts rédacteurs du Rapport Delfraissy, n’iront pas à l’encontre de leurs propres recommandations, ils subiront forcément la pression du promoteur de l’essai qui tient avant tout à préserver l’homogénéité de ses données afin de valider au plus vite ses hypothèses, au mépris de l’intérêt des malades. La conception par Schering-Plough d’un essai qui est inéthique parce qu’il ne respecte pas les recommandations des experts, sa crispation à refuser aux associations toute modification justifiée du design de celui-ci sont inacceptables. Mais nous avons bien compris les enjeux au cours des discussions avec la firme. Les deux essais lancés par Schering-Plough, l’un sur les personnes avancées dans la maladie mené aux Etats Unis et l’autre, celui-ci, testant la molécule sur les personnes naïves, font partie d’un dispositif de course effrénée menée pour obtenir les premiers une mise sur le marché d’un produit avec l’indication thérapeutique la plus large possible, fut-ce au détriment de la santé des participants aux essais, voire des futurs utilisateurs. Talonnée par ses concurrents et pressée par ses investisseurs, la firme américaine qui espère prendre la tête de la course aux anti-CCR5 monte sa stratégie de recherche clinique non plus sur des critères médicaux, mais sur des procédés marketing. L’essai sur les personnes avancées dans la maladie se fait aux Etats Unis afin de ne pas risquer les foudres des associations américaines qui, comme nous, voient d’abord l’intérêt de ce nouveau produit plus comme une thérapie de relais pour les personnes longuement traitées. L’essai sur les malades naïfs de traitement se fait en saupoudrage international afin de pouvoir gérer une crise locale, mais aussi de bénéficier de résultats larges de pays moins pointilleux voir l’Est de l’Europe où l’espoir de recevoir des antirétroviraux l’emporte sur les risques liés à l’essai. Le procédé est simple : si tel pays ne produit pas les résultats attendus, on le supprime de l’ensemble sans grande gêne ; il sera facile d’expliquer que le protocole n’a pas été respecté. Tout est bon pour être le premier et empocher la prime du vainqueur. Sur le marché de la pharmacie, le fait d’arriver le premier est déterminant en matière de prescription.

## **Clôture... sans cérémonie**

Il y a un peu moins de dix ans, lors de l’avènement des premières trithérapies, les associations de malades, au premier rang desquelles Act Up-Paris, ont poussé les pouvoirs publics à accélérer la procédure de mise sur le marché des nouvelles molécules. Cette action sans cesse renouvelée des associations de lutte contre le sida était pleinement justifiée car, pour nombre de malades, le délai de mise à disposition d’un traitement était une question de vie ou de mort. Les firmes pharmaceutiques ont largement bénéficié de l’action des associations, puisqu’elles aussi, mais pour des

Même si aujourd'hui toujours des personnes en échappement meurent du sida faute de traitements efficaces.

raisons totalement différentes, ont intérêt à écourter au maximum les délais de mise sur le marché d'un médicament. Aujourd'hui il existe un panel de traitements efficaces. Nous ne sommes donc plus dans les mêmes besoins et les associations ont fermement l'intention de s'opposer à toute démarche des laboratoires qui ferait prendre des risques aux malades simplement pour accélérer, sans qu'elle soit justifiée, la mise à disposition d'une molécule. Les firmes pharmaceutiques ont senti le vent tourner et sont tentées de s'engager dans la voie du chantage aux malades, aux associations et aux cliniciens. Ainsi, si les associations refusent l'essai clinique SCH-D, Schering-Plough menace de priver la France de l'essai de phase III, voire de la commercialisation de cette molécule. Plus généralement, récemment l'un des cliniciens investigateurs de l'essai SCH-D ne masquait pas son inquiétude quant au comportement à venir des firmes pharmaceutiques qui pourraient de plus en plus se tourner vers les pays de l'Est de l'Europe ou de l'Afrique pour réaliser leurs essais cliniques dans des conditions éthiques plus que douteuses. Il s'agirait en quelque sorte d'un écho aux menaces de délocalisations proférées à l'encontre des salariés des entreprises occidentales.

## Dernière minute

Schering-Plough lâche des miettes en espérant nous amadouer, mais nous restons inquiets pour la sécurité des personnes incluses dans l'essai SCH 690.

Après deux mois et demi de discussions musclées avec Schering-Plough sans succès, nous avons reçu le 22 septembre, de la maison-mère aux Etats Unis, un projet d'amendement au protocole qui en modifie certains critères d'inclusion et de sortie de l'essai. Les amendements que nous avons reçus ont bien été intégrés au protocole : toute personne devra avoir au moins 150 CD4 pour y être incluse contre 50 précédemment. Par ailleurs si la charge virale d'une personne incluse dans l'essai n'a pas baissé de 1 log après quatre semaines de traitement, celle-ci devra sortir de l'essai. Ce dernier critère de sortie nous convient parce qu'il se rapproche des nouvelles recommandations du Rapport Delfraissy. Par contre, nous demeurons totalement insatisfaits par les 150 CD4 à l'inclusion. Pourquoi le laboratoire Schering-Plough persiste-t-il à faire courir des risques à des personnes qui débutent un traitement en dessous du seuil critique de 200 CD4 à ce stade de développement précoce de sa molécule ?

Schering-Plough n'a accepté de modifier son protocole que sous la menace d'une demande d'interdiction auprès des autorités compétentes, mais ils n'ont toujours pas compris comment on mène une recherche à la fois pertinente d'un point de vue scientifique et respectueuse de la sécurité des personnes qui se prêtent à la recherche.

Schering-Plough n'est capable que de céder à la pression et nous épuise au lieu de nous aider.

## A retenir

- Le point principal qu'il reste à modifier dans l'essai SCH 690 est le critère d'inclusion portant sur le nombre de CD4 minimum (150 actuellement proposés par Schering-Plough contre 200 tels que le demandent les associations).
- La molécule reste intéressante pour les possibilités qu'elle offre dans la lutte contre le virus.
- Au vu des premiers résultats du rapport de force qui nous oppose au laboratoire, nous ne baisserons pas la garde. D'autant qu'avec les nouvelles molécules qui se profilent pour les personnes naïves de tout traitement, ce combat engage les développements futurs.



# États Généraux Femmes et sida

**Elles étaient nombreuses ce dimanche 7 mars 2004 pour les premiers Etats Généraux Femmes & Sida organisés par les associations Act Up-Paris, Aides, Le Kiosque, Le Planning et Sida Info Service.**

## De retards en attentes

Alors qu'aujourd'hui, dans le monde, plus de la moitié des personnes vivant avec le VIH sont des femmes, leurs différences physiologiques commencent à peine à être prises en compte. Jusqu'à présent les femmes n'étaient "intéressantes" en terme de recherche que dans le cas de la transmission mère-enfant où des résultats formidables ont d'ailleurs été obtenus.

En moyenne, les femmes ne représentent que 20 % des participants dans les essais. Pour atteindre cette représentation, bien insuffisante, il aura fallu attendre 1997 que la **FDA** recommande à l'industrie pharmaceutique d'inclure des femmes dans les essais cliniques. Jusque-là, elles en été exclues en raison du risque de grossesse et de toxicité pour le fœtus, par crainte de données fausses qu'elles pourraient engendrer en raison des fluctuations hormonales au cours de leur cycle ovarien, ou encore à cause d'éventuelles interactions avec les contraceptifs oraux.

Aujourd'hui nous avons l'impression d'en être toujours au même point. Les excuses des laboratoires pharmaceutiques sont toujours les mêmes, au risque de mettre en danger les femmes séropositives, les résultats des études cliniques ne tenant compte que de façon incomplète de la population féminine. Pour nous cette attitude n'est absolument pas justifiée. Bien au contraire.

## Une méthodologie sexiste

Au cours de l'atelier «vécu de la maladie, traitements et effets secondaires», la question s'est posée à plusieurs reprises, de savoir s'il était vraiment beaucoup plus compliqué de prévoir un groupe hommes et un groupe femmes dans un essai et d'interpréter ensuite les résultats en fonction du sexe.

L'exemple de certains essais en cours portant sur les possibilités d'améliorer **les problèmes de lipoatrophie** a permis d'observer que l'importance et le type d'atrophie n'étaient pas forcément les mêmes chez les hommes et chez les femmes. Statistiquement les femmes semblent être moins atteintes que les hommes, car il faut tenir compte de la répartition différente de la masse grasseuse suivant le sexe. Les essais réalisés dans ce domaine sont stratifiés dans ce sens. C'est seulement dans ce cas que la recherche peut se donner les moyens de regarder séparément ce qui se passe chez les hommes et chez les femmes, et seulement lorsqu'elle a le sentiment que c'est à la fois utile et plus simple. Il est évident qu'il s'agit là d'une problématique fondamentale que les investigateurs d'essai devraient se poser de manière systématique. Cette question essentielle n'est pas posée à chaque essai, elle est même très rarement présente dans les protocoles d'études cliniques. Cela pose un

Food & Drug  
Administration équivalente  
de l'AFSSaPS en France.

Au contraire des  
problèmes d'hypertrophie,  
les mécanismes et les  
traitements en cause ne  
seraient pas les mêmes.

véritable problème de fond puisque la recherche n'apporte pas de résultats qui renseigneraient sur la spécificité des femmes ou, quand c'est le cas, c'est de façon fortuite. Sans cette réflexion nécessaire, nous sommes contraintes de continuer à subir les risques de surdosage de traitements calibrés pour des hommes. Lorsque la posologie n'est pas adaptée, cela provoque des effets indésirables accrus, dont personne ne tiendra compte, et que nous découvrirons et subirons au fil du temps. Certains médecins en arrivent à modifier les traitements eux-mêmes, au cas par cas.

## Et pourtant des différences existent

Dans beaucoup d'essais, les spécificités des femmes sont rarement étudiées en tant que telles, pourtant les conséquences sont nombreuses. Les effets secondaires des traitements risquent de bouleverser notre équilibre hormonal et de provoquer des dérèglements du métabolisme des lipides. Les lipodystrophies provoquées par ces troubles de la répartition des graisses peuvent transformer le corps des femmes séropositives. L'augmentation du taux de cholestérol et des triglycérides risque d'entraîner des problèmes cardio-vasculaires. Par ailleurs, il a été démontré que les femmes vivant avec le VIH perdent la protection naturelle que les femmes ont en général jusqu'à la ménopause.

Grâce aux traitements, certaines auront peut-être la chance de vieillir, mais que va-t-il se passer au moment de la ménopause ? Que peut provoquer le cumul des perturbations hormonales qu'elle provoque et des dérèglements hormonaux, conséquence directe des effets indésirables des traitements ? On sait que de l'ostéoporose touche justement les femmes au moment de la ménopause, mais qu'elle fait aussi partie de cette liste des effets secondaires (elle apparaît chez des hommes atteints par le VIH et relativement jeunes). Des essais ont été menés sur l'ostéoporose des femmes en général, sur l'ostéoporose des hommes séropositifs, mais on commence à peine à se préoccuper de l'ostéoporose des femmes atteintes par le VIH. Le virus lui-même n'a pas les mêmes effets sur les femmes que sur les hommes. Dès 1998, **une étude de cohorte** a permis de constater qu'une charge virale deux fois moins élevée que celle d'un homme avait les mêmes effets sur l'évolution vers la maladie. Ces données ont été vérifiées en 2001. Pendant toute la période où les traitements ont été initiés sur un seuil de charge virale, cette spécificité n'a jamais été prise en compte. Depuis, les **recommandations** pour l'initiation d'un traitement ont changé : elles seront plutôt basées sur le taux de CD4, mais jusque-là, on n'a pas tenu compte de cette différence entre les hommes et les femmes. Ne fallait-il pas considérer que les femmes devaient commencer un traitement plus tôt ?

## Hormones inconnues

On sait l'importance des hormones sur le cycle des femmes. Il suffit de voir les dérèglements qui surviennent quand quelque chose ne va pas au niveau hormonal : on reste pourtant dans le flou. On aimerait avoir des dosages hormonaux réguliers. On nous les refuse, en estimant qu'a priori, ce n'est pas nécessaire. Ces dérèglements sont donc souvent inexpliqués, ce pourrait être la pré-ménopause ou une ménopause précoce provoquée par des traitements. Alors qu'elles savent qu'elles ne sont pas prises en compte dans leur globalité, en temps que femmes, elles disent vouloir faire confiance à leur intuition en écoutant leur corps. Il y a des choses qui paraissent être aberrantes pour les médecins, mais que les femmes, elles, savent : elles doivent rappeler systématiquement qu'elles sont des femmes et les médecins doivent en tenir compte.

## Entre poids et dosages

Dans les essais, en règle générale, on ne tient pas compte du poids des personnes qui y sont intégrées, mais les chercheurs partent du principe qu'il s'agit de personnes pesant 75 kilos en moyenne. Cette règle qui se veut générale ne peut pas s'appliquer à tous les médicaments, les molécules et leur métabolisme. De plus, dans le VIH, les études de dose n'ont pas forcément été menées à fond, pour des raisons de besoins, tant urgents que vitaux. On voit bien que pour certains médicaments, il faudrait soit retarder la mise sur le marché pour faire de bonnes études reposant sur des **dosages plasmatiques**, soit permettre de les prescrire plus rapidement, mais en développant de véritables études post AMM qui, hélas, ne sont que très peu développées ou même

Etude menée par  
Homayoon Faradegan de  
Baltimore.

Le Rapport Delfraissy est  
accessible sur le web :  
[http://www.sante.gouv.fr/htm/actu/  
rap\\_delf/index\\_delfra00.htm](http://www.sante.gouv.fr/htm/actu/rap_delf/index_delfra00.htm)

Un dosage plasmatique est un  
examen par lequel on évalue la  
quantité d'un médicament présent  
dans le sang. Un dosage est  
pratiqué afin de corriger une trop  
faible ou trop forte concentration  
du produit, en cas d'intolérance,  
de toxicité et également pour  
contrôler la régularité des prises.

biaisées par les firmes pharmaceutiques. L'exemple typique de l'AZT illustre la difficulté d'accès aux nouvelles molécules. Il faut continuer à travailler car il est évident que dans la pathologie VIH des médicaments sont encore utilisés à des doses non optimales, aussi bien d'ailleurs chez les hommes que chez les femmes.

## Florilèges

Autre exemple, l'étude **Fosivir** qui a pour but de voir si le Fosamax®, un médicament efficace contre l'ostéoporose, a une action identique chez les personnes séropositives. Il était question d'y inclure 30 % de femmes. A la question du pourquoi ce chiffre, car il est rare de voir le pourcentage de femmes incluses si clairement posé dans un protocole, le coordinateur de l'étude a répondu

*qu'"il fallait qu'elles y soient sinon les associations ne seraient pas contentes, mais les données récoltées ne pourront pas servir à mesurer l'efficacité chez les femmes".* Si la réponse nous laisse perplexes, elle nous inquiète quant au manque de compétence d'un investigateur, menant une étude sans en connaître tous les critères d'évaluation. La méthodologiste de l'étude, présente a pu nous expliquer que compte tenu des critères d'inclusion sur la durée de séropositivité, il y a 30 % de femmes concernées. *"C'est la représentation de l'épidémie telle qu'elle est"*. Ce qui est fait pour cette étude, c'est une analyse séparée. Les femmes concernées sont des femmes avant la ménopause. Il y a des raisons de penser que l'efficacité du traitement pourrait être différente, d'où la nécessité de faire une analyse séparée entre les hommes d'une part et les femmes d'autre part. C'est dans cet état d'esprit qu'aurait été préparé ce protocole.

Alors qu'on sait aujourd'hui que les problèmes cardiaques touchent de plus en plus de femmes vivant avec le VIH, une étude récente de physiopathologie portant sur les problèmes cardiaques n'a pas inclus une seule femme. Lorsque nous avons fait remarquer cette incohérence au coordinateur de l'étude, il a répondu : *"c'est simple, au départ l'étude a été présentée avec un bras hommes et un bras femmes. Le manque d'argent disponible a fait que nous avons choisi de n'étudier que les hommes"*. Sans commentaire.

## Autres effets secondaires

Quant aux infections gynécologiques, elles sont très difficiles à soigner chez les femmes séropositives, récidivent fréquemment et sont souvent directement liées au déficit immunitaire. C'est le cas des candidoses génitales, de l'herpès génital et des infections à papillomavirus qui, mal soignées, peuvent entraîner un cancer du col de l'utérus. Les recommandations du Rapport Delfraissy sur ce suivi existent et insistent sur l'importance du suivi gynécologique pour les femmes séropositives. Trop souvent, les infectiologues n'y pensent pas. Parmi les effets secondaires connus de certains antirétroviraux, la **toxicité mitochondriale** commence à être de plus en plus documentée. Il s'agit de l'effet toxique d'une classe d'antirétroviraux, les inhibiteurs de la transcriptase inverse, en particulier. La conséquence directe de cette anomalie mitochondriale est l'acidose. On a pu observer ce type d'incident près de deux fois plus souvent chez les femmes que chez les hommes.

## Ce que nous apprend la ménopause

Pour répondre à toutes ces questions, il est nécessaire que dans la recherche des questions spécifiques soient élaborées pour les femmes, que des études composées uniquement de femmes soient mises en place. La non-appréhension de la spécificité des femmes montre encore une approche asexuée du sida, voire de sa prise en charge médicale en règle générale, même si il y a eu des efforts de fait. Une sorte de cloisonnement, comme si le corps des femmes était coupé en morceaux. L'absence d'études d'éventuelles interactions entre les traitements pour le VIH et les traitements substitutifs de la ménopause montre qu'à terme on ne sait pas ce qu'il peut se passer. Sans recherche ciblée sur cette période où le corps d'une femme change, il sera difficile de faire la part des choses, de ce qui découle des effets de la ménopause et de ce qui découle des effets secondaires des traitements contre le VIH. Il faut ajouter que la non-représentation des femmes dans les essais thérapeutiques est globale pour tous les médicaments, ce qui commence à poser des problèmes pour les maladies cardio-vasculaires notamment.

Au début, les doses étaient très importantes, alors qu'actuellement les recommandations en indiquent de beaucoup plus faibles.

Lire Protocoles n°33.

La mitochondrie est un micro-organisme présent dans le cytoplasme de la cellule, ayant un rôle essentiel dans les phénomènes d'oxydation. Certains antirétroviraux, comme les analogues nucléosidiques, ont une toxicité mitochondriale qui provoque une modification du métabolisme cellulaire avec augmentation de l'acide lactique.

THS : traitement hormonal substitutif.

La particularité des médicaments comme le **THS**, c'est d'avoir été mis sur le marché et utilisé sans qu'aucun essai thérapeutique n'ait été réalisé. D'ailleurs, en ce moment, la monothérapie substitutive pour la ménopause provoque un grand débat, puisqu'une étude récente a mis en avant des risques, notamment de cancer du sein, mais aussi des risques vasculaires. Les indications du traitement sont donc en train d'être restreintes. D'une façon générale et pour des raisons qui s'expliquent bien historiquement, ces médicaments sont venus sur le marché pour prévenir des effets très invalidants comme les bouffées de chaleur ou les sueées nocturnes. C'est seulement après que des essais ont été menés qui ont permis d'observer que ces traitements avaient des propriétés intéressantes, mais sans jamais le prouver scientifiquement, dans la mesure où les investigations n'ont pas été poursuivies. Ce ne sont que des études récentes qui ont prouvé que, malheureusement, cela n'allait pas dans le sens que l'on attendait, sauf pour l'ostéoporose contre laquelle les traitements semblent bien fonctionner.

## Co-infection

Le VIH a été identifié en 1983 et en 1993, le virus, longtemps appelé non A-non B est identifié comme celui de l'hépatite C. Pour la co-infection aussi, les femmes ont été les oubliées de tout, du dépistage, de la recherche, de l'accès aux traitements. Dans le domaine de l'hépatite B, rien n'a encore été fait, quelle que soit la population concernée. Les résultats de deux études importantes sur l'hépatite C vont bientôt sortir. Les malades co-infectés ont à gérer deux pathologies lourdes, sans avoir d'informations suffisantes. Les antirétroviraux s'éliminent par le foie et pour le moment on a très peu de recul : seulement 3 ans pour le peg interferon. Que va t-il se passer ? Ce domaine de recherche se met en place, il concerne dans le monde une population immense, il devra tenir compte des spécificités féminines.

## Femmes du Sud

En Afrique, la plupart des personnes séropositives sont des femmes : l'exemple, le Burundi où 60 % des personnes qui viennent dans les associations sont des femmes et, parmi elles, entre 70 et 90 % sont des femmes en situation sociale et économique précaire. Avec le début de l'accès aux traitements, ce sont généralement elles les premières sélectionnées, car on en est encore au stade de la sélection pour avoir accès à ces traitements. Quand ces femmes arrivent et qu'elles sont mises sous traitement, elles ont généralement un système immunitaire mal en point, avec très peu de CD4. Comme elles n'ont jamais pris de médicaments, elles répondent assez bien et très vite aux traitements. Donc cliniquement, la situation devient très correcte, la charge virale indétectable, les CD4 passent de moins de 200 à plus de 700. Mais ces femmes parlent maintenant de leur confrontation au problème de l'image, du regard de l'autre : elles sont mal dans leur peau et ça ne va pas, à cause des lipodystrophies notamment. Lors de ces états généraux, elles nous ont dit que, dans leurs pays, il n'y avait pas beaucoup de femmes sous traitement, mais qu'elles aimeraient bénéficier des avancées de la recherche qui vient du Nord car la recherche au Sud n'est généralement pas la priorité de leurs gouvernements. Pourtant, lorsqu'elles ont pu avoir lieu, toutes les études menées dans les pays dits pauvres, se sont montrées riches en enseignements. Les personnes atteintes ont besoin d'en savoir plus aussi sur les traitements et leurs effets secondaires et elles veulent avoir l'information, comme les femmes au Nord.

Vous pouvez retrouver la totalité des actes de cette journée sur notre site : <http://www.actupparis.org/rubrique176.html>

Vous pouvez aussi en demander un exemplaire (attention le tirage a été limité) en nous contactant, ou en contactant le planning familial, Aides, Sida Info Service ou le Kiosque.

### A retenir

- Parmi les revendications des femmes séropositives, leur demande d'occuper une véritable place dans la recherche demeure, et de beaucoup, la plus importante.
- La prise en compte des spécificités féminines doit également être effective par les médecins pour que le suivi des femmes séropositives s'approchent au plus près de leur besoin.

# Conférence estivale

**Si les connaissances actuelles sur la prise en charge de tous les aspects du virus ne cessent de gagner en précision et en complexité, les perspectives nouvelles de le combattre sont très restreintes. C'est ce qui ressort de la XV<sup>ème</sup> conférence mondiale sur le sida qui s'est tenue à Bangkok du 11 au 16 juillet 2004.**

## De l'épidémiologie à la prévention

Le thème retenu pour cette conférence, « Access for all », rappelle, s'il était encore besoin, que l'accès aux traitements n'est effectif que pour une minorité de malades. Pour autant, il ne faut pas oublier les nécessités d'une prévention efficace. Cette conférence a montré que de nouvelles options biomédicales sont possibles. Des solutions existent y compris pour les pays à faibles ressources, c'est-à-dire des pays où l'accès aux soins est pratiquement inexistant. Après trois ans d'abandon, un essai de phase III sur un microbicide a été enfin entrepris. Des essais sur les traitements prophylactiques et sur les vaccins sont en cours. On a aussi vu des études sur l'acceptabilité des traitements ainsi que sur les stratégies de prévention et d'administration des antirétroviraux.

Mais il reste encore des efforts à faire : améliorer le soutien psychologique, développer la dispensation de moyens de contraception et de préservatifs, offrir un meilleur soutien à ceux qui participent aux essais. Des travaux ont montré que la classification habituelle des modes de contamination est aujourd'hui faussée. Un usager de drogues a aussi des rapports sexuels ; un hétérosexuel a parfois des relations avec d'autres hommes. Les modes de contamination sont plus complexes que le schéma simpliste usuel le laisse entendre. En matière de techniques de prévention, il faut encore améliorer l'échange de seringues pour les usagers de drogues, l'accès de la prévention en milieu carcéral est insuffisant, voire inexistant. L'épidémiologie donne encore trop souvent des résultats faussés par les acteurs pour obtenir plus de crédits ou par les autorités pour minimiser les problèmes. Il faut de meilleures méthodes, plus précises, plus simples. Et puis, il faut arrêter de se focaliser exclusivement sur les chiffres de l'épidémie qui restent parfois un prétexte : il n'est pas nécessaire de connaître l'ampleur des contaminations pour se mobiliser. Enfin, dans de nombreux pays, les personnes les plus touchées sont aisément identifiables ; c'est en direction de ces personnes que l'accent doit être mis essentiellement en organisant une prévention ciblée : jeunes, travailleuses et travailleurs du sexe, femmes, personnes précaires.

## Le vrai risque de la surcontamination

L'évolution des souches de virus est un thème particulièrement intéressant et qui va de pair avec l'épidémiologie, comme le montre une présentation russe. Long travail d'analyse des sous-types viraux, en particulier selon leur zone géographique

Vous pouvez retrouver la plupart des abstracts de la conférence sur leur site : <http://www.aids2004.org/> et nos chroniques de Bangkok sur notre site <http://www.actupparis.org/>

Etude présentée par Madame Sukhanovna de la Fédération de Russie. S

Protocoles n°34 - page 13  
[www.actupparis.org/article1776.html](http://www.actupparis.org/article1776.html)

Conférence

d'apparition, cette étude montre, avec les modes de propagation du virus, la progression de ses changements génétiques, et surtout l'évolution des différents sous-types viraux selon les surcontaminations. Ainsi, l'ex-Union Soviétique a été envahie par deux sous-types, le virus B venu d'Occident via la Pologne, et le sous-type A qui provient du Sud-Ouest du pays, donc de l'Asie. Ces deux sous-types ont infecté les personnes à un niveau important dans les années quatre-vingt-dix et ont produit un virus hybride, le CRF03-A/B. L'intérêt de cette analyse a été de montrer que la virulence des virus (fitness) mesurée va de pair avec la vitesse de propagation de l'épidémie. Autrement dit, en se croisant et en se recombinant, les différents sous-types viraux peuvent en faire apparaître d'autres, plus efficaces, qui contaminent plus vite, plus souvent, et se propagent plus rapidement. C'est le cas du virus recombinant CRF03-A/B en Russie, qui a traversé le continent deux fois plus vite que les premiers sous-types identifiés dans le pays. Quand on dit que la surcontamination constitue un vrai risque...

Une session sur la surcontamination a d'ailleurs permis d'approfondir le sujet. Parmi les aspects abordés, il est question d'épidémiologie. Rappelons que le VIH existe sous deux formes, le VIH-1, le plus répandu et le plus connu, et le VIH-2, moins virulent. Le VIH-1 présente 3 types : O, M, et N. Le groupe M est de loin le plus classique. Il comporte de nombreux sous-types : A, B, C, ..., K. Le sous-type B est essentiellement occidental (Europe, Etats-Unis). C'est aussi le plus étudié, en clinique comme pour les vaccins. 90 % des personnes suivies médicalement dans le monde ont le sous-type B, alors qu'elles représentent 10 % des personnes contaminées. Cela signifie donc que 90 % des personnes atteintes ont un sous-type non B et que la plupart d'entre elles ne disposent pas d'un réel suivi médical, voire ne disposent d'aucun accès aux soins, ou bien qu'elles ignorent leur sérologie. Or, on l'a vu dans l'exemple russe, les sous-types circulent, se mélangent par surcontamination et donnent naissance à de nouveaux sous-types dont on sait qu'ils peuvent gagner une plus grande virulence.

La session sur la « variabilité génétique de l'hôte et ses conséquences » ne fait que rajouter une couche à ce scénario alarmant. En effet, l'hôte du VIH, c'est nous. La variabilité correspond au fait que certains échappent au virus parce qu'ils sont porteurs d'une mutation génétique qui les protège. C'est l'exemple des personnes porteuses de la mutation delta 32, qui les empêche d'être contaminées par le VIH. Mais elles sont peu nombreuses. A contrario il y a aussi des variations génétiques qui nous rendent plus vulnérables au VIH. Et de la même manière, nous ne sommes pas tous égaux devant les effets indésirables des médicaments antirétroviraux.

## Une épidémie plus que complexe.

Une session transversale était consacrée à la question des résistances et de la transmission de virus résistants. C'est là qu'on apprend que la prévalence de ces virus résistants progresse (et ce ne sont pas les plus ignorants qui sont concernés). Une synthèse américaine sur le sujet, qui a classé la prévalence des virus résistants chez les nouveaux contaminés par type et par mode de contamination, donne des résultats clairs : les homosexuels blancs sont concernés à 14 %, suivis de près par les femmes blanches. Les homosexuels hispaniques suivent (9 %) puis les gays afro-américains (8 %). Et, bien entendu, ces virus se transmettent, se combinent et évoluent parfois de manière surprenante.

Ces études provoquent un réel sentiment d'inquiétude. Comment ne pas comprendre que seule une vraie politique de prévention, efficace et acceptée, peut enrayer la catastrophe à venir, tant dans les pays occidentaux que dans les pays à faibles ressources ? En effet, le nombre de personnes nouvellement contaminées pour qui les options de traitement sont réduites va se multiplier. Par ailleurs, tous les traitements ne marchent pas forcément sur tous les sous-types viraux. Qu'en sera-t-il des nouveaux sous-types qui émergent constamment ? Quelles surprises l'adaptation si rapide de ce virus à son environnement nous réserve-t-elle encore ? Nous découvrons ces différents éléments au fil des recherches et des essais : ils montrent bien que l'épidémie est infiniment plus complexe qu'on n'a bien voulu le dire et peut-être le croire.

En matière de recherche fondamentale, il n'y a pas eu de révolution à cette conférence, mais le travail se poursuit essentiellement dans quatre directions.

- De nouvelles pistes thérapeutiques : où il fut question du T20 (est-ce vraiment nouveau aujourd'hui ?) en tant que médicament à cible virale et beaucoup de nouveaux produits à cible cellulaire qui sont encore en phase d'étude pré-clinique comme le 873 140 de GSK, le PRO140 qui cible le **co-récepteur CCR5**, ou bien

Les co-récepteur CCR-5 et CXCR-4 sont des chimiokines présents à la surface des lymphocytes et des macrophages, ils coopèrent avec la molécule CD4 pour permettre l'entrée du virus dans la cellule.

d'autres qui ont une approche **anti-CXCR4** ou même des produits se liant au récepteur CD4. Des recherches sont menées également sur les réservoirs latents du VIH, les lymphocytes infectés et inactifs, traités par des **cytokines** comme l'IL7 ou d'autres produits stimulants. Ces travaux s'appuient sur la découverte des mécanismes contrôlant la latence des lymphocytes.

- Peu d'avancées sur les vaccins thérapeutiques, exceptée la découverte de quelques nouveaux vecteurs sur les protéines virales GAG et ENV.

- Le chapitre principal de la recherche fondamentale reste celui consacré à « l'évolution moléculaire du VIH ». Les scientifiques ont constaté combien il va être compliqué de maîtriser ces virus.

- À propos du vaccin contre le VIH, deux questions ont retenu l'attention des spécialistes : l'évaluation des essais d'efficacité avec des méthodes fiables et instructives ; la sempiternelle question des modèles animaux.

Cependant une grande confusion règne autour des questions relatives aux vaccins et aux microbicides. Plusieurs raisons peuvent l'expliquer : ils devraient être des outils de prévention, parce qu'ils sortent du domaine thérapeutique habituel ; ils offrent des moyens nouveaux de prévention ; la recherche n'envisage pas les microbicides et les vaccins séparément, mais uniformément ; les essais réalisés dans les pays du Sud affrontent à chaque fois les mêmes problèmes éthiques.

Cela rappelle les conclusions de la **conférence de Dublin** où huit points ont été mis en avant : il faut évaluer l'argent nécessaire pour pouvoir en demander plus ; la recherche sur les nouvelles technologies de prévention doit être envisagée globalement ; l'investissement des pays en développement doit être optimisé ; le vaccin doit être considéré comme un bien public vital ; il faut donc appeler à l'investissement du secteur privé dans ce sens, même si le vaccin n'a pas d'intérêt économique pour lui ; la recherche économique et sociale doit être développée ; la recherche vaccinale implique ensuite un large accès dans les pays destinataires, et les financements nécessaires pour mettre en place une production et une distribution efficace ; la mise en place d'un agenda commun permettant d'améliorer la coordination et la collaboration de tous les enjeux de cette recherche.

S'il est parfois rebutant de s'intéresser à la science fondamentale, plus elle sera intégrée aux autres aspects de la recherche sur le sida, plus il sera aisé de mieux la comprendre. Cette problématique nous apparaît souvent lorsqu'il s'agit d'écrire des articles pour Protocoles. La recherche fondamentale est ardue, mais les informations qui en découlent sont intéressantes pour l'avenir de nos pathologies. Nous faisons ainsi le pari de vous en informer en essayant de tirer vers le haut le niveau des connaissances.

## Recherche en clinique, traitements et soins

« Les 20 antirétroviraux actuellement approuvés aux Etats Unis permettent de réaliser 1 333 combinaisons différentes de trithérapies. À partir de là, laquelle est la meilleure ? »

C'est par ces mots que le rapporteur a résumé et posé la problématique de base de ce domaine. Voici les grandes lignes des travaux présentés à Bangkok.

L'étude sur la prévention de la transmission mère-enfant, dont nous avons déjà parlé à l'occasion de la **dernière CROI** de San Francisco a été à nouveau présentée à Bangkok devant un public large et plus concerné. Cette recherche montre que la prescription pour la mère et l'enfant d'une monothérapie (AZT) associée à des monodoses de névirapine au moment de l'accouchement permet, certes, de réduire la transmission, mais provoque également l'apparition de mutations qui rendent le virus résistant aux traitements dans 32 % des cas. L'adjonction de la combinaison AZT + 3TC à ce traitement réduit de 50 % à 9,8 % le risque d'apparition de résistances. Il est maintenant évident que la trithérapie doit devenir un standard, comme l'a d'ailleurs recommandé le groupe d'experts français. Cette recommandation est d'autant plus facile à tenir que les traitements génériques combinés le permettent.

Mention particulière à la présentation d'une technique de comptage des lymphocytes CD4 par fluorescence qui présente l'avantage d'être efficace, économique et aisément transportable.

Quant à la question du meilleur traitement, les essais de stratégie et de comparaison de molécules sont nombreux. L'utilisation du saquinavir associé à deux **INTI** donne de bons résultats dans les pays à faibles ressources (91 % des personnes ont moins de 50 copies du virus). La combinaison du lopinavir et ritonavir en **booster** permet d'obtenir un taux de 99 % des personnes dont le nombre de copies est inférieur à 400. Si l'on considère la question de la survie à long terme et la comparaison entre les

Les cytokines sont produites en réponse à un signal activateur, assurant la communication entre les différentes cellules de l'organisme.

Cette deuxième rencontre sur l'organisation internationale de la recherche vaccinale s'est tenue à Dublin, à la fin du mois de juin 2004.

Lire Protocoles n°32

INTI : inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse

Booster est un terme emprunté à l'anglais qui signifie augmenter. Certaines molécules augmentent l'efficacité d'autres molécules, en retardant leur élimination par voie hépatique et en augmentant ainsi leur concentration sanguine.

3 millions de personnes  
traitées en 2005

Implications of selection  
criteria for antiretroviral  
therapy in South Africa, H.  
Hausler, South Africa /  
United Kingdom.

Il a d'ailleurs été constaté  
que les recherches sur  
des outils à faible coût  
n'étaient plus si marginales

Référence de cette  
communication :  
LbOrB09 de la session LB02

combinaisons de traitements utilisées dans le cadre du plan dit « **3 fois 5** » de l'ONUSIDA, le départage est plus difficile à faire.

Mais rappelons-le, comme un orateur durant cette conférence, « *ce qui est cher n'est pas forcément meilleur* » tandis qu'apparaissait sur l'écran derrière lui « Fuzeon® », la molécule des laboratoires Roche.

## **Ce qui est économique est-il scientifique ?**

Au cours d'une session intitulée « ART : when and what to start or change » (Quand et par quoi commencer ou changer de traitement), une intervention détaillant les résultats d'une **recherche réalisée en Afrique du Sud** afin de déterminer le meilleur moment de la mise sous traitement.

Cette étude détermine des critères de prise en charge différents de ceux de l'OMS, et suggère une prise en charge au stade 4 ou en dessous de 200 CD4. Le principal reproche que l'on peut faire à ce travail est de ne pas prendre compte d'autres critères, et en particulier celui de la charge virale qui fait partie des recommandations pour une meilleure prise en charge des malades. Le responsable de l'étude argumentait en rappelant les difficultés économiques de la prise en charge sous ARV en Afrique du Sud, parce que, d'une part cet examen est trop coûteux et que d'autre part la prise en compte des nouveaux critères d'accès aux ARV édictés par l'OMS dans le cadre du plan « 3 par 5 » ferait doubler le nombre de personnes sous traitement, augmentation que l'Afrique du Sud ne peut actuellement financer. Ce sont donc d'anciennes recommandations de l'OMS qui ont été prises en compte. Évidemment, l'argument est imparable. **Il manque toujours de l'argent** pour les traitements et les outils de diagnostic et de suivi.

Le plus contestable dans cette approche est de ne pas faire la distinction entre la conclusion et la recommandation. Que les recommandations des chercheurs prennent en compte les réalités financières, on peut le comprendre. Mais sur quels résultats nous appuyer pour demander plus d'argent si les essais concluent en fonction des critères économiques existants, et non en fonction de recommandations scientifiques permettant une prise en charge optimale ?

Ces questions se posent également à l'écoute du compte rendu d'**un essai en cours** incluant 300 femmes enceintes et qui leur propose d'ajouter 4 ou 7 jours de la combinaison AZT + 3TC à la mono-dose de névirapine qu'elles reçoivent à l'accouchement. Cet essai vise à réduire les résistances à la névirapine. 7 jours de traitement sont plus intéressants que 4 et un auditeur prend la parole pour demander l'avis de l'orateur sur un autre essai identique qui vise à démontrer l'efficacité d'une prescription d'AZT + 3TC pendant 21 jours. La réponse de l'orateur sera identique dans les deux cas : l'intérêt de ces essais n'est pas de savoir si les résistances seront réduites significativement et si cela représente un intérêt médical, mais seulement de valider qu'une prescription de 21 jours de la combinaison d'AZT + 3TC ne représente pas un coût trop élevé.

Il est évident que la culture française qui dissocie la prise en charge médicale et son coût ne nous aide pas à être d'accord avec cette analyse. Mais nous restons persuadés que des essais réalisés dans les pays du Sud (et en particulier en Afrique du Sud) sont indispensables pour obtenir des recommandations optimales. Les chercheurs doivent être consultés sur l'impact des restrictions économiques, mais en aucun cas ils ne doivent les intégrer dans les contraintes de leurs essais.



# L'importance d'être observant

**Etre séropositif aujourd'hui signifie être malade à vie. Les antirétroviraux ne guérissent pas du sida, ils permettent seulement de contrôler la multiplication du virus. Et pour être efficace sur le long cours, il est important que le malade respecte les prises du traitement qui lui a été prescrit.**

## Observance et virologie

L'étude sur l'observance, à trois ans, issue des données de la **cohorte** Aproco (sur le suivi des personnes mises sous antiprotéase) montre très clairement le lien entre la non-observance et l'acquisition de résistances aux traitements. Chez les participants qui sont observants à plus de 95 %, huit sur dix sont en succès virologique. Pour les observants à hauteur de 90-95 %, 64 % sont en succès virologique. A hauteur de 80-90 % d'observance, ils ne sont plus que 50 % à être indétectables. Enfin, avec des niveaux d'observance inférieurs à 80 %, le taux d'échec virologique est extrêmement élevé. L'observance est le principal facteur explicatif du succès d'un traitement. Plus on est observant, plus le succès du traitement est garanti. Cependant, l'observance est difficile à maintenir dans la durée.

## Evolutions

Aproco a permis de mettre en évidence des variations fines au niveau de l'**observance**. Le pourcentage des participants ayant été hautement observants à quatre mois, un an et trois ans, reste relativement constant (on passe de 60 % à 54 %). Mais ce ne sont pas les mêmes qui restent très observants tout au long des trois années de suivi. En effet, un quart seulement des participants déclarent avoir été observants à 100 % durant les trois années et 10 % des personnes déclarent n'avoir jamais été très observants. En majorité, les participants disent avoir été hautement observantes par période. Ce qui veut dire, et c'est très important, que l'observance n'est pas une caractéristique de l'individu. L'observance est un comportement qui change en fonction des circonstances. L'étude de l'observance dans la cohorte Aproco a montré son rôle essentiel à l'initiation d'un traitement. Le succès virologique après trois ans de traitement est de 65 % pour ceux qui ont déclaré avoir été très observants pendant les quatre premiers mois du traitement. Parmi ceux qui ont été modérément observants durant ces mêmes quatre premiers mois, 42 % ont une charge indétectable au bout de trois ans. Enfin, seulement un tiers de ceux qui étaient non observants durant les quatre premiers mois du traitement ont une charge virale indétectable au bout de trois ans.

## Au long cours

L'étude Aproco semble indiquer que le fait d'être hautement observant entre le 12<sup>ème</sup> et le 36<sup>ème</sup> mois n'est pas aussi important que lors des quatre premiers mois, c'est-à-dire à l'initiation du traitement. Trois catégories de participants se côtoient dans cette cohorte. Il y a ceux qui sur les trois années sont tout le temps hautement observants (entre 95 et 100 %), ceux qui sont un peu non-observant (80 %-95 %). Dans ces deux premières catégories de patients, six sur dix maintiennent une charge virale indétectable au bout de trois ans. En revanche, parmi ceux qui sont observants en dessous de 80 %, seulement quatre sur dix ont une charge virale indétectable.

Cette étude confirme que l'on peut apprécier l'observance de manière scientifique, simple et rigoureuse, et que la majorité des participants à la cohorte ne sont pas observants tout le temps ; l'observance change en fonction du moment. Par ailleurs, les analyses montrent que l'observance initiale joue un rôle majeur dans le succès d'un traitement à trois ans, tant sur un plan virologique que immunologique. Enfin, l'observance pendant la période de quatre mois qui suit l'initiation d'un traitement semble capitale pour la réussite de celui-ci. C'est dire à quel point il est nécessaire de bien préparer cette initiation et de faire le choix des molécules les plus adaptées à son mode de vie.

Une cohorte est l'ensemble des sujets inclus en même temps dans une étude épidémiologique. Ce type de suivi permet un recueil important de données. Sur Aproco lire Protocoles n°2 et dans un des numéros à venir.

L'observance correspond à l'obéissance et au respect des prescriptions et des recommandations formulées au cours d'un essai ou tout au long d'un traitement. Elle est la clef du succès ou de l'échec de la prise en charge thérapeutique.

Ces informations sont issues de la Réunion publique d'information (RéPI) que nous avons organisée le 7 avril 2004 et plus précisément de l'intervention du Dr Bruno Spire. Un compte-rendu exhaustif est disponible auprès d'Act Up-Paris, il pourra vous être demandé une participation aux frais d'envoi.



# dmi-2 la base de données

**Créé en 1992, le DMI-2 est l'une des bases de données les plus fournies du monde, nous renseignant a posteriori et en partie sur l'évolution de l'épidémie en France.**

## Historique

L'émergence, au début des années 1980, dans la population française, d'un nouvel agent infectieux, le virus de l'immunodéficience humaine, a rapidement mis en évidence l'absence d'outil permettant de suivre au plus près les différentes caractéristiques de cette maladie. La finalité d'un tel outil est d'informer le milieu médical, par le recueil de données épidémiologiques, afin qu'il organise et fasse évoluer au mieux la prise en charge des personnes vivant avec le VIH. En 1987, ont été créés dans l'ensemble du pays des **CISIH** ayant entre autre pour rôle de participer au développement et au suivi de la recherche dans les domaines épidémiologiques, cliniques et médico-économiques. Afin de faciliter leur fonctionnement, les CISIH ont rapidement pu disposer de deux systèmes informatiques.

Le premier, créé en 1988 par la Direction des hôpitaux, est le DMI-1. Il prend en compte les recours hospitaliers (consultations ou hospitalisation) des personnes vivant avec le VIH et l'aspect médico-économique de l'épidémie.

Le deuxième, créé par l'**INSERM SC4**, est mis en place en 1989. Il s'agit d'un outil informatique s'intéressant aux personnes contaminées prises en charge à l'hôpital, ainsi qu'au versant médico-épidémiologique de l'épidémie. En 1992, la fusion de ces deux systèmes d'information a donné naissance au Dossier médical, épidémiologique et économique de l'immunodéficience humaine ou DMI-2. Cet outil, propriété du Ministère de la santé, contient des informations sur des personnes vivant avec le VIH, suivies dans un CISIH.

## Quelques caractéristiques

Il s'agit d'un outil centré sur la personne vivant avec le VIH, âgée de plus de 15 ans, suivie dans un service hospitalier utilisant le DMI-2 (CISIH) et ayant donné son consentement éclairé par écrit. Les données saisies concernant la personne séropositive sont d'ordre médical, clinique et épidémiologique. Le DMI-2 est installé dans 62 services hospitaliers répartis dans 29 des 30 CISIH.

## Que contient le dossier d'une personne ?

Lors d'un premier rendez-vous (consultation ou hospitalisation) dans un CISIH, un dossier est ouvert. Il rassemble des données invariables telles que l'identification de la personne, le département de domicile, le sexe, le poids, la taille, le groupe de transmission, la date de la première sérologie positive, le nombre de CD4 et la charge virale, ainsi que les éventuels antécédents cliniques associés à l'infection par le VIH. L'ensemble de ces informations constitue le dossier de référence de la personne. Par la suite, une fiche de suivi est réalisée à chaque consultation ou hospitalisation

CISIH : centres d'information et de soins sur l'immunodéficience humaine.

INSERM SC4 : institut national de la santé et de la recherche médicale, Service commun n°4.

**DMI2**

(classique ou de jour), ou si un événement clinique ou thérapeutique s'est produit, ou sinon au moins tous les 6 mois. Cette fiche comprend des informations cliniques (infections opportunistes ou autres), biologiques (charge virale et taux de CD4 notamment) et thérapeutiques (antirétroviraux, traitements des manifestations cliniques, etc.).

## Quelques chiffres

Le DMI-2 rassemble une cohorte hospitalière unique, soit une file active d'environ 96 000 personnes de 15 ans et plus. Parmi ces personnes, près de 89 000 ont fait l'objet d'un recueil d'information au moins une fois sur une période de 10 ans pour la période du 1<sup>er</sup> janvier 1992 au 31 décembre 2002. Figurent également dans la base près de 2 millions de recours en hospitalisation et en consultation.

Les informations contenues dans la base du DMI-2 permettent sur le plan médical de mieux cerner les personnes vivant avec le VIH, d'évaluer les traitements, de proposer une inclusion dans un essai thérapeutique, etc. Les informations d'ordre épidémiologique assurent une meilleure détermination des facteurs de risque des pathologies associées au VIH et permettent de mesurer leur incidence. Elles assurent également l'évaluation de l'impact des traitements sur la maladie. Les informations d'ordre médico-économique permettent, entre autres choses, de mieux cerner l'activité hospitalière. Le DMI-2 constitue aussi une aide précieuse au pilotage de la politique nationale d'organisation des soins aux personnes infectées et à l'appréciation de leur accès aux soins. Cette base de données fait également l'objet d'exploitations ponctuelles et thématiques : citons le suivi des échappements thérapeutiques, la planification des besoins en dosage de la charge virale, etc. Enfin les chiffres du DMI-2 permettent d'alimenter nombre de publications telles que « les chiffres clés du sida et du VHC », le Retour épidémiologique clinico-épidémiologique (Rice) et d'initier des projets de recherche et des études scientifiques.

## Les données sont-elles sécurisées ?

Au même titre que les informations se trouvant dans le dossier médical papier des personnes, les données informatiques du DMI-2 sont soumises à la plus stricte confidentialité grâce à une procédure de sécurisation. Ainsi, physiquement, le matériel informatique de saisie des informations devant alimenter la base de données, est entreposé dans un local spécifique muni de serrures spéciales ou d'un digicode. De plus, l'accès au logiciel est protégé par un système de mot de passe. Par ailleurs, les données transmises à la direction des hôpitaux et à l'INSERM pour des analyses au niveau national sont anonymisées avant envoi (retrait du nom, prénom et date de naissance) puis cryptées. Seules quelques catégories du personnel sont habilitées à utiliser ou à consulter le DMI-2. Il s'agit des **TEC**, dont la fonction a été créée avec l'avènement du DMI-2, et qui sont chargés du recueil de l'information, de la saisie des données et de leur analyse.

Les médecins traitants du service où est implanté le DMI-2 et qui manipulent déjà les données papier des personnes, ont aussi accès à ces données. Les autres catégories de personnels (infirmières, secrétaires médicales, etc.) peuvent disposer d'une partie des données afin d'assurer la meilleure prise en charge possible aux personnes séropositives par l'entremise des TEC.

## Un exemple : les cardiomyopathies

Avec l'avènement des trithérapies, les personnes vivant avec le VIH ont vu leur risque de développer le sida diminuer, et leur espérance de vie s'accroître considérablement. Bien que des anomalies lipidiques aient été repérées avant la généralisation des multithérapies, l'action des inhibiteurs de protéase (IP) sur le métabolisme, en particulier les anomalies du métabolisme des lipides et les lipodystrophies, pourraient avoir un effet délétère sur le cœur. Ainsi les trithérapies ont parfois été impliquées dans l'aggravation de maladies affectant les artères coronaires (artères qui alimentent le cœur en oxygène) et d'autres complications vasculaires. Cependant, l'impact des IP sur le risque coronarien et la survenue d'un infarctus du myocarde reste controversé. C'est la raison pour laquelle une équipe de médecins et de scientifiques de Paris, Lyon et Strasbourg ont analysé les chiffres concernant les affections cardiaques contenues

TEC : techniciens  
d'études cliniques

INNTI : inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse

dans la base du DMI-2. Cette analyse avait pour but de mesurer l'action des IP sur l'infarctus du myocarde chez les personnes vivant avec le VIH, en prenant l'année 1992 comme point de départ. La prévalence des affections cardiaques observée chez ces personnes, en fonction de la durée du traitement par IP, a été comparée à celle de la population générale.

Les résultats indiquent que le risque d'affections cardiaques chez les séropositifs croît avec l'allongement de la durée de traitement par IP, alors que ce risque n'augmente pas chez les personnes traitées par les autres familles d'antirétroviraux (**INNTI**). Les facteurs de risque d'affections cardiaques chez les personnes vivant avec le VIH peuvent être classés en deux groupes, ceux qui sont la conséquence directe du traitement et ceux dont l'origine ne dépend pas des antirétroviraux.

Le 1<sup>er</sup> groupe de facteurs inclut les taux sanguins de cholestérol, de triglycérides et de glucose pour lesquels différentes études constatent le rôle majeur des IP dans la survenue de ces anomalies métaboliques. Le 2<sup>ème</sup> groupe de facteurs de risques des affections cardiaques regroupe l'âge, les prédispositions familiales et personnelles, telles que le tabagisme, l'obésité et l'hypertension artérielle. Cependant, en se basant sur les chiffres du DMI-2, l'âge apparaît comme étant un facteur indépendant du risque cardiaque. Par conséquent, il semble que la décision, par le médecin, de prescrire ou non un IP ne soit pas influencée par l'âge de la personne. Il en est de même pour les autres facteurs de risque cités, c'est-à-dire consommation de tabac, obésité et hypertension artérielle. Enfin, les résultats de cette étude montrent que plus une personne est traitée longtemps par inhibiteur de protéase, plus elle voit son risque de développer une affection cardiaque grandir.

## Recommandations

Cependant l'augmentation de l'espérance de vie qu'apporte la mise sous multithérapie contrebalance clairement l'association des trithérapies à une augmentation du risque cardiaque. Les auteurs de cette étude préconisent donc que le risque d'affection cardiaque soit désormais pris en compte par le médecin lors du choix de la trithérapie à prescrire, surtout si la personne présente d'autres risques cardiaques. Il apparaît ainsi essentiel de déterminer les taux sanguins de cholestérol, de triglycérides et de glucose, avant et régulièrement au cours du traitement, de façon à diagnostiquer au plus tôt une anomalie si elle survient. De plus, si la prescription d'un médicament pour faire baisser le taux de graisse dans le sang est nécessaire, cette dernière doit impérativement prendre en compte le risque d'interactions médicamenteuses susceptibles de se produire avec les antirétroviraux. De telles interactions médicamenteuses pourraient, par exemple, diminuer l'efficacité des antirétroviraux ou leur élimination de l'organisme.

Comme le préconise déjà le Rapport Delfraissy, le suivi du risque cardiaque chez les personnes vivant avec le VIH soignées par IP se doit d'être attentif. Par ailleurs, des études portant sur les INNTI doivent être menées afin de prouver clairement l'innocuité de cette famille antirétrovirale sur le cœur.

Pour plus d'information  
sur le DMI-2 :  
[www.sante.gouv.fr/htm/dossiers/  
dmi2/rapport\\_dmi2.pdf](http://www.sante.gouv.fr/htm/dossiers/dmi2/rapport_dmi2.pdf)

# VHB : vaccination contre supposition

**Alors qu'une étude anglaise vient d'être publiée semblant montrer un risque accru de survenue de scléroses en plaques chez les personnes adultes vaccinées contre l'hépatite B, Act Up-Paris, Aides, Arcat et Sida-Info-Service/Hépatites-Info-Service s'élèvent contre la possible réactivation de la polémique autour du vaccin de l'hépatite B.**

Cette étude n'est pas nouvelle. Elle était déjà connue lors de la dernière conférence de consensus sur la vaccination contre le virus de l'hépatite B qui s'est tenue les 10 et 11 septembre 2003 à Paris. A cette occasion, les scientifiques réunis s'étaient entretenus avec l'auteur de l'étude. Comme dans beaucoup d'autres recherches, ils avaient relevé certains biais susceptibles de fausser les résultats. D'autre part, l'étude portait sur un petit nombre de cas (une dizaine de scléroses en plaques). Les recommandations de la conférence n'avaient donc pas été modifiées.

Alors que de nombreux autres travaux, tout aussi sérieux, ne mettent pas en évidence de risque accru, les recommandations restent à ce jour en faveur de la vaccination des nouveaux-nés et des personnes les plus exposées au virus de l'hépatite B par leur travail ou leurs pratiques sexuelles.

Avec les associations cités plus haut, nous sommes convaincus que le rapport bénéfices/risques est très favorable à la vaccination. Nous nous alarmons de cette possible réactivation de la polémique autour du vaccin de l'hépatite B.

Le vaccin contre l'hépatite B a été mis au point par des équipes françaises, il y a 24 ans et la France a aujourd'hui la plus mauvaise couverture vaccinale des pays riches. Or l'hépatite B est une maladie grave et répandue qui se transmet très facilement ; le virus est présent dans le sang, dans le sperme, dans la salive.

Parmi les personnes touchées par cette pathologie :

- près d'une personne sur cent développera une hépatite fulminante qui risque d'être mortelle en l'absence d'une transplantation hépatique dans des délais très courts ;
- près d'une personne sur dix développera une hépatite chronique qui évoluera dans un cas sur deux vers une cirrhose et/ou un cancer du foie ;
- les personnes vivant avec le VIH ont un risque accru de développer une hépatite chronique et, pour eux, l'évolution vers la cirrhose est beaucoup plus rapide.

Dans tous les cas, une hépatite chronique est une maladie contraignante. De plus, seuls les porteurs chroniques d'hépatite B sont exposés au risque de sur-contamination par le virus de l'hépatite Delta dont le pronostic est plus sévère.

Le vaccin contre l'hépatite B est donc efficace contre : les hépatites fulminantes ; la survenue de cirroses et de cancers primaires du foie et la sur-contamination par le virus de l'hépatite Delta.

Personne n'envisagerait aujourd'hui de remettre en cause la vaccination des personnels de soins ; il faut donc inciter les personnes exposées à faire la même chose. En Hollande ou en Belgique, des campagnes ciblées sont mises en place pour inviter ces personnes à se faire dépister et vacciner.

Les associations signataires demandent à Philippe Douste-Blazy, ministre de la Santé, que soient mises en place des campagnes de vaccination pour les nouveaux-nés, les enfants et les personnes exposées qui n'ont pas été vaccinées. De nombreuses vies humaines seront ainsi sauvées.

Comme nous l'avons indiqué lors de notre RéPI du mois de juin « le VHB et les PD » il est fortement conseillé pour tout séropositif, après dépistage négatif du VHB, de se faire vacciner contre ce virus. Pour recevoir le compte rendu de cette RéPI, contactez-nous.

Vaccin VHB

# Assistance médicale à la procréation

**Les 6 et 7 mai derniers se sont tenues les 3<sup>èmes</sup> journées nationales « désir d'enfant et VIH ». Presque trois années après l'entrée en vigueur de l'arrêté du 10 mai 2001 qui a permis aux couples séropositifs ou sérodifférents l'accès à l'assistance médicale à la procréation, il s'agissait de faire le bilan de la prise en charge de ces couples.**

Est-ce que les centres fonctionnent de manière satisfaisante ? Est-ce que les techniques sont fiables et adéquates ? Est-ce que l'on obtient les résultats souhaités (grossesses, absence de contamination du partenaire non-infecté et de l'enfant) ? S'il est impossible de présenter une synthèse exhaustive de l'ensemble des interventions, il s'agit ici de dresser un rapide bilan de la prise en charge des couples dont l'une ou les deux personnes sont séropositives au VIH et/ou aux hépatites.

## **Quel accès pour les couples ?**

Pour pouvoir accéder à l'AMP, les couples doivent remplir un certain nombre de critères qui ont été posés par l'arrêté du 10 mai 2001. Ces critères leur sont rappelés lorsqu'ils rencontrent pour la première fois l'équipe de centre qui les prendra en charge :

- être un couple stable, marié ou ayant une vie commune depuis plus de deux ans ;
- participer à des entretiens avec les psychologues de l'équipe afin d'évaluer le projet d'enfant ;
- s'engager à avoir une sexualité systématiquement protégée durant toute la durée de l'AMP.

Lors de ce premier rendez-vous, on rappelle également aux couples qu'un risque résiduel de contamination (de l'enfant, de la femme) existe, même si aucun cas n'a été rapporté à ce jour. C'est la raison pour laquelle on leur propose des alternatives qui ne présentent aucun risque, comme l'insémination avec tiers donneur.

L'homme séropositif pour le VIH-1 doit en outre remplir les critères suivants :

- avoir un suivi régulier, traité ou non, sans maladie évolutive ;
- avoir des CD4 supérieurs à 200/mm<sup>3</sup> à deux reprises dans les quatre mois précédents ;
- avoir une charge virale plasmatique stable, sans augmentation supérieure à 0,5 log pendant les quatre mois précédents.

La femme doit être séronégative pour le VIH dans les deux mois précédant la demande et au moment de la prise en charge. Elle aura par ailleurs un suivi sérologique à deux semaines, trois et six mois de grossesse ainsi qu'à l'accouchement.

La femme séropositive pour le VIH-1 doit remplir les critères suivants :

- avoir un suivi régulier, traitée ou non, sans maladie évolutive ;
- avoir des CD4 supérieurs à 200/mm<sup>3</sup> à deux reprises dans les quatre mois précédents ;

- avoir une charge virale plasmatique stable, sans augmentation supérieure à 0,5 log dans les quatre mois précédents.

La prise en charge de la grossesse et de l'enfant à la naissance se fera par des équipes spécialisées.

## Quelles techniques de procréation ?

Lorsque l'homme est séropositif et la femme séronégative, il est nécessaire, afin d'éviter tout risque de transmission, de passer par **une des techniques d'AMP**. Au préalable, une recherche de virus se fera sur le sperme recueilli au laboratoire. Le sperme sera réparti en deux fractions, dont l'une sera immédiatement congelée, pour pouvoir être utilisée ultérieurement lors des gestes d'AMP. La seconde sera utilisée pour la recherche du virus : on effectue une charge virale sur le liquide séminal, puis sur les spermatozoïdes mobiles qui seront ensuite centrifugés et lavés. Une dernière charge virale sera effectuée sur cette fraction finale et la fraction congelée ne sera traitée à son tour puis utilisée que si la dernière charge virale est négative. Si elle est positive, cela ne signifie pas que le couple est exclu de la prise en charge, mais on pourra recommencer avec un nouvel échantillon de sperme.

Ensuite, l'équipe oriente le couple vers l'une des trois méthodes d'AMP, en fonction de l'évaluation de la fertilité et de la qualité du sperme.

Lorsque la femme est séropositive et l'homme séronégatif, la prise en charge débutera généralement par quelques tentatives d'auto-insémination (sauf s'il y a des contre-indications, telles que l'âge, des problèmes de fertilité, etc.).

Le moment adéquat correspond au dernier jour de température basse de la courbe thermique, entre le 12<sup>ème</sup> le 14<sup>ème</sup> jour pour un cycle de 28 jours. Le sperme est recueilli par l'homme, soit par masturbation (récipient propre, par exemple petits pots stériles à examen vendus en pharmacie), soit lors d'un rapport avec un préservatif spécial ne comportant aucun spermicide.

L'injection du sperme au fond du vagin doit se faire sans délai à l'aide d'une seringue ou d'une pipette en plastique, et la femme doit être couchée, avec le bassin légèrement surélevé. Il est également recommandé de garder cette position pendant une quinzaine de minutes minimum.

Lorsque plusieurs tentatives d'auto-insémination ont été pratiquées sans succès ou lorsqu'il existe des contre-indications, l'équipe proposera une prise en charge en AMP. La technique utilisée dépendra en particulier du bilan de fertilité. Néanmoins, une autre donnée vient compliquer la prise en charge des couples dont la femme est séropositive.

En effet, les équipes tentent d'éviter les grossesses gémellaires, lesquelles ne sont pas souhaitables chez les femmes séropositives : du fait de l'augmentation des complications obstétricales, les grossesses gémellaires majorent le risque de transmission du VIH de la mère aux enfants. Une réflexion est donc entamée pour adapter la prise en charge à ce risque supplémentaire (implantation d'un seul embryon, stimulations moins fortes, etc.).

Lorsque les deux membres du couple sont séropositifs, la prise en charge en AMP est proposée soit en cas d'infertilité au sein du couple, soit parce que le couple exprime le souhait de recourir à l'AMP pour ne pas remettre en cause une attitude de prévention systématique ou pour ne pas prendre le risque d'une surcontamination de l'autre partenaire. La technique proposée dépendra en particulier du bilan de fertilité.

## Quel bilan provisoire ?

Depuis l'entrée en vigueur de l'arrêté du 10 mai 2001, plus de 400 couples se sont adressés aux différents centres ayant mis en place des structures d'accueil de prise en charge des couples par AMP. La mise en place des activités d'AMP est trop récente pour faire un bilan complet et exhaustif, mais il est déjà possible d'affirmer que plus des 2/3 des couples peuvent espérer voir leur projet parental se réaliser et à ce jour, aucun cas d'infection de l'enfant n'a été rapporté.

Résultats de prise en charge des couples dont l'homme est séropositif : les résultats provisoires montrent un taux de réussite satisfaisant. Ainsi, à Cochin (Paris), **environ 150 couples ont été pris en charge**, et la prise en charge a conduit à 86 grossesses, dont environ un tiers après un seul acte d'AMP. Pour l'instant, 35 enfants sont nés. De

- Insémination intra-utérines ou IUI ;  
- Fécondation in vitro ou FIV ;  
- Fécondation par micro-injection d'un spermatozoïde dans le cytoplasme ovocytaire ou ICSI.

Ce nombre inclut les couples pris en charge dans le cadre du protocole NECO, lire Protocoles n° 11.

Pour se procurer  
la liste de ces centres,  
contactez-nous :  
traitements@actuparis.org

A l'étranger :  
- Belgique : CHU St. Pierre,  
Service PMA, Rue haute  
322, 1000 Bruxelles.  
- Grande Bretagne: Chelsea  
& Westminster hospital,  
Assisted Conception Unit,  
369 Fulham Road, London.

même, à Strasbourg, environ 60 couples ont été pris en charge, ce qui a permis d'obtenir près de 40 grossesses, dont environ la moitié après un seul geste d'AMP. Tous les enfants nés sont séronégatifs.

Résultats de prise en charge des couples dont la femme est séropositive : dans deux des principaux centres qui prennent en charge les femmes séropositives en AMP, 64 couples ont déjà eu au moins un cycle de traitement. A Cochin, 40 couples ont eu 56 cycles d'IIU et 22 cycles de FIV ou d'ICSI. 10 grossesses évolutives ont été obtenues (dont 2 gémellaires) et 6 enfants sont déjà nés. A Strasbourg, 24 couples ont eu 4 cycles d'IIU et 39 cycles de FIV, et 8 grossesses évolutives ont été obtenues, 7 enfants sont nés. Tous les enfants nés sont séronégatifs.

## Quels centres ?

La liste que nous donnons ici correspond aux centres qui ont fait une déclaration de fonctionnement pour la prise en charge en AMP de personnes séropositives et qui fonctionnent effectivement. D'autres centres prennent en charge uniquement les couples dont l'un ou les deux membres ont une hépatite.

- Lyon : CHU, Département de médecine de la reproduction, Hôpital Édouard Herriot, responsable : Dr Guérin, tél. 04 72 11 77 60 ;
- Marseille : Clinique Bouchard, responsable : Dr Roulier, tél. 04 91 16 79 00 ;
- Nancy : CHU Unité d'AMP, clinique et biologique, Maternité régionale de Nancy, responsable : Dr Barbarino, tél. 03 83 34 43 15 ;
- Paris : Hôpital Cochin, Hôpital St Vincent de Paul, Hôpital Necker, Centre d'AMP, responsable : Pr Jouannet, tél. 01 58 41 15 41 ; Hôpital Pitié-Salpêtrière, Service AMP/Maternité, responsable : Dr Poirot, tél. 01 42 17 77 21 ; Paris Hôpital Bichat-Claude Bernard, Centre d'AMP, responsable : Dr Devaux, tél. 01 40 25 88 84 ;
- Strasbourg : Centre médico-chirurgical et obstétrical SIHCUS, responsable : Dr Ohl, tél. 03 88 62 83 10 ;
- Toulouse : CECOS Midi-Pyrénées, Hôpital Paule de Viguier, responsable : Dr Bujan, tél. 05 67 77 10 17.

## Quelles conclusions ?

La prise en charge est un succès, spécialement pour les couples qui parviennent à réaliser leur désir d'enfant grâce à ces techniques. Plusieurs bémols cependant : certains couples ne peuvent pas avoir accès à ces techniques, en particulier parce qu'ils ne répondent pas aux critères virologiques ou biologiques, ou parce que les pays où ils vivent ne proposent pas l'accès à ces techniques, qui sont, on le sait, coûteuses et nécessitent déjà l'accès aux traitements ; les échecs de prise en charge existent et sont extrêmement difficiles à vivre pour les couples concernés ; certains médecins sont encore réticents à orienter les couples vers une prise en charge, en particulier lorsque la femme est séropositive. Ainsi, un des centres, pourtant précurseur en la matière, l'hôpital de Toulouse, refuse pour l'instant de prendre en charge les femmes séropositives. Il reste donc encore du chemin à faire.

### A retenir

- Les techniques d'AMP pour les couples sérodifférents fonctionnent bien, et permettent d'espérer pouvoir mener un projet d'enfant à son terme.
- Les demandes sont importantes et les listes d'attente longues.
- Les méthodes artisanales peuvent, dans un premier temps, pour les couples dont l'homme est séronégatif, être une alternative, si la femme bénéficie d'un suivi régulier.



# Agenda

## Nouvelle maquette

Dans le numéro 27 de Protocoles nous vous demandons votre avis concernant notre publication. Nous avons reçu quelques dizaines de réponses qui nous a permis de mieux cerner vos attentes et de recevoir vos commentaires, en majorité positif (et nous vous en remercions). Nous avons donc décidé de modifier la maquette de notre journal afin que le fruit de notre travail correspondent mieux à nos envies et à vos attentes. Le système des notes sur les côtés permet de préciser nos propos sans pour autant alourdir les textes, parfois ardues. Cet espace nous permettra aussi d'y inclure des schémas afin de mieux visualiser des concepts souvent difficiles. A la fin des textes permettant, nous récapitulerons les points forts et à retenir, afin de faciliter la lecture. Enfin, en bas de chaque page figure l'adresse internet où vous pouvez retrouver le texte sur notre site. Nous espérons ainsi que cette nouvelle maquette vous semblera moins austère (comme cela nous l'a été reproché). Si vous souhaitez nous faire part de votre avis, nous serons heureux de le connaître. Vous pouvez nous écrire à Act Up-Paris, Protocoles, BP 287, 75525 Paris Cedex 11.

## Mon Cœur

Notre 49<sup>ème</sup> RéPI aura pour sujet les troubles cardiovasculaires liés à l'infection à VIH. En moins d'un an, trois militantEs d'Act Up-Paris ont fait une " crise cardiaque ". Ces personnes, âgées de 35 à 46 ans, étaient suivies par des infectiologues réputés pour le sérieux de leur prise en charge. Elles étaient relativement bien informées et leur mode de vie n'augmentait pas leurs risques d'infarctus du myocarde (hors VIH). Elles n'ont rien vu venir, pas plus que leurs médecins; si elles signalaient certains signes, c'était mis sur le compte de l'anxiété.

Est-ce que les séropos font plus d'infarctus que les autres ? Quelle est la part du VIH lui-même et dans quelle mesure les traitements antirétroviraux sont-ils en cause ?

Le but principal de cette réunion sera de définir les outils qui permettent d'anticiper la survenue de ces incidents cardio-vasculaires et de voir comment les intégrer au suivi habituel de tout séropositif.

Telles sont les questions auxquelles viendront répondre nos invités :

- Franck Boccara, cardiologue à l'hôpital Saint-Antoine, Paris
- Daniel Vittecoq, infectiologue à l'hôpital Paul Brousse, Villejuif
- Gilles Thöni, de l'université de Montpellier (sous réserve)

Cette réunion publique d'information aura lieu le mercredi 20 octobre, de 19 à 22 heures au Centre Wallonie-Bruxelles, 46 rue Quincampoix Paris IV<sup>ème</sup> (métro Châtelet-Les-Halles ou Rambuteau). Entrée libre.

## calendrier

La commission Traitements & Recherche se réunit tous les 15 jours le jeudi à 19h. Vous pouvez nous rejoindre, le travail ne manque pas. Les prochaines réunions se tiendront les 7, et 21 octobre, les 4 et 18 novembre, les 2 et 16 décembre. Une permanence téléphonique est assurée tous les mardi, mercredi, jeudi, de 9 H à 13 H au 01 49 29 44 82. Vous pouvez aussi nous joindre par mail : [traitements@actupparis.org](mailto:traitements@actupparis.org)

Les prochaines RéPI prévues pour l'année 2004 porteront sur les problèmes cardiovasculaires le 20 octobre et sur les nouveautés au niveau de l'immunothérapie le 15 décembre. Elles se dérouleront au Centre Wallonie-Bruxelles, 46 rue Quincampoix Paris IV<sup>ème</sup>.

Vous pouvez rejoindre l'association chaque mardi à 19H à l'amphithéâtre des loges à l'école nationale des Beaux Arts, 14 rue Bonaparte, dans le VI<sup>ème</sup>.

Nous vous donnons rendez-vous le 1<sup>er</sup> décembre pour manifester avec nous dans les rues de Paris à l'occasion de la journée mondiale de lutte contre le sida.

**NUCLEOSIDES**

Traitements	Effets indésirables les plus fréquents	Associations contre-indiquées	Recommandations et commentaires
<b>INHIBITEUR ANALOGUE NUCLÉOSIDIQUE DE LA TRANSCRIPTASE INVERSE</b>			
<b>COMBIVIR®</b> GSK (zidovudine+lamivudine) 1 comprimé, 2 fois/jour AMM du 18/03/98	• Lipoatrophie • Nausées importantes au début, qui disparaît progressivement • Acidose lactique : devant être traitée d'urgence ; symptômes : essoufflement, fatigue importante et inexplicquée, douleurs musculaires, crampes, nausées, vomissements.	Zérit® (stavudine).	- 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>EMTRIVA®</b> Gilead (FTC/emtricitabine) 1 gélule/jour AMM du 24/10/03	• Maux de tête, vertiges • Fatigue • Insomnies, cauchemars • Troubles digestifs • Baisse des globules rouges • Hyperglycémie • Hypertriglycéridémie • Neutropénie • Possibilité d'éruption cutanée.	Epivir® (lamivudine).	- Surveillance de la fonction rénale. - L'emtricitabine agit aussi contre le VHB, en tenir compte en cas de co-infection, aussi bien à l'initiation qu'à l'arrêt du traitement.
<b>EPIVIR®</b> GSK (3TC/lamivudine) 1 comprimé/jour AMM du 08/08/96	• Troubles digestifs • Maux de tête • Fatigue.	Hivid® (zalcitabine), Emtriva® (emtricitabine).	- 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>HIVID®</b> Roche (ddC/zalcitabine) 1 comprimé, 3 fois/jour AMM du 18/01/94	• Troubles digestifs • Eruption cutanée sévère • Aphtes • Neuropathies périphériques • Anémie • Neutropénie • Thrombopénie (baisse des plaquettes).	Epivir® (lamivudine), Videx® (didanosine), Zérit® (stavudine).	- Risque de pancréatite, surtout en cas de consommation d'alcool. - Vigilance en cas d'apparition de neuropathies périphériques.
<b>RETROVIR®</b> GSK (AZT/zidovudine) 1 comprimé, 2 fois/jour AMM du 13/03/87	• Anémie (baisse des globules rouges) • Leucopénie et neutropénie (baisse des globules blancs dont neutrophiles) • Maux de tête • Fatigue • Suivi des nouveaux-nés pour cytopathies mitochondriale si la mère a reçu AZT+3TC	Zérit® (stavudine), Rébétol® (ribavirine).	- Suivi sanguin pour surveiller l'apparition éventuelle d'anémie ou de neutropénie.
<b>TRIZIVIR®</b> GSK (AZT + 3TC + abacavir) 1 comprimé, 2 fois/jour AMM du 28/12/00	• Allergie grave : hypersensibilité à l'abacavir (lire Ziagen®) pouvant entraîner l'arrêt du traitement • Effets indésirables de zidovudine (lire Rétrovir®) et lamivudine (lire Epivir®).	Zérit® (stavudine), alcool, ne pas débuter le traitement en même temps que Viramune® (lire Ziagen®).	- Voir Ziagen®. - La lamivudine agit aussi contre le VHB, en tenir compte en cas de co-infection, aussi bien à l'initiation qu'à l'arrêt du traitement.
<b>VIDEX®</b> BMS (ddl/didanosine) 1 gélule/jour AMM du 05/05/92	• Troubles digestifs • Troubles hépatiques et risques de pancréatite aiguë en association avec d4T (arrêt immédiat) • Neuropathies périphériques (fourmillements et diminution de la sensibilité au niveau des pieds et des mains).	Cymévan® (ganciclovir), Zérit® (stavudine), Hivid® (zalcitabine).	- Prendre à jeun strict, et à distance des autres médicaments. - Risque de pancréatite, surtout en cas de consommation d'alcool. - Vigilance sur l'apparition de neuropathies périphériques.
<b>ZERIT®</b> BMS (d4t/stavudine) 1 gélule, 2 fois/jour AMM du 08/05/96	• Toxicité hépatique et pancréatique • Neuropathies périphériques • Troubles métaboliques : diabète, lipodystrophie, etc.	Videx® (didanosine), Rétrovir® (zidovudine), Hivid® (zalcitabine), Adriblastine® (doxorubicine).	- Risque de pancréatite, surtout en cas de consommation d'alcool. - Vigilance sur l'apparition de neuropathies périphériques. - Risque majoré de lipodystrophie.
<b>ZIAGEN®</b> GSK (abacavir) 1 comprimé, 2 fois/jour AMM du 08/07/99	• Fatigue • Troubles digestifs • Risque d'allergie grave surtout les 1 <sup>ers</sup> mois ; symptômes : rougeurs cutanées, démangeaisons, fièvre, nausées, vomissements, diarrhées, fatigue, courbatures, malaise général, maux de gorge, toux, sensation d'essoufflement • Risque d'acidose lactique devant être traité d'urgence (lire Combivir®).	Alcool (éthanol), ne pas débuter le traitement en même temps que Viramune®.	- Non recommandé chez la femme enceinte, et en cas d'insuffisance hépatique. - En cas d'hypersensibilité même sans éruption cutanée: contacter le médecin ou les urgences avec l'avertissement fourni dans la boîte. - En cas d'arrêt du traitement, pour hypersensibilité, ne jamais reprendre l'abacavir ; risque mortel.

**NON NUCLEOSIDES**

<b>INHIBITEUR ANALOGUE NON NUCLÉOSIDIQUE DE LA TRANSCRIPTASE INVERSE</b>			
<b>RESCRIPTOR®</b> Agouron (delavirdine) 2 comprimés, 3 fois/jour ATU nominative	• Risque d'allergie : éruption cutanée sévère (rash) • Troubles digestifs en début de traitement.	rifampicine, rifabutine, astémizol, cisapride, dihydro-érgotamine, ergotamine, terfénadine, carbamazépine, phénytoïne, phénobarbital.	- Surveiller l'apparition d'éruption cutanée sévère (rash). - Surveillance régulière des fonctions hépatiques et rénales par bilans sanguins).
<b>SUSTIVA®</b> BMS (efavirenz) 1 gélule/jour AMM du 28/05/99	• Sensations d'ébriété, vertiges, cauchemars, hallucinations • Hypercholestérolémie • Troubles du comportement et de l'humeur • Eruption cutanée parfois sévère (rash).	saquinavir, astémizol, cisapride, midazolam, terfénadine, triazolam, éthynil-oestradiol, ritonavir, névirapine.	- A prendre au coucher. - En cas de troubles psychiques, en parler à son médecin. - Surveillance de la fonction hépatique. - Contre indiqué durant la grossesse.
<b>VIRAMUNE®</b> Boehringer (névirapine) 1 comprimé/jour sur 4 jours ; puis 2/jour AMM du 05/02/98	• Risque d'allergie : fièvre, éruption cutanée sévère (rash) • Atteintes hépatiques graves.	saquinavir, ketoconazole, éthynil-oestradiol, rifampicine, efavirenz, ne pas débuter le traitement en même temps que l'abacavir.	- Contre indiqué en cas d'insuffisance hépatique sévère, d'où surveillance attentive. - Risques d'allergie à Viramune® pouvant atteindre la peau et le foie. - L'initiation doit être progressive et nécessite une surveillance accrue, surtout en cas de coinfection.

**ANTIROTÉASES**

Traitements	Effets indésirables les plus fréquents	Associations contre-indiquées	Recommandations et commentaires
<b>INHIBITEUR DE LA PROTÉASE</b>			
<b>AGENERASE®</b> GSK (amprénavir) 8 capsules, 2 fois/jour AMM du 20/10/00	• Eruptions 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.. - Association avec Norvir® préférable pour augmenter l'efficacité.
<b>CRIVAN®</b> MSDC (indinavir) 2 gélules, 3 fois/jour AMM du 04/10/96	• Calculs rénaux • Troubles digestifs • Sensations anormales autour de la bouche • Sécheresse cutanée • Perte de cheveux • Hypertriglycéridémie • Hypercholestérolémie • Hyperglycémie • Lipodystrophie • Ongles incarnés.	rifampicine, astémizole) cisapride, dihydroergotamine, ergotamine, terfénadine, ethinyloestradiol.	- A prendre à jeun avec de l'eau, sauf si pris avec du Norvir®. et à 1h de distance de la ddl. - Boire au moins 1,5 litre d'eau au cours de la journée pour éviter les calculs rénaux. - Lourds effets secondaires, à éviter à l'initiation d'un traitement.
<b>FORTOVASE®</b> Roche (nouveau saquinavir) 1 gélule/jour AMM du 20/08/98	• Diarrhées • Lipodystrophie • Hyperglycémie • Hypertriglycéridémie • Hypercholestérolémie.	carbamazépine, efavirenz, névirapine, phénobarbital, phénoïtoïne, primidone, rifabutine, rifampicine, astémizole, cisapride, terfénadine.	- Préférer l'Invirase®. - A prendre dans les 2 heures qui suivent un repas copieux. - Associé au Norvir® en faible dose, indispensable pour garantir une efficacité suffisante. - La posologie d'Invirase® dépend du dosage plasmatique effectué après 2 semaines de traitement.
<b>INVIRASE®</b> Roche (saquinavir) 3,4,5 gélules, 2 fois/jour AMM du 04/10/96			
<b>KALETRA®</b> Abbott (lopinavir + ritonavir) 3 capsules, 2 fois/jour AMM du 20/03/01	• Diarrhées • Troubles cutanés • Fatigue • Lipodystrophie • Hyperglycémie • Hypertriglycéridémie • Hypercholestérolémie.	astémizole, terfénadine, midazolam, triazolam, cisapride, pimoziide, amiodarone, alcaloïdes de l'ergot de seigle, millepertuis, rifampicine, disulfirame, métronidazole.	- Contre-indiqué en cas d'insuffisance hépatique sévère. - Contient déjà du Norvir®, comme booster. - A conserver au frais. - A prendre à 1h de distance de ddl.
<b>NORVIR®</b> Abbott (ritonavir) 6 capsules, 2 fois/jour AMM du 26/08/96	• Troubles digestifs, diarrhées • Sensations anormales autour de la bouche • Neuropathies périphériques • Hypertriglycéridémie • Hypercholestérolémie • Hyperglycémie.	astémizole, cisapride, dihydroergotamine, ergotamine, terfénadine, pimoziide, rifampicine, efavirenz, midazolam, rifabutine, triazolam.	- A prendre pendant ou peu après le repas. - Norvir® est recommandé à faible dose en association à une autre antiprotéase, comme booster. - A conserver au frais.
<b>REYATAZ®</b> BMS (atazanavir) 2 gélules/jour AMM du 02/03/04	• Troubles digestifs • En début de traitement, peut entraîner une jaunisse (par l'augmentation de la bilirubine sanguine).	Nombreuses interactions avec d'autres médicaments éliminés par le foie.	- A prendre pendant ou peu après le repas. - Prévenir son médecin en cas de jaunisse. - Associé à 1 gélule de Norvir®.
<b>TELZIR®</b> GSK (fosamprenavir) 1 comprimé, 2 fois/jour AMM du 12/07/04	• Nausées • Hypertriglycéridémie • Hypercholestérolémie • Hyperglycémie.		- Permet de remplacer les 8 gélules quotidiennes d'Agénérase®. - Doit être associé à 1 gélule de Norvir®, à chaque prise.
<b>TIPRANAVIR®</b> Boehringer (tipranavir) 2 prises/jour ATU nominative	• Troubles digestifs • Hyperglycémie • Hypertriglycéridémie • Hypercholestérolémie.		- A prendre pendant ou peu après le repas. - Associé à 1 gélule de Norvir®, à chaque prise.
<b>VIRACEPT®</b> Roche (nelfinavir) 3 comprimés, 3 fois/jour AMM du 22/01/98	• Diarrhées, parfois importantes • Lipodystrophie • Hyperglycémie • Hypertriglycéridémie • Hypercholestérolémie.	rifampicine, astémizole, cisapride, dihydroergotamine, ergotamine, terfénadine.	- A prendre absolument au cours du repas. - En cas de diarrhées persistantes, demander l'avis de votre médecin.

**NUCLEOTIDE**

<b>INHIBITEUR ANALOGUE NUCLÉOTIDIQUE DE LA TRANSCRIPTASE INVERSE</b>			
<b>VIREAD®</b> Gilead (TDF/ténofovir) 1 comprimé/jour AMM du 05/02/02	• Troubles digestifs (vomissements, nausées, diarrhées, flatulences) • Diminution du phosphate sanguin provoquant des problèmes rénaux et osseux.	lopinavir, didanosine, antibiotiques de la famille des aminosides, foscarnet sodique, amphotéricine B, vancomycine, iséthionate de pentamidine, ganciclovir.	- A prendre au moment du repas. - Surveillance de la fonction rénale recommandée. - Le ténofovir agit aussi contre le VHB, en tenir compte en cas de co-infection.

**ANTIFUSION**

<b>INHIBITEUR DE FUSION (D'ENTRÉE)</b>			
<b>FUZEON®</b> Roche (T20/enfuvirtide) En injection sous-cutanée, 2 fois/jour AMM du 27/05/03	• Au niveau du site d'injection : rougeurs, douleurs, petites boules.		- Après reconstitution du produit avec l'eau, peut se conserver 24h maxi, au réfrigérateur. - Changer régulièrement de site d'injection et masser tout de suite après.

- L'usage pédiatrique est déconseillé pour certaines molécules (Agénérase®, Kalétra®), à l'étude pour d'autres (Crixivan®, Reyataz®, Sustiva®, Tipranavir®), ou approuvé (Hivid®, Rétrovir®, Videx®, Viracept®, Viramune®) ou en solution (Emtriva®, Epivir®, Norvir®, Zérit®). L'usage des autres molécules n'a pas été étudié.

- En cas d'interruption du traitement VIH, il faut arrêter impérativement les INNTI (Rescriptor®, Sustiva®, Viramune®) 7 jours avant les autres car il y a un risque d'apparition de résistances.

- Pour certains nouveaux traitements, tels Emtriva®, Fuzéon®, Reyataz®, Telzir®, Tipranavir®, il n'y a pas encore assez de recul, pour rapporter les effets secondaires à moyen et long terme.

**Mise à jour septembre 2004**

# Act Up c'est aussi

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

## Les essais cliniques

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

## sida, un glossaire

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

## Le guide des droits sociaux

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

## Action

Action fait le point sur nos réflexions politiques, nos actions, leurs résultats. Ce journal est le fruit de l'activité des différentes commissions d'Act Up. (disponible par abonnement, 6 numéros par an, 18 €).

## Protocoles

Protocoles présente une information sur les essais menés sur l'infection à VIH, mais aussi le domaine médical et thérapeutique. Il est réalisé par les membres de notre commission Traitements & Recherche. Disponible par abonnement (équivalent à la couverture des frais d'envoi) 8 € pour 6 numéros.

## Les Réunions publiques d'informations

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

**<http://www.actupparis.org>**

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

# Le nerf de la guerre

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

N° National d'émetteur  
**421 849**

PRÉNOMS, NOM ET ADRESSE DU DONATEUR

--

DÉSIGNATION DU COMPTE À DÉBITER

BANQUE	GUICHET	N° DE COMPTE	CLÉ

NOMS ET COORDONNÉES

DE L'ÉTABLISSEMENT TENEUR DU COMPTE À DÉBITER

--

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

chèque       carte       prélèvement sur mon compte tous les 18 du mois.

d'un montant de  €

J'ai bien noté que je recevrai par retour du courrier un reçu fiscal me permettant de déduire 60% du montant de ce don de mes impôts. Pour les prélèvements, je recevrai courant janvier un reçu récapitulatif des sommes versées pendant l'année.

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.

COORDONNÉES DU BÉNÉFICIAIRE

<b>ACT UP-PARIS</b> <b>BP 287</b> <b>75525 PARIS CEDEX 11</b>
---

COORDONNÉES DE LA CARTE À DÉBITER

N° DE LA CARTE	DATE D'EXPIRATION

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 : <input type="text"/>
Merci de nous renvoyer cet imprimé, en y joignant, un RIB.