

3 REPÈRES

ESSAIS D'ANTIRÉTROVIRAUX

4 ANRS 091

5 ÉCUREUIL

6 INITIO

7 LIPSTOP

8 NEPTUNE

INFECTIONS OPPORTUNISTES

9 ANRS 090

CO INFECTION VIH/VHC

10 RIBAVIH

ÉTUDE

11 CIRBS 001

12 ET TOUJOURS...

13 MOLÉCULES

14 EFFETS

15 SECONDAIRES

16 TÉMOIGNAGE

17 TABLEAU

18 GLOSSAIRE

19 LE NERF DE LA

20 GUERRE

[intro]

stratégies

Certains des essais que nous commentons dans ce numéro voient le jour dans le deuxième millénaire, mais leurs résultats ne seront connus que dans le troisième.

La raison ? Elle tient en un mot : **stratégie**. Que ce soit pour les essais de traitement de première intention dans le cadre du VIH ou pour la bithérapie interféron ribavirine chez des patients coinfectés, les investigateurs ont besoin de temps pour trouver les pistes les plus intéressantes pour les patients. Ainsi, les résultats de l'essai international **Initio**, qui prévoit déjà le traitement de relais en cas d'échec du premier traitement, ne seront connus que dans trois à quatre ans. Stratégie encore dans le domaine des effets secondaires des médicaments. Dans ce numéro, nous présentons les recherches de Thierry Saint Marc sur les lipodystrophies. **Certaines de ses hypothèses sont perturbantes.**

Ainsi, ce médecin considère que la lipodystrophie (perte des graisses périphériques sur le visage ou les membres) serait due à la d4T, et non pas comme on le dit à l'utilisation des antiprotéases. La d4T, c'est le médicament que tout le monde aime bien : peu d'effets secondaires, pas de profil de résistances, une prise facile. Aujourd'hui, le doute s'installe. Nous réclamons que le groupe qui, à la

demande d'Act Up, s'est mis en place à l'ANRS sur les problèmes des effets secondaires des traitements lancent très vite des recherches pour tenter de répondre à cette question.

Enfin, la **stratégie de traitement pour les patients en échappement** est également évoquée dans ce numéro. L'utilisation des tests de résistance dans ce domaine semble réellement faire la différence. Ce dont nous manquons le plus toutefois pour répondre à l'échec des traitements, ce sont bien de nouvelles molécules. Et pas pour le troisième millénaire, mais maintenant.

[la grille]

la grille de lecture des essais cliniques en cours ou à venir (ci-dessous) vous aide à repérer le protocole qui vous conviendrait.

Pour le détail des conditions d'entrée dans les essais, reportez-vous aux différentes rubriques des pages qui leur sont consacrées (pages 4 à 10), notamment à qui s'adresse cet essai, et quels sont les critères pour y entrer. Enfin, repérez au-dessus de chaque titre d'essai la section qui définit le genre auquel il appartient (antirétroviraux, infections opportunistes, primo-infection, études de médicaments).

| CRITÈRES | ANRS 091 | ÉCUREUIL | INITIO | LIPSTOP | NEPTUNE | ANRS 090 |
|---------------------------------|--------------|----------------|-------------|-----------------|-----------------------|------------------|
| NAÏFS | OUI | OUI | OUI | NON | NON | INDIFFÉRENT |
| PRÉ-TRAITÉS | NON | NON | NON | OUI, SANS INNTI | SANS IP, INNTI ET D4T | INDIFFÉRENT |
| CHARGE VIRALE | 5000-100 000 | 1000 - 100 000 | INDIFFÉRENT | < 200 | > 5000 | INDIFFÉRENT |
| NOMBRE DE CD4 | > 100 | INDIFFÉRENT | INDIFFÉRENT | INDIFFÉRENT | > 200 | INDIFFÉRENT |
| INFECTIONS OPPORTUNISTES | NON | NON | NON | NON | NON | MICROSPORIDIOSES |
| BÉNÉFICE DIRECT | OUI | OUI | OUI | OUI | OUI | OUI |

| CRITÈRES | RIBAVIH VIH/VHC | CIRBS 001 SÉRONÉGATIFS |
|---------------------------------|------------------|------------------------|
| NAÏFS | OUI | INDIFFÉRENT |
| PRÉ-TRAITÉS | OUI, POUR LE VIH | INDIFFÉRENT |
| CHARGE VIRALE | INDIFFÉRENT | INDIFFÉRENT |
| NOMBRE DE CD4 | INDIFFÉRENT | INDIFFÉRENT |
| INFECTIONS OPPORTUNISTES | NON | NON |
| BÉNÉFICE DIRECT | OUI | NON |

les médias d'act up-paris

Pour vous informer et lutter efficacement contre le sida, Act Up-Paris a progressivement mis en place une série de médias accessibles à tous. Pour permettre à chacun de puiser aux meilleures sources l'information dont il a besoin. Et parce que plus que jamais, information = pouvoir.

► action, la lettre mensuelle d'Act Up-Paris

Action fait le point sur nos réflexions politiques, nos actions, leurs résultats (disponible par abonnement, 11 numéros par an, 80 F).

► action = vie

Cette publication traite des droits sociaux des personnes atteintes par le VIH. Elle est distribuée dans plus de 120 services hospitaliers à Paris et en Ile de France, sa diffusion s'étend peu à peu aux régions. Elle est également insérée dans Action.

► 3615 ACTUP (1,29 F/mn) et ses rubriques

Info Act Up-Paris, Info sida, Act Up news, opinions publiques, BAL internet, Achetez Act Up, Faire un Don. Les données Info sida concernent la définition de ce syndrome, les traitements disponibles, le dépistage, comment vivre avec le VIH, les relais associatifs, la sexualité, la toxicomanie, etc.

► internet

[http : //www. actupp. org/](http://www.actupp.org/)

Retrouvez protocoles en ligne, mais aussi les communiqués de presse, les infos médicales et sociales, les rendez-vous d'Act Up-Paris.

Sur notre site : <http://www.actupp.org/>

► les "répi" (réunions publiques d'information)

A Paris, elles ont lieu tous les deux mois depuis deux ans et abordent autant les maladies opportunistes que les traitements antirétroviraux, la nutrition, les essais cliniques, les comptes rendus des principales conférences scientifiques, les droits sociaux etc. Chaque RéPI donne lieu à la publication d'un dossier complet adressé à toute personne qui en fait la demande (contre frais de port, 15 F). Des RéPI sont organisées en province.

► la revue de presse hebdomadaire d'act up-paris

Elle regroupe les principaux articles parus dans la presse française et internationale commentant des actions d'Act Up ou des sujets sur lesquels nous travaillons. Disponible sur demande contre frais de port, 10 F.

► information = pouvoir

Une brochure sur 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.

Pour l'obtenir, écrivez à Act Up-Paris, BP 287 75525 Paris cedex 11

► protocoles, bulletin d'information sur les essais cliniques en cours

Protocoles présente une information mise à jour régulièrement sur les essais thérapeutiques, les études physiopathologiques et les études de cohorte menées en France sur l'infection à VIH. Vous y trouverez le **résumé des essais en cours, les conditions d'entrée, ainsi que le commentaire critique** des membres de la commission Traitements & Recherches d'Act Up-Paris. Disponible par **abonnement** (équivalent à la couverture des frais d'envoi) : **50 Francs pour 6 numéros.**

protocoles

est un bulletin édité par Act Up-Paris.

Directeur de la publication

Philippe Mangeot

Rédacteur en chef

Christophe Martet

Design

Bleu Cobalt

Maquette

Didier Billon

Ont participé à ce numéro

Jean Cazentre

Liza Delaby

Stéphane Ginouillac

Marc Jaffeux

Younes Mezziane

Maryvonne Molina

Nicolas Netter

Sébastien Puechbroussoux

Nicolas Roche

Imprimerie

Autographe/Paris

nous contacter

► la permanence téléphonique d'Act Up-Paris sur les essais cliniques et les traitements, les lundi et vendredi de 15h à 19h.

01 49 29 04 04

repères

► 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 04 04**, les lundis et vendredis de 15h00 à 19h00.

► réfléchir

La loi oblige les investigateurs des essais à fournir aux patients une note d'information ainsi qu'un formulaire de consentement éclairé que le patient doit 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 particulière-

ment important avec les antiprotéases - 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 d'abord avec votre médecin.

► bilans

Nous vous conseillons de demander systématiquement une photocopie de vos résultats de charge virale et de CD4 à conserver pour garder une trace précise 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.

appellations

Les médicaments utilisés dans l'infection à VIH portent souvent plusieurs noms. Trois dénominations sont le plus souvent utilisées au cours du développement du produit, par les médecins, les malades ou encore les médias : l'abréviation de la formule chimique (ex : AZT), la dénomination commune internationale (ex : zidovudine) et le nom commercial (ex : Rétrovir®) qui peut varier d'un pays à l'autre. Dans « protocoles », nous avons choisi le nom le plus couramment utilisé. Pour vous repérer, voici les équivalences pour chacun des antirétroviraux.

| Type d'antirétroviral | Abréviation de la formule chimique | Dénomination Commune Internationale | Nom commercial |
|--|------------------------------------|-------------------------------------|----------------|
| inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse | AZT | zidovudine | RETROVIR® |
| | ddl | didanosine | VIDEX® |
| | ddC | zalcitabine | HIVID® |
| | d4T | stavudine | ZERIT® |
| | 3TC | lamivudine | EPIVIR® |
| | 1592 | abcavir | ZIAGEN® |
| inhibiteurs de la protéase | | saquinavir | INVIRASE® |
| | | ritonavir | NORVIR® |
| | | indinavir | CRIXIVAN® |
| | | nelfinavir | VIRACEPT® |
| | 141 W 94 | amprenavir | AGENERASE® |
| inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse | | névirapine | VIRAMUNE® |
| | | delavirdine | RESCRIPTOR® |
| | DMP 266 | efavirenz | SUSTIVA® |
| | MKC 442 | [pas encore] | [pas encore] |

ANRS 091

étude pilote évaluant l'efficacité antivirale et la tolérance du FTC+ddl+éfavirenz en une prise unique et journalière.

► à qui s'adresse cet essai ?

Aux personnes **naïves de tout traitement antirétroviral**, avec des T4 supérieurs à 100 et une charge virale entre 5000 et 100 000 copies.

► commentaire

L'heure est à l'allègement du traitement. Bien sûr, le cocktail de trois molécules reste la référence, mais peut-on améliorer la compliance, garantir un confort de vie meilleur et en même temps garder la même efficacité ? C'est ce que tentera d'analyser cet essai. **Trois médicaments à longue durée de demi-vie sont utilisés**, ce qui autorise une seule prise par jour. La ddl est déjà commercialisée, l'éfavirenz est sur le point de l'être. Quant au FTC, il n'est disponible pour l'instant que dans le cadre des essais. Il s'agit d'un nouvel antirétroviral de structure voisine du 3TC. Une étude préliminaire chez 41 patients a montré une activité antirétrovirale puissante chez l'homme, supérieure à celle de tous les médicaments antiviraux de la même famille, avec une bonne tolérance. Les effets secondaires rapportés jusqu'ici sont des nausées, des céphalées et des diarrhées dont la fréquence ne dépassait pas 10%.

Les patients devront surveiller les troubles liés à l'éfavirenz qui pourraient survenir. Les résultats d'une étude de Dupont-Pharma sur une cohorte de 417 personnes (N.M. Ruiz, IDSA, nov. 1998), ont montré **que 54% des personnes ayant pris de l'éfavirenz** ont eu à souffrir d'effets sur le système nerveux central (angoisses, cauchemars, troubles du sommeil, sentiments morbides). Ces troubles apparaissent 2 à 5 jours après le démarrage du traitement et disparaissent en général au bout de 25 jours en moyenne dans la majorité des cas. Pour certains patients, ces troubles perdurent au delà de 90 jours. Soulignons que cet essai représente en tout cas **une stratégie très intéressante pour un premier traitement**, principalement par le confort apportée par la prise unique.

qui contacter?

► **investigateur principal**
Pr. Jean-Michel Molina,
Hôpital Saint-Louis, 75010 Paris

01 42 49 90 66

01 49 29 04 04

LA LIGNE D'INFORMATION D'ACT UP-PARIS SUR LES ESSAIS CLINIQUES
LES LUNDI ET VENDREDI DE 15H00 A 19H00

► quel est l'objectif de cet essai ?

Déterminer **la tolérance et l'efficacité** du FTC + ddl + éfavirenz en une prise unique et sur une longue période (12 à 24 semaines). L'objectif est de garder plus de 70% de la cohorte à moins de 200 copies à la 24ème semaine.

► quels sont les critères pour y entrer ?

- avoir plus de 18 ans
- test de grossesse négatif
- naïf de tout traitement antirétroviral

► quels sont les traitements proposés ?

- **FTC** : 200 mg,
- **ddl** : 400mg quand le poids est supérieur à 60 kg ou 250 mg quand le poids est inférieur à 60 kg,
- **éfavirenz** : 600 mg.

Le nombre total de gélules est de 7 en une seule prise journalière, prévue le soir, au moins deux heures après le dîner.

► combien de temps dure le traitement ?

Vous prendrez ce traitement pendant six mois dans le cadre de ce protocole. Sur le suivi, vous retournerez en consultation après 14 jours de traitement puis une fois par mois pour des examens cliniques et des prélèvements sanguins. Un petit groupe de patient participera également à **une étude pharmacologique** qui nécessitera 24 heures d'hospitalisation.

► quand connaîtra-t-on les résultats ?

Il s'agit d'un essai pilote de phase II, ouvert, vous serez donc tenu au courant au fur et à mesure de l'essai de vos résultats individuels.

écureuil

[glaxowellcome]

comparaison de l'efficacité et de la tolérance de la combinaison AZT, 3TC, abacavir versus AZT, 3TC, nelfinavir

► à qui s'adresse cet essai ?

Cet essai s'adresse à des séropositifs de plus de 18 ans naïfs de traitement antiviral.

► quels sont les traitements proposés ?

Les volontaires inclus dans l'essai sont randomisés dans deux bras :

- dans le premier bras le traitement est **AZT 300 mg 2x/j, 3TC 150 mg 2x/j, abacavir 300 mg 2x/j.**
 - dans le deuxième bras le traitement est **AZT 300 mg 2x/j, 3TC 150 mg 2x/j, nelfinavir 750 mg 3x/j.**
- La prise d'AZT et de 3TC est combinée en un comprimé.

► quels sont les critères pour y entrer ?

- être majeur,
- être naïf de traitement antiviral,
- avoir une charge virale comprise entre 1000 et 100 000 copies/ml,
- ne pas être enceinte et avoir une contraception mécanique pour les femmes en âge de procréer,
- ne pas avoir eut d'infection définissant le sida,
- divers critères biologiques seront recherchés.

► commentaire

Cet essai est motivé par l'idée qu'il **peut être bénéfique de ne pas utiliser d'antiprotéase en traitement de première intention**. Il s'agit de préserver cette option pour un traitement ultérieur ou d'éviter les effets secondaires des antiprotéases ou encore de proposer un traitement pour les patients présentant une contre indication à leur utilisation (coinfection au VHC).

L'essai compare une combinaison de trois analogues nucléosidiques à une trithérapie comportant une antiprotéase. L'AZT et le 3TC sont pris dans les deux bras. Le nelfinavir est fréquemment proposé en première intention car c'est l'antiprotéase qui en cas d'échappement **préserve le plus les chances d'un traitement de relais** comportant une autre antiprotéase.

L'abacavir est le plus puissant des analogues nucléosidiques actuellement disponibles, ce qui permet d'oser la comparaison avec une antiprotéase. Mais l'un des défauts du bras 2 est le problème de la compliance étant donné la modalité de prise de nelfinavir toutes les 8 heures, soit 3 prises par jour. De ce point de vue la compliance dans le premier bras est facilitée (2 prises par jour). Ceci dit rien d'étonnant puisque les 3 antiviraux du premier bras sont produits par le laboratoire promoteur de l'essai. Le choix de l'AZT en première intention n'est pas idéal. A ce jour aucun résultat n'a permis d'affirmer ou de réfuter que la moindre efficacité du d4T suite à la prise

d'AZT soit réciproque. D'autre part l'essai Albi a montré que l'association AZT + 3TC est moins bien tolérée que l'association ddI-d4T.

Les promoteurs de l'essai ont choisi comme premier critère d'inclusion une charge virale comprise entre 1000 et 100 000 copies/ml. Pour les séropositifs naïfs de traitement antiviral la charge virale n'est qu'un critère particulier dans la décision de débiter un traitement. Après l'état clinique, le critère principal est le nombre de lymphocytes T4 (au dessus de 200 CD4/mm³) l'essentiel étant de se prémunir contre les infections opportunistes (voir Action n°55, p 19).

Les moyens dont disposent les volontaires pour le suivi de leur traitement sont intéressants. **Le test à 20 copies/ml permet une appréciation plus fine de la charge virale.** Par ailleurs l'accès à un test de résistance phénotypique, aujourd'hui très limité en pratique courante, et l'évaluation de l'observance permettront de déterminer une meilleure stratégie antivirale en cas d'échec virologique.

► quels sont les objectifs de cet essai ?

L'objectif principal de l'essai est de comparer l'efficacité antivirale des deux traitements.

Parmi les objectifs secondaires, l'efficacité immunologique, la tolérance, la compliance ainsi que les résistances aux antiviraux lors d'un éventuel échappement virologique seront évaluées.

► comment se déroule l'essai ?

L'essai dure un an. **Il requiert 10 visites médicales :** une visite de pré-inclusion pour vérifier les critères d'inclusion puis une visite le premier jour de traitement où les volontaires admis sont randomisés dans l'un des bras, suivi de deux visites toutes les 4 semaines, puis toutes les 8 semaines.

Des prélèvements sanguins à jeun et un examen clinique seront effectués lors de chaque visite. Des informations concernant les signes de lipodystrophies seront répertoriés.

qui contacter ?

► **coordinateur clinique de l'essai**
Dr Sophie Matheron
Hôpital Bichat, 75018 Paris

01 40 25 78 89

01 49 29 04 04

LA LIGNE D'INFORMATION D'ACT UP-PARIS SUR LES ESSAIS CLINIQUES
LES LUNDI ET VENDREDI DE 15H00 A 19H00

initio

[ANRS 089]

essai international, ouvert, randomisé, comparant l'efficacité de plusieurs stratégies thérapeutiques proposant des multithérapies avec ou sans antiprotéase en première intention et en relais.

► à qui s'adresse cet essai ?

A des personnes n'ayant jamais reçu de traitement antirétroviral et désirant commencer un traitement.

► commentaire

L'intérêt principal de cet essai est d'intégrer et d'évaluer pour la première fois une pratique clinique de plus en plus répandue : **avec chaque traitement de première intention est prévu un traitement de relais en cas d'échec.** Le changement de traitement n'oblige donc pas à quitter l'essai, puisqu'il est prévu dans le protocole. Par ailleurs, toutes les combinaisons proposées sont connues et efficaces. On prendra garde cependant à l'apparition possible d'effets secondaires, qu'ils soient liés à ddl + d4T (neuropathies) ou à efavirenz (effets secondaires psychologiques : vertiges, angoisses, cauchemars...).

On peut toutefois s'interroger sur le bras n°3, qui comprend une quadrithérapie suivie d'une pentathérapie, alors que la tendance est à l'allègement des traitements. Les personnes incluses dans ce bras utiliseront 9 molécules lors de leurs 2 premiers traitements et se retrouveront avec peu d'options en cas d'un deuxième échec. En outre, même si a priori ces traitements plus lourds seront plus efficaces, on peut craindre un risque plus grand d'effets secondaires et aussi des difficultés accrues d'adhésion au traitement, avec l'apparition possible de résistances. On regrette d'ailleurs que **le protocole se contente de mesurer cette adhésion, sans rien prévoir pour la faciliter.**

Enfin, on s'interroge sur le libre choix du critère d'échec qui est laissé à chaque centre, en particulier pour ceux qui retiendront le critère de 50 copies : ces centres obligeront les patients à abandonner un traitement qui manifestement marche encore, sans leur laisser d'autre alternative que de quitter l'essai.

qui contacter ?

► **investigateur principal**
Pr. Pierre-Marie Girard
Hôpital Rotschild, 75012 Paris

01 40 19 30 24

01 49 29 04 04

LA LIGNE D'INFORMATION D'ACT UP-PARIS SUR LES ESSAIS CLINIQUES
LES LUNDI ET VENDREDI DE 15H00 A 19H00

► quel est l'objectif de l'essai ?

L'objectif principal consiste à **comparer l'efficacité sur 3 ans de trois stratégies thérapeutiques** comprenant chacune un traitement de première intention et un traitement de relais en cas d'échec, chez des personnes n'ayant jamais pris auparavant de traitement antirétroviral. Un objectif secondaire consiste à comparer une trithérapie comprenant un analogue non-nucléosidique (efavirenz), une trithérapie comprenant une antiprotéase (nelfinavir) et une quadrithérapie comportant ces deux molécules.

► quels sont les critères pour y entrer ?

Avoir plus de 18 ans et être naïf de tout traitement antirétroviral ou immunitaire. Sont exclus les hommes et femmes qui désireront procréer durant les trois années que dure l'essai.

► quels sont les traitements proposés ?

Les participants sont randomisés entre trois bras. Chacun de ces bras prévoit un traitement de première intention qui sera suivi pendant au moins 6 mois, et un traitement de relais en cas d'échec après 6 mois. Le critère définissant l'échec est essentiellement virologique, mais le protocole n'impose pas un seuil unique : il en propose 4, qui sont de 50, 500, 2 500 ou 10 000 copies, et chacun des différents centres retiendra de façon indépendante l'un de ces critères. Les bras sont les suivants :

Bras 1 : **ddl + d4T + efavirenz**, suivi de **AZT + 3TC + abacavir + nelfinavir**.

Bras 2 : **ddl + d4T + nelfinavir** suivi de **AZT + 3TC + abacavir + efavirenz**.

Bras 3 : **ddl + d4T + nelfinavir + efavirenz** suivi de **AZT + 3TC + abacavir + ritonavir** (en baby dose pour booster le saquinavir) + **saquinavir**.

Les personnes dont l'état nécessite absolument la prise d'une antiprotéase peuvent néanmoins participer à l'essai : elles seront réparties aléatoirement sur les deux derniers bras seulement.

► combien de temps prendrez-vous le traitement qui vous aura été attribué ?

L'essai se déroule sur 3 ans, les mesures principales étant celles de la charge virale et des CD4 au bout de 2 et de 3 ans. Des analyses seront effectuées une fois par mois les trois premiers mois, puis tous les trois mois jusqu'à la fin de l'essai. En cas d'échec du traitement initial, des analyses supplémentaires seront effectuées au moment du changement, puis 1 et 6 mois plus tard.

► quand aurez-vous connaissance de vos résultats ?

Les résultats globaux seront connus 6 mois après la fin de l'essai, soit dans au moins 4 ans. En revanche, vous aurez connaissance de vos analyses en **temps réel**.

lipstop [IMEA 010]

étude ouverte, prospective, non randomisée proposant un traitement antiviral sans inhibiteur de protéase (IP) en traitement de relais chez des patients présentant des lipodystrophies dans le but de diminuer ces symptômes.

► à qui s'adresse cet essai ?

45 hommes et femmes présentant des manifestations iatrogènes (lipodystrophies), **traités depuis au moins 6 mois** par IP+AZT/3TC ou IP+d4T/3TC et ayant une charge virale inférieure à 200 copies/ml.

► commentaire

Depuis quelques mois, les lipodystrophies ont la faveur des médecins. Ils semblent avoir enfin compris que ces manifestations, secondaires par rapport à la lutte contre le virus, ont **des conséquences physiques et psychologiques très importantes pour les personnes traitées.**

Ce premier essai est un début. Il vise à trouver une solution à ces troubles par un changement de traitement anti-rétroviral en abandonnant l'IP. Toutefois, on peut regretter l'exclusion de l'étude des personnes prétraitées avant la prise d'IP ainsi que la durée de cet essai (48 semaines) qui peut paraître courte si l'on songe au délai d'apparition de certains symptômes (parfois plus d'un an).

Si les deux groupes initiaux ont des résultats comparables après changement de traitement, cette étude pourrait confirmer la responsabilité des IP sur l'apparition des lipodystrophies et permettre de conserver cette piste de recherche. Cependant, certains médecins (voir l'article sur ce sujet pages 14-15) **considèrent que d'autres médicaments pourraient contribuer à l'apparition des atrophies graisseuses sur le visage et les membres.**

Bien que ce soit un médicament efficace, nous vous rappelons qu'il faut conserver une extrême vigilance lors d'un traitement par Sustiva® en raison de ses effets secondaires sur le système nerveux central.

► quel est l'objectif de cet essai ?

Obtenir la réduction des effets secondaires observés sous IP tout en maintenant la charge virale inférieure à 200 copies/ml.

Evaluer le délai moyen de **disparition des lipodystrophies.**

Mettre en évidence une amélioration dans la **qualité de vie** durant l'essai.

Evaluer le lien entre sévérité de la lipodystrophie et taux plasmatique et capillaire d'IP.

► quels sont les critères pour y entrer ?

Etre traité en première intention depuis au moins 6 mois par IP + AZT + 3TC ou IP + d4T + 3TC.

Avoir une **charge virale indétectable** (<200 copies/ml).

Avoir au moins **2 critères de lipodystrophie clinique** (visage émacié, buffalo neck, hypertrophie mammaire, obésité abdominale, atrophie graisseuse des membres inférieurs et/ou supérieurs, rapport tour de taille/tour de hanche >0,8 chez la femme ou 0,9 chez l'homme)

- ou des **triglycérides** supérieures à 5 mmol/l à jeun,

- ou une **intolérance au glucose,**

- ou du **diabète.**

► quels sont les traitements proposés ?

Si avant d'entrer dans l'essai vous preniez AZT + 3TC + IP, vous recevrez d4T + ddl + Sustiva® et si vous avez pris D4T + 3TC + IP, vous recevrez AZT + ddl + Sustiva®.

Les bilans, en plus des tests biologiques classiques, **comportent des évaluations régulières des troubles métaboliques et des lipodystrophies** : un scanner abdominal à trois reprises, la mesure des plis cutanés à différents endroits du corps, une auto évaluation de la qualité de vie du patient et un prélèvement capillaire deux semaines avant l'inclusion pour l'étude pharmacologique des taux d'IP.

► combien de temps dure cet essai ?

La durée prévue de votre participation à cet essai est de 48 semaines. Dans le cas d'un échec virologique, le traitement de l'essai sera interrompu et le médecin délivrera au patient le traitement de son choix qui pourra être la trithérapie initiale **afin de tester l'efficacité virologique de sa réintroduction.**

► quand aurez-vous connaissance de vos résultats ?

Cet essai est ouvert et non randomisé. Votre médecin doit par conséquent vous informer en temps réel de vos résultats.

qui contacter ?

► **investigateur principal**

Serouzé Bani-Sadr

Hôp. Raymond Poincaré, 92 Garches

0147 10 77 70

0149 29 04 04

LA LIGNE D'INFORMATION D'ACT UP-PARIS SUR LES ESSAIS CLINIQUES
LES LUNDI ET VENDREDI DE 15H00 A 19H00

neptune

[produits roche]

évaluation de l'efficacité et la tolérance d'une association de nelfinavir + efavirenz + d4T en deux prises par jour.

► à qui s'adresse cet essai ?

Cet essai s'adresse à des hommes et des femmes asymptomatiques, naïfs d'IP, de d4T et d'INNTI avec un taux de CD4 > 200/mm³ et une charge virale supérieure à 5000 copies.

► commentaire

Cet essai propose **une trithérapie avec seulement 2 prises par jour.**

Lors de la prise d'efavirenz, il faut être particulièrement vigilant car des effets secondaires sur le système nerveux central peuvent apparaître en début de traitement: vertiges, cauchemars, insomnies ou somnolence.

Généralement, ces effets ne surviennent que pendant les premières semaines et vont en diminuant par la suite. Il ne faut pas oublier de signaler tous les effets indésirables des médicaments de l'étude au médecin.

De plus en plus de médecins prescrivent le nelfinavir en deux prises par jour. Des essais comparatifs sont actuellement en cours pour voir si le nelfinavir en deux prises est aussi efficace qu'en trois. Mais rien ne permet d'en être certain aujourd'hui.

Pour la petite histoire, cet essai de **trithérapie** s'appelle Neptune parce que le dieu de la mer portait un **trident**. C'est en tout cas l'explication du labo. On a les références que l'on peut.

► quel est l'objectif de cet essai ?

L'objectif de cet essai est d'évaluer l'efficacité et la tolérance de cette trithérapie, la réduction de la charge virale, la variation des lymphocytes CD4/CD8. En cas d'échec thérapeutique, **on vérifiera les résistances à l'aide des tests génotypique et phénotypique.**

► quels sont les critères pour y entrer ?

- N'avoir jamais reçu d'IP, de d4T, d'INNTI
- Avoir un taux de CD4 supérieur à 200/mm³
- Avoir une charge virale au dessus de 5000 copies/ml
- Etre âgé de plus de 18 ans, sexe indifférent.

► quels sont les traitements proposés ?

Cet essai comporte un bras unique :

- **Nelfinavir (1250 mg/jour) en 2 prises**
- **d4T (40 mg) en 2 prises**
- **Efavirenz (600 mg) en 1 prise**

Le tout pendant 6 mois.

► combien de temps dure le traitement ?

Les inclusions débiteront dans le mois de Janvier 1999. La durée de l'essai est de 24 semaines et un amendement est prévu pour un suivi allégé ultérieur.

► quand aurez-vous connaissance de vos résultats ?

Durant toute la durée de l'essai, vous serez tenu au courant de vos résultats individuels à chaque visite.

qui contacter ?

► **investigateur coordinateur**
Pr. Willy Rozenbaum
Hôpital Rotschild, 75012 Paris

01 40 19 30 30

01 49 29 04 04

LA LIGNE D'INFORMATION D'ACT UP-PARIS SUR LES ESSAIS CLINIQUES
 LES LUNDI ET VENDREDI DE 15H00 A 19H00

ANRS 090

essai multicentrique évaluant l'efficacité et la tolérance de la fumagiline dans le traitement des microsporidioses à enterocytozoon bienewsi.

► à qui s'adresse cet essai ?

Il s'adresse à des personnes ayant présenté des microsporidies dans leurs selles à deux reprises. Il se déroule à partir de novembre 98 dans 10 centres en France.

► commentaire

Les malades ayant moins de 100 CD4 présentent très fréquemment des diarrhées dues d'abord aux cryptosporidies et en second lieu aux microsporidies, dont *E. bienewsi* est l'agent le plus fréquent.

Jusqu'en 1995, il n'existait aucun traitement efficace de la microsporidie à *E. Bienewsi*. Puis au cours de l'essai ANRS 034 qui testa dix molécules dans cette indication, **seule la fumagiline sembla présenter un intérêt**. Une nouvelle étude de dose (ANRS 054) a eu lieu d'octobre 95 à avril 98. Les conclusions indiquèrent que la dose de 60 mg/jour était la seule capable d'assurer une efficacité durable (chez 8 patients sur 10). Cette dose engendre hélas un effet secondaire notable : une baisse sévère des plaquettes (thrombopénie), réversible à l'arrêt du traitement.

Néanmoins, en raison de l'arrivée des inhibiteurs de protéase lors de l'essai ANRS 054, un doute a subsisté quant à la cause de l'amélioration clinique des patients : **fumagiline ou IP ?** Il a donc semblé nécessaire à J.M. Molina de proposer un essai randomisé en double aveugle pour déterminer l'intérêt réel de la fumagiline.

L'essai comporte un placebo. Pour les patients gravement handicapés par 10 diarrhées ou plus par jour, la prise d'un placebo pendant 14 jours n'est pas envisageable ; **pour ceux-ci et dans la mesure où la fumagiline est un produit prometteur, leur médecin doit pouvoir l'obtenir à titre compassionnel**, ne serait-ce que pour l'essayer le plus rapidement possible. Pour les personnes porteuses de *E. Bienewsi* mais dont les troubles sont moins graves et le traitement moins «urgent», la participation à cet essai est intéressante, malgré des contraintes certaines. Les essais consacrés au traitement des infections opportunistes se font rares depuis l'avènement des trithérapies puissantes. Aussi, à une période où ces pathologies se raréfient, la continuité de la recherche pour un traitement dont l'intérêt a été découvert récemment mérite-t-elle d'être soulignée.

► quel est l'objectif de cet essai ?

Avant tout, il s'agit d'étudier **l'efficacité de la fumagiline sur la quantité de *E. Bienewsi*** dans les selles mais aussi d'évaluer les améliorations cliniques (poids corporel, nombre et aspect des selles, nécessité de traitements symptomatiques...), le délai de rechute après éradication du parasite, la tolérance du produit et son impact éventuel sur la charge virale plasmatique du VIH.

► quels sont les traitements proposés ?

Trois gélules de 20 mg par jour, soit 60 mg/jour.

Notez que les prises, à heures fixes, doivent être effectuées à jeun et à distance des autres traitements, ce qui ne facilite pas la prise concomitante de Videx ou d'Indinavir. De plus **les gélules doivent être conservées au réfrigérateur**.

► combien de temps prendrez-vous le traitement qui vous aura été attribué ?

Le traitement initial en aveugle dure 14 jours

(fumagiline ou placebo). On détermine alors la présence ou non des spores de *E. Bienewsi* dans les selles :

- si les spores ont disparu, le patient est suivi mensuellement pendant les 12 mois suivants afin de déterminer une éventuelle rechute,
- si les spores persistent et signent, l'aveugle est levé et le malade reçoit un traitement complémentaire de 14 jours en ouvert, puis le même suivi mensuel pendant un an. Du fait du risque de thrombopénie, une surveillance du taux de plaquettes sera réalisée deux à trois fois par semaine pendant toute la durée de l'étude.

► quand aurez-vous connaissance de vos résultats ?

Les résultats globaux de l'essai seront probablement connus au premier trimestre 2000. En revanche, **les résultats de vos analyses seront disponibles dès la levée de l'aveugle**, après le 14^{ème} jour de traitement.

qui contacter ?

► **investigateur principal**
Pr. Jean-Michel Molina
Hôpital Saint-Louis, 75010 Paris

01 42 49 90 66

01 49 29 04 04

LA LIGNE D'INFORMATION D'ACT UP-PARIS SUR LES ESSAIS CLINIQUES
LES LUNDI ET VENDREDI DE 15H00 A 19H00

ribavirine [IMEA 08]

étude du traitement des hépatites chroniques C chez les patients coinfecteds par le VIH.

► à qui s'adresse cet essai ?

Cet essai concerne des patients coinfecteds qui ont une hépatite C chronique nécessitant un traitement.

► commentaire

Après plus d'un an d'âpres discussions avec le laboratoire Schering Plough, le Dr Aumaître, de l'hôpital Bichat, a obtenu de mettre en place cet essai qui permettra d'évaluer la tolérance et l'efficacité d'un traitement de bithérapie anti VHC (ribavirine-interféron alfa) chez les patients atteints par le VIH et le virus de l'hépatite C.

Cet essai n'a pas d'antécédent mondial.

Depuis plusieurs années, le traitement de l'hépatite C consistait en la prise pendant plusieurs mois de l'interféron alpha. Mais de plus en plus cette monothérapie est supplantée par une bithérapie avec la ribavirine.

Cet antiviral (qui a d'ailleurs été testé contre le VIH, mais sans succès) n'est pas efficace seul contre le VHC mais en combinaison avec l'interféron, **les succès virologiques et biologiques sont plus importants** et se maintiennent plus longtemps.

Le point noir est que les précédents essais ayant démontré cette efficacité plus grande de la bithérapie **n'avaient pas inclu de patients coinfecteds par le VIH**. Si l'efficacité de cette bithérapie est validée par cette étude, il reste aussi à analyser les interactions médicamenteuses éventuelles avec les traitements anti-VIH. C'est pourquoi l'étude pharmacologique sera très poussée.

C'est la première fois dans **protocoles** que nous évoquons un essai sur le VHC. Nous avons bien sûr déjà consacré dans Action plusieurs articles à ce virus, qui touche de nombreux séropositifs au VIH, en particulier des usagers de drogues. Cet essai n'est sans doute que le premier d'une série, l'ANRS pour sa part ayant aussi désormais le VHC dans ses missions de recherche.

► quel est l'objectif de l'essai ?

- **L'éradication** du virus de l'hépatite C chez les patients coinfecteds VIH/VHC,

qui contacter?

► **investigateur principal**

Dr. Hugues Aumaître
Hôpital Bichat-Claude Bernard,
75018 Paris

01 40 25 78 95

01 49 29 04 04

LA LIGNE D'INFORMATION D'ACT UP-PARIS SUR LES ESSAIS CLINIQUES
LES LUNDI ET VENDREDI DE 15H00 A 19H00

- Une réponse biochimique, histologique et cinétique virale VHC.

On étudiera de près dans cet essai **l'influence éventuelle du traitement anti VHC sur le VIH en termes de charge virale et du nombre de CD4.**

► quels sont les critères pour y entrer ?

Homme ou femme de plus de 18 ans, y compris usagers de drogue suivant un traitement de substitution.

- Virémie VHC (ARN VHC) positive
- Hépatite chronique active
- ALAT + ou - 1,25N
- Sérologie VIH positive (traitée ou non traitée)
- CD4 > 100/mm3
- Contraception adaptée pour les femmes en âge de procréer.

► quels sont les traitements proposés ?

Groupe 1 : traité par **Ribavirine 800mg/jr + interféron alfa 5 millions d'unités(mu) par jour** pendant 1 mois puis **Ribavirine 800mg/j et IFN 3mu trois fois par semaine** pendant 11 mois.

Groupe 2 : traité dans un deuxième temps.

La ribavirine pouvant provoquer une anémie, **une prise de sang hebdomadaire** permettra la surveillance du taux des globules rouges, durant les 8 premières semaines du traitement. Si des effets secondaires sont notés ou si vous ressentez des réactions sérieuses aux médicaments anti-VHC, ceux-ci seront arrêtés ou temporairement diminués. Dans ce cas, vous serez amenés à consulter plus fréquemment le médecin que ne le prévoit le suivi de l'étude.

► quelles analyses seront effectuées ?

Des examens seront pratiqués afin de savoir si vous avez une hépatite agressive nécessitant un traitement et si vous présentez les critères nécessaires à votre inclusion dans l'étude. Si vous réunissez ces critères, vous participerez à un tirage au sort permettant de définir le groupe dans lequel vous serez intégré (groupe avec ou sans traitement durant la première phase de l'étude).

Deux ponctions biopsie hépatique, l'une à l'entrée dans l'essai et l'autre à la sortie seront effectuées pour les deux groupes.

Des analyses pharmacologiques très poussées seront faites pour connaître les interactions avec le traitement du VIH.

► quand aurez-vous connaissance de vos résultats ?

Quel que soit le groupe auquel vous appartenez, vous serez suivi mensuellement - **examens cliniques et tests sanguins** - par un médecin pour surveiller l'évolution de l'hépatite C pendant 18 mois dans le cadre de ce protocole.

ÉTUDE

séronégatifs exposés [CIRBS 001]

étude de l'immunité spécifique et de la résistance naturelle à l'infection par le VIH chez des sujets séronégatifs exposés par voie sexuelle.

► à qui s'adresse cet essai ?

- toutes personnes séronégatives ayant - ou ayant eu - des relations sexuelles avec **pénétration anale et/ou vaginale sans utilisation de préservatif**, sur une période d'au moins un an, avec un/une ou plusieurs partenaire(s) séropositifs/ve(s) au VIH.
- facultativement, le ou les partenaires séropositifs.

► commentaire

Par cette étude, vous participez à la recherche scientifique. Vous n'en tirez aucun bénéfice personnel. Bien que vous soyez recruté sur le fait qu'exposé au VIH régulièrement, vous n'êtes pas contaminé, **rien ne permet de savoir si une protection naturelle vis-à-vis du VIH existe réellement pour vous** ; il ne faut donc pas perdre de vue que vos pratiques (rapports sexuels sans préservatif avec une personne séropositive) sont des pratiques à risque, et que cet essai ne permettra pas de dire si vous êtes protégé contre le VIH. Un entretien touchant la prévention aura lieu lors des entretiens préliminaires. Il vous sera ensuite demandé, à chaque visite, si vous pensez avoir été exposé au VIH depuis la précédente visite ; il n'est pas précisé si le travail de prévention sera à nouveau accompli à cette occasion. La participation de votre partenaire à cette étude est entièrement facultative et ne dépend que de votre bon vouloir.

► quel est l'objectif de cette étude ?

Dans la perspective de mettre au point un vaccin efficace, seront étudiés des facteurs sanguins probablement liés à un état de résistance du système immunitaire vis-à-vis du VIH (anticorps anti-CD4, anticorps anti-HLA, anticorps neutralisants, lymphocytes T helper et T cytotoxiques, protéines neutralisantes cytokines) ainsi que deux co-récepteurs (CCR-5 et CXR-4) présentant un certain type de mutation qui les empêcherait de laisser entrer le VIH dans la cellule.

► quels sont les critères pour y entrer ?

- être séronégatif,
- âgé de plus de 18 ans et de moins de 60 ans,
- **ne suivre aucun traitement par corticoïdes, immunosuppresseurs, ou par chimiothérapie anti-néoplasique.**

Vous pouvez à tout moment quitter l'étude. **En cas d'infection par le VIH pendant la période de l'étude,**

vous quitterez l'étude, après une information complète sur votre séropositivité, et il vous sera proposé un suivi spécifique.

► quels sont les prélèvements effectués ?

Un prélèvement sanguin de 10 ml, 15 jours avant le début de l'étude ; puis un prélèvement de 80 ml au premier jour et tous les 45 jours sur une durée de 6 mois, soit 5 prélèvements. **Ces prélèvements sont assez importants et il est regrettable que les promoteurs de l'essai n'aient pas prévu une collation après la prise de sang.**

Un prélèvement sanguin de 33 ml réalisé auprès du ou des partenaires séropositifs, prélèvement facultatif.

► quels sont les critères d'évaluation ?

La présence d'anticorps, les réponses prolifératives lymphocytaires spécifiques à l'exposition des antigènes du VIH, l'absence ou la présence d'une mutation des gènes du co-récepteur CCR5, la résistance ou la sensibilité à l'infection des lymphocytes.

► quand aurez-vous connaissance de vos résultats ?

Vous aurez droit, auprès du médecin qui vous suivra, à l'accès, à l'opposition et à la rectification des données enregistrées à l'occasion de cette étude, et ceci à tout moment.

qui contacter ?

► **co investigateur principal**
Dr Gustavo Gonzalez Canali
Hôpital Saint-Joseph, 75014 Paris

01 44 12 31 72

01 49 29 04 04

LA LIGNE D'INFORMATION D'ACT UP-PARIS SUR LES ESSAIS CLINIQUES
LES LUNDI ET VENDREDI DE 15H00 A 19H00

cirbs 001

et toujours...

► BVI 22

étude de l'efficacité et de la tolérance de l'association saquinavir + ritonavir en combinaison avec éfavirenz.

à qui s'adresse cet essai ?

à des patients en échec à une thérapie comprenant de l'indinavir et du ritonavir.

Cette combinaison s'avère efficace pour la plupart des volontaires. Sur 17 patients qui ont reçu le traitement depuis 6 mois, 12 ont une charge virale inférieure à 500 copies/ml. Le nombre moyen de CD4 est de 403/mm³ contre 295 CD4/mm³ à l'inclusion des 32 volontaires de l'essai. La faiblesse relative de la charge virale, 11 000 copies/ml en moyenne, au moment du changement de traitement peut aussi expliquer le succès du protocole. Les résultats de l'essai portant sur l'étude rétrospective des résistances phénotypiques **sont très significatifs**. Il s'avère que 90% des volontaires avec un VIH sensible au saquinavir à J 0 ont à 6 mois une charge virale inférieure à 500 copies/ml contre 20% des volontaires avec un VIH insensible au saquinavir. Par ailleurs à l'inclusion, 81% des volontaires ont un VIH résistant à l'indinavir, 59% au ritonavir, 56% au nelfinavir, 40% au saquinavir et 12% à l'amprénavir. Ces résultats montrent que la recherche des résistances aux antiviraux pour guider le choix thérapeutique individuel aurait permis de réduire les échecs virologique du traitement de relais. Les tests de résistance phénotypique sont nécessaires à la bonne pratique clinique pour augmenter les chances de succès des traitements de relais et particulièrement des traitements de sauvetage.

► ANRS 074

traitement de la dénutrition du sida par anticorps monoclonal anti-interleukine-6

à qui s'adresse cet essai ?

Cet essai s'adresse à des patients dénutris sans contrainte de charge virale ou de CD4.

Il n'y a eu que 8 inclusions, principalement parce qu'il est plus difficile de trouver des patients éligibles. Quelques modifications ont été apportées au protocole : les femmes peuvent y être incluses, ainsi que les personnes ayant un sarcome de Kaposi. Les premiers résultats sont encourageants : **les patients sous anti IL 6 ont repris du poids**. Mais les investigateurs insistent sur l'effet "placebo" possible. En effet, les patients sous anti IL6 recevaient des visites quotidiennes pendant les cures ce qui a pu les aider dans leur envie de manger: si cet essai renforce la nécessité d'une démarche plus volontaire en matière de nutrition, on aura déjà gagné quelque chose.

► ANRS 076

addition d'un anticorps monoclonal anti-interleukine 6 à un traitement habituel par chimiothérapie des lymphomes du sida.

à qui s'adresse cet essai ?

Cet essai s'adresse à des patients ayant moins de 100 CD4 et une augmentation anormale de type cancéreux

des lymphocytes B (lymphome).

Le recrutement est très difficile du fait du peu de cas de ce type de lymphome depuis deux ans. Il y a eu 5 inclusions sur les 20 prévues. Pour l'instant, les investigateurs observent que la tolérance du produit est bonne **mais que son apport n'a pas l'air de changer grand chose à l'efficacité du traitement par chimiothérapie seule**.

► ANRS 079

essai comparant un traitement par IL-2 associé à une trithérapie antirétrovirale versus trithérapie seule.

à qui s'adresse cet essai ?

A des patients ayant entre 200 et 500 CD4. Depuis son lancement, cet essai qui recrute encore a subi quelques modifications. La principale concerne le critère principal d'évaluation de l'essai. En tenant compte des résultats d'essais précédents, le nombre de patients à inclure a été revu légèrement à la baisse : 60 dans chaque groupe. Par ailleurs, l'analyse intermédiaire sera effectuée sur 40 patients par groupe et au bout de 8 mois. En revanche, **des études plus poussées** (étude de l'ADN proviral et de l'ARN intracellulaire, étude des réponses anticorps et cellulaire après vaccination antitétanique) vont être effectuées, ceci afin de mieux cerner le type de restauration immunitaire sous IL-2. En effet, il semble au vu des résultats de l'essai ANRS 048 (voir protocole n° 6) que la réponse immunologique fonctionnelle est plus importante dans le bras sous IL-2 que sous bithérapie. Si aujourd'hui, on sait que la restauration immunitaire est effective sous trithérapie, on sait aussi qu'elle reste souvent incomplète. Avec l'IL-2, peut-on faire mieux ? C'est tout l'intérêt de cet essai que de tenter d'aborder également cette question.

► quest

évaluer la possibilité de supprimer durablement la charge virale chez des patients récemment infectés.

à qui s'adresse cet essai ?

A des patients majeurs en primo-infection symptomatique ou non et naïfs de tout traitement antirétroviral. Le début des inclusions a commencé (20 sur 40 en France). Il y a eu un allègement de celui-ci pour des patients (trithérapie sans l'amprénavir). Certains patients ont changé de traitement pour des effets indésirables mais ils gardent le suivi du protocole. Il y a une bonne tolérance malgré des troubles digestifs et des difficultés à prendre les 21 gélules du traitement dont 16 d'amprénavir.

► ANRS 053B

traitement de la primo infection par une trithérapie antirétrovirale

Au bout du 18ème mois de traitement, il ne reste que 7 patients sur 65 (le recrutement est terminé), tous ont une charge virale indétectable (< 20 copies/ml). Il est prévu un suivi prolongé de 24 mois pour ces patients. Nous reparlerons plus longuement de cet essai, qui suscite de **nombreuses interrogations**, dans un prochain numéro.

molécules

► **sustiva®**

Dans le numéro de décembre 98 d'Action était lancé un appel à témoignages pour les utilisateurs du Sustiva® (efavirenz). En effet, des membres d'Act Up mais aussi des proches faisaient part des effets secondaires particuliers du Sustiva, notamment de difficultés pour dormir, d'anxiété, etc. **De nombreux malades nous ont appelé pour témoigner à leur tour** : ébriété, ivresse, vertige, rash - des effets secondaires que le laboratoire avait effectivement annoncé - mais aussi - surprise - crises d'angoisse terribles, "à se taper la tête contre les murs", hallucinations (rares), speed, insomnies chroniques, pensées suicidaires, et cauchemars d'une violence telle que les malades craignaient de dormir ou même de s'assoupir.

L'article a également suscité **une réaction immédiate du laboratoire** et c'est cartes sur table que ses dirigeants se sont expliqués devant nous le 14 décembre, lors d'une réunion de plus de trois heures.

Ces effets secondaires, le laboratoire ne cherche visiblement pas à en cacher l'ampleur. Dans une étude menée à terme fin octobre, qui incluait 413 malades sous Sustiva® contre 297 en bras contrôle, **54% des malades sous Sustiva présentaient des troubles du système nerveux central contre 27% dans le bras contrôle.**

Pour autant, si le laboratoire semblait soucieux de faire circuler ces informations, les malades n'ont toujours pas été avertis, la feuille d'information de l'ATU de cohorte (que chacun reçoit avec ses premiers cachets de Sustiva) n'a toujours pas été modifiée par l'Agence du Médicament.

Voici donc dans le détail les délais d'apparition et de disparition des principaux effets secondaires répertoriés dans l'ATU de cohorte - regroupant 3444 patients, parmi lesquels 628 ont subi des effets secondaires, dont 226 touchant le système nerveux central.

- **vertiges et ébriété** : sur 78 personnes, les effets apparaissent en moyenne après 2,7 jours et se prolongent 1,8 jours pour ceux qui arrêtent leur traitement, contre 22 jours (de 1 jour à 91 jours) pour ceux qui per-

sistent. Cela voudrait dire qu'il faut tenir bon les trois premières semaines et si possible commencer le traitement dans de bonnes conditions (un vendredi soir ou en congé maladie).

- **troubles du sommeil** : ils apparaissent après 5,2 jours et disparaissent après 32,4 jours. Si au bout de 22 jours, les personnes n'ont ressenti aucun trouble de ce type tout porte à croire qu'elles n'en ressentiront aucun durant la poursuite du traitement.

- **disparition des crises d'angoisse, de l'irritabilité, ou des hallucinations (rares)** : aucun chiffre ne nous a été donné sur les délais d'apparition et d'après ce que nous avons constaté, elles surviendraient après 15 jours de traitement. En aucun cas le fractionnement des doses ou leur aménagement (par exemple leur prise "en cascade", augmentation progressive des doses) ne réduit ces effets secondaires. Cette pratique est donc à éviter, d'autant qu'en sous-dosage le Sustiva ne couvre pas la mutation K103N du virus.

Act Up a fait alors plusieurs propositions au laboratoire. En premier lieu, qu'il fasse pression sur l'Agence du Médicament afin que **la lettre d'information soit remise à jour**. Ensuite, qu'il finance des essais au cours desquels seront pratiqués des dosages de neurotransmetteurs, afin d'établir si oui ou non le Sustiva perturbe leur équilibre, ainsi que des études sur les interactions du Sustiva® avec les médicaments agissant sur le système nerveux central, entre autres les anxiolytiques. Enfin, que les patients souffrant de troubles du système nerveux central soient regroupés en une cohorte spécifique, afin d'être suivis avec plus de soins qu'ils ne l'ont été jusqu'à présent, d'être mieux informés et mieux encadrés. Pour sa part, le laboratoire a annoncé une réunion d'experts (cliniciens, neurologues et psychiatres) pour janvier, puis une réunion de consensus pour février, à partir de laquelle seront formulés des recommandations. **La mise sur le marché du Sustiva® est prévue pour avril ou mai 99.**

► **norvir®**

Pour certains, le goût, infect, du Ritonavir (Norvir®) en sirop, est un motif suffisant d'abandon d'un traitement efficace par ailleurs. Pourtant, un certain nombre de trucs permettent de contourner cet inconvénient que l'on espère très provisoire...

Outre le jus de pamplemousse, l'eau glacée et les cachous, **deux méthodes peut-être plus efficaces** ont été mises à l'épreuve par le comité de rédaction de **protocoles**.

La première consiste à enfoncer au plus profond de la bouche la seringue avant d'injecter le produit, ceci afin qu'il soit le moins possible en contact avec les papilles gustatives.

La seconde, qui demande un peu plus d'habileté, vous propose d'acheter en pharmacie des gélules vides (environ 10 centimes la gélule, non remboursée) et d'en emplir autant qu'il en faut pour vider votre seringue, sans perdre une goutte de votre sirop. Ensuite, bien sûr, avalez vos gélules soigneusement refermées. Le produit conserve sous cette forme toutes ses vertus antirétrovirales. Votre production journalière s'étendra entre 4 et 28 gélules, selon votre posologie. **Les gélules devront être préparées seulement au moment de la prise** et jamais en avance, de crainte que des germes ne s'y glissent. Elles ne **pourront pas être transportées sous cette forme**, leur conditionnement étant fragile. Si vous ne pouvez pas respecter ces contraintes, évitez d'avoir recours à cette ruse de sioux.

effets secondaires

Le jeudi 17 décembre, le docteur Thierry Saint-Marc, praticien hospitalier à l'hôpital Edouard-Herriot de Lyon, venait au local d'Act Up-Paris pour participer à la commission Traitements-Recherche et nous parler de manière informelle de son travail et de ses résultats. Son intervention sympathique et brillante permet de mettre à mal certaines idées reçues.

Selon Thierry Saint-Marc, le terme de lipodystrophie nommant certains effets secondaires des traitements antirétroviraux hautement actifs (HAART) serait employé de manière inadéquate. En effet, il distingue deux syndromes différents regroupés habituellement sous ce terme, la lipoatrophie et l'obésité tronculaire (ou centrale ou encore mésentérique).

► le syndrome de lipoatrophie

correspond à une perte de la graisse sous-cutanée affectant le visage, les membres, le ventre, les fesses, et apparaissant en général 14 à 16 mois après le début du traitement. **Cet "amaigrissement" est totalement distinct de la cachexie** (perte de poids) que l'on observait chez les malades avant l'arrivée des antiprotéases, puisqu'il concerne de la masse grasse et non plus de la masse maigre (muscle).

► le deuxième syndrome, l'obésité tronculaire,

est au contraire due à une augmentation de la masse graisseuse interne et peut apparaître sous la forme d'un « gros ventre », d'une poitrine hypertrophiée chez la femme ou d'une « bosse de bison » dans le cou.

Ces deux syndromes sont totalement différents et il paraît alors **moins contradictoire de les retrouver chez un même patient**, surtout si, comme le pense Thierry Saint-Marc, leurs causes sont distinctes.

D'après les résultats qu'il nous a présentés, il apparaîtrait que la stavudine® (d4T) est utilisée par la plupart des patients atteints par le syndrome de lipoatrophie, que ceux-ci prennent une antiprotéase ou non. Le docteur Saint-Marc n'hésite donc pas à incriminer ce médicament, mais sans pouvoir précisément expliquer le mécanisme d'action de la D4T responsable de ce phénomène.

Comment y faire face ? La réponse à cette question s'avère ardue. La perte de graisse pourrait être liée soit à une simple vidange des adipocytes, ce qui laisserait espérer une réversibilité du symptôme à

l'arrêt du traitement, soit à une mort de ces cellules ce qui signifierait une perte définitive de ce tissu graisseux. **Devra-t-on se résigner à voir des milliers de patients en pleine forme virologiquement mais au visage émacié et aux membres atrophiés ?**

Dans le cas de l'obésité tronculaire, ses observations par scanner abdominal sur une large cohorte de patients font ressortir que **la masse adipeuse centrale peut être multipliée par quatre**, ce qui entraîne évidemment une série de troubles liés à la compression des organes. Par ailleurs, il note une très forte corrélation entre obésité tronculaire, hyperinsulinisme et charge virale indétectable. A son avis, l'augmentation du taux de triglycérides circulants observée dans ces cas serait la conséquence de l'hyperinsulinisme et non pas la cause de l'obésité tronculaire. Cet hyperinsulinisme serait lié à la chute de la charge virale consécutive au succès du traitement antirétroviral. Les antiprotéases seraient donc incriminées à tort. Ainsi le fait de passer d'une antiprotéase à un analogue non nucléosidique, par exemple, ne serait d'aucune utilité contre l'obésité et comporterait le risque de « griller » une molécule dont le malade pourrait avoir besoin dans le futur. L'analyse de Thierry Saint Marc **remet donc en cause pas mal de théories en cours** actuellement mais elle reste à être confirmée.

► en ce qui concerne le suivi clinique des patients,

Thierry Saint-Marc effectue **tous les 6 mois un bilan comprenant** : un scanner abdominal, des mesures d'impédancemétrie, la mesure du tour de taille, un bilan lipidique complet, des dosages d'insuline basale et après hyperglycémie, de testostérone plasmatique, de FSH, de LH, de cortisol. Tous les 2 mois, il propose des analyses restreintes incluant bilan lipidique et insuline basale. **Outre les problèmes de stress et de perte de libido pris enfin au sérieux**, il traite également l'hyperinsulinémie observée avec des médicaments antidiabétiques qui permettent de diminuer la masse grasse intraviscérale chez les patients. En ce qui concerne la lipoatrophie liée à la stavudine, Thierry Saint-Marc a tenté l'arrêt de la molécule dès l'apparition du symptôme **mais il n'a pas toujours obtenu le retour du tissu adipeux sous-cutané**. Il porte un intérêt grandissant au traitement des dyslipidémies (cholestérol et triglycérides) par les huiles de poisson contenant des acides gras oméga 3.

► de nombreuses études sont actuellement en cours pour essayer de mieux comprendre le fonctionnement des adipocytes

et donc de découvrir les causes précises de ces modifications corporelles.

Enfin, nous avons été indignés mais pas tellement surpris d'apprendre avec quel mépris et quelle malhonnêteté intellectuelle certains membres de l'ANRS ont reçu les études présentées par Thierry Saint-Marc. Un **tel comportement entrave les progrès thérapeutiques** et cela au détriment des malades.

► Ω 3

On connaît bien l'importance des acides gras polyinsaturés pour notre organisme. Certains de ces acides gras essentiels, les oméga 3, sont entre autres la matière première pour la synthèse d'hormones intracellulaires indispensables. Apportés par l'alimentation, ils sont présents en petites quantités dans certaines huiles végétales (colza et soja) **et surtout dans la chair des poissons**. Grâce à leurs propriétés, ces huiles de poisson ont de nombreux intérêts thérapeutiques. Ils réduisent fortement les risques de maladies cardio-vasculaires en diminuant le taux de « mauvais » cholestérol et les triglycérides plasmatiques (le rapport HDL sur LDL est ainsi augmenté). En empêchant le processus précoce d'occlusion des vaisseaux, **ils diminuent la fréquence de pathologies inflammatoires (applications rhumatologiques et dermatologiques) et pourraient atténuer le développe-**

ment de certaines tumeurs. Si vous pensez avoir besoin d'une supplémentation en Oméga 3, ne vous jetez pas sur les produits existant dans le commerce. Mieux vaut tout d'abord en parler à votre médecin qui pourra vous prescrire un traitement approprié.

Rappelons enfin qu'Act Up-Paris a déposé un recours auprès du Conseil d'Etat pour que le Maxepa[®], seul médicament à base de Oméga 3, soit à nouveau remboursé par la Sécurité Sociale.



témoignage

Mardi 5 janvier, un message est laissé sur le répondeur d'Act Up. Un malade s'est vu refusé un soin par un infirmier libéral qui lui a déclaré : "je ne soigne pas les malades du sida". Nous téléphonons à cette personne: son histoire est édifiante. Philippe décide alors de témoigner.

"Je suis séropositif depuis 1985. Aujourd'hui, je suis en échappement total aux traitements, y compris les toutes dernières molécules abacavir et efavirenz.

J'ai dû être hospitalisé le 6 décembre pour une rétinite à CMV et on m'a alors proposé de rentrer dans le protocole Valganciclovir (il s'agit du protocole WV 15705 dont nous avons parlé dans **protocoles** n° 5). Un traitement par perfusion a débuté sous cathéter par voie centrale. Je suis soigné à Bichat au service du professeur Bouvet et le docteur Prévot me suit pour le protocole. J'aurai dû sortir le 23 décembre mais Santé Service (le service qui s'occupe de l'hospitalisation à Domicile dans le Val d'Oise) a refusé de me prendre en charge, prétextant qu'ils ne prenaient pas de malades lourds le week-end et les jours fériés.

Le service hospitalier a alors contacté un cabinet de ville, le cabinet Condorcet d'Eaubonne. Il a fallu attendre le 31 décembre à 15h30 pour que je sorte suite à une mise en place trop longue.

Le 31 décembre, l'infirmier chargé de pratiquer les soins s'est présenté à mon domicile. Il a demandé à voir les ordonnances, il y a juste jeté un oeil et m'a demandé quelle était la pathologie exacte pour laquelle j'étais soigné.

Je lui ai répondu qu'il s'agissait d'une rétinite à CMV et que j'étais VIH+.

A ce moment, il m'a dit : "Je suis désolé, mais je vous arrête tout de suite, je refuse de soigner les personnes atteintes du sida. Moi et ma femme avons décidé de ne plus soigner les personnes sidéennes depuis que ma femme s'est piquée en soignant quelqu'un comme vous et qu'elle est restée trois mois sous AZT".

Je lui ai demandé l'adresse d'un collègue capable de me fournir les soins pour ce jour au moins. Il m'a alors répondu : "voyez dans le botin téléphonique !".

Il est reparti vers 19h15 me laissant sans soins, décomposé et choqué par ses propos discriminatoires.

Le Professeur Bouvet s'est dite choquée bien sûr par cette attitude mais je ne comprends pas que l'hôpital ait pu contacter ce cabinet.

Ce n'est malheureusement pas le seul problème que j'ai rencontré. Dans le cadre de mes perfusions à domicile, j'ai dû me procurer le petit matériel (aiguilles, cathéters, sérum physiologique, héparine). Il a fallu que je paye tout ça de ma poche, car rien n'est remboursé..."

Ce témoignage suscite de la colère, et Act Up a décidé de réagir en menant une action contre ce cabinet médical. Si nous avons choisi d'en parler dans protocoles, c'est qu'il s'avère que Philippe, tout en faisant partie d'un essai, a souffert de nombreux dysfonctionnements. L'idée fort répandue que les volontaires des essais seraient mieux traités que les autres en sort écornée. Le promoteur de l'essai WV 15705 est le laboratoire Roche. Il a l'obligation de par la loi de prendre en charge toutes les dépenses financières de l'essai qu'il met en marche.

| Traitement/dosage | Effets secondaires | Principales interactions | Recommandations |
|---|--|--|---|
| Inhibiteur analogue nucléosidique de la transcriptase inverse | | | |
| Retrovir® (AZT/zidovudine) Glaxo Wellcome 300-600 mg/jour approuvé pour usage pédiatrique | nausées, vomissements, anémie, neutropénie, rash, démangeaisons, fatigue, perte d'appétit. | d4T, méthadone, ganciclovir, chimiothérapies, Dilantin, fluconazole, dapsone, pentamidine, interféron, rifabutin, rifampin. | prendre de la vitamine E ou du G-CSF pour prévenir les problèmes sanguins. |
| Videx® (ddl/didanosine) Bristol-Myers Squibb 400 mg/jour approuvé pour usage pédiatrique | maux d'estomac, diarrhées, pancréatites, neuropathies, maux de tête. | pentamidine, éthambutol, ddC. Tetracycline, Nizoral, Crixivan, ganciclovir, ciprofloxacine: doivent être pris à 2 heures de la ddl. | prendre à jeun, éviter l'alcool qui augmente le risque de pancréatite. |
| Hivid® (ddC/zalcitabine) Laboratoires Roche 0,75 mg trois fois/jour approuvé pour usage pédiatrique | rashes, aphtes, nausées, neuropathie, maux d'estomac, pancréatites. | rayons, amphotéricin B, pzrimethamine, ddI, 3TC, d4T, sulfadiazine, Bactrim en IV, ganciclovir, acyclovir, foscarnet, pentamidine. | surveiller les risques de neuropathie et de pancréatite. |
| Epivir® (3TC, lamivudine) Glaxo Wellcome 300 mg/jour (150 mg deux fois par jour) en solution pour usage pédiatrique | maux de tête, fatigue, neutropénie, neuropathie, perte de cheveux (rare) . | le Bactrim peut potentialiser le 3TC. ddC. | surveiller les risques d'aménie et de neutropénie. Surveiller les triglycérides, spécialement chez les enfants. |
| Zerit® (d4T/stavudine) Bristol-Myers Squibb 40 mg deux fois/jour en solution pour usage pédiatrique | neuropathie, pancréatite, insomnie, hyperactivité, élévation des transaminases et anémie. | AZT, ganciclovir, pentamidine, ddC. interaction positive : avec le ddl. | surveiller les risques de neuropathie et de pancréatite. |
| *Abacavir Glaxo Wellcome 300 mg/jour à l'étude pour usage pédiatrique | fatigue, douleurs abdominales, rash, fièvres, nausées. | encore mal connues. | problèmes d'hypersensibilité qui peuvent nécessiter l'arrêt du traitement. Ne jamais reprendre le traitement. |
| Inhibiteur non-nucléosidique de la transcriptase inverse | | | |
| *Viramune® (nevirapine) Boehringer Ingelheim 200 mg /jour pendant 14 jours puis 200 mg deux fois/jour | Fièvres, rash (pouvant conduire à un syndrome de Steven-Johnson dans de rares cas). | Rifabutin, rifampin, fluconazole, erythromycin, stéroïdes. La nevirapine peut affecter la biodisponibilité des antiprotéases. | surveiller l'apparition de rash. |
| *Rescriptor® (delavirdine) Pharmacia & Upjohn 400 mg trois fois/jour à l'étude pour usage pédiatrique | rash (pouvant conduire à un syndrome de Steven-Johnson dans de rares cas). | concentration des inhibiteurs de protéase. Eviter rifabutin, rifampin, phénobarbital, carbamazépine, également certaines amphétamines. | surveiller l'apparition de rash. |
| *Sustiva® (efavirenz, DMP-266) DuPont Pharma 600 mg une fois/jour à l'étude pour usage pédiatrique | ébrioité, rash, sinusites, diarrhées, nausées, symptôme grippal, vertiges, cauchemars. | diminue les concentrations de Crixivan. | à prendre avant de se coucher. Les effets secondaires sur le système nerveux central durent en général près de 3 semaines |
| Inhibiteur de protéase | | | |
| Invirase® (saquinavir) Laboratoires Roche 1,800-7,200 mg/jour *Fortovase® : nouvelle formule de saquinavir | peu. La mauvaise biodisponibilité nuit à l'efficacité. | rifabutin, rifampine, neuroleptiques, crixivan. | à prendre après le repas. N'est pas recommandé comme premier traitement en raison de sa mauvaise biodisponibilité. |
| Norvir® (ritonavir) Laboratoires Abbott 1,000-1,200 mg/jour en solution pour les enfants | nausées, vomissements, fatigue, diarrhées, bouche pâteuse, élévation des transaminases. | nombreux. lire la notice attentivement, peu d'interactions avec les antihistaminiques communs et les antidépresseurs comme le prozac. | à prendre pendant le repas. Le yoghourt peut réduire les effets secondaires. |
| Crixivan® (indinavir) Merck Sharpe & Dohme Chibret 800 mg trois fois/jour à l'étude pour usage pédiatrique | calculs rénaux, anémie, effets sur le métabolisme. | rifabutin, rifampine, neuroleptiques. Invirase. | à prendre à jeun, avec de l'eau, toutes les huit heures. Boire au minimum 1,5l d'eau pour éviter les calculs rénaux. |
| Viracept® (nelfinavir) Laboratoires Roche 750 mg trois fois/jour approuvé pour usage pédiatrique | diarrhées, élévation des transaminases. | réduit l'effet du contraceptif oral ethinyl estradiol de 50%. | surveiller les diarrhées. |

* médicament sans AMM à ce jour.

d'après Out Magazine, vol.11, hiver 97-98.

glossaire

► analogue nucléosidique

Composé synthétique similaire à l'un des nucléotides présents dans l'ADN ou l'ARN d'un virus ou d'un rétrovirus. On utilise généralement ce terme pour désigner les médicaments de la première famille historique des antirétroviraux, les inhibiteurs de la transcriptase inverse (AZT, ddC, ddi, d4T, 3TC à ce jour).

► ANRS

Agence Nationale de Recherche sur le Sida. Elle initie et coordonne les essais cliniques réalisés sur le sida, en France ou en collaboration avec d'autres pays. Ses fonds sont publics. Directeur : Pr. Michel Kazatchkine.

► antiprotéase

Antiviral, utilisé dans le traitement du VIH, agissant sur le virus au niveau de sa protéase : INVIRASE®, CRIVAN®, NORVIR®, VIRACEPT®.

► antivirogramme

On utilise ce terme par analogie à l'antibiogramme, un test qui détermine la sensibilité ou la résistance d'une bactérie à des antibiotiques. L'antivirogramme établira le degré de sensibilité du VIH aux antirétroviraux disponibles.

► aveugle

Traitement en aveugle se dit, dans un essai, lorsque le patient ne sait pas quel produit lui est effectivement administré.

► B.P.C. (Bonnes Pratiques Cliniques)

Ensemble de dispositions qui garantissent la qualité dans la conduite d'un essai, le recueil des résultats, les droits et la sécurité des personnes participantes, ainsi que la confidentialité des informations.

► biodisponibilité

Efficacité biologique d'un produit (hormone, médicament, etc.) au niveau de son organe cible.

► biopsie

Prélèvement sur un patient ou un animal vivant d'un fragment d'organe, de tissu ou d'une tumeur pour un examen histologique (étude à l'échelle microscopique de l'aspect des cellules, de leurs propriétés chimiques et fonctionnelles). Peut se faire sous anesthésie locale.

► CCPPRB

Comité de Consultation pour la Protection des Personnes se prêtant à la Recherche Biomédicale. Comité émettant un avis chaque fois qu'un essai thérapeutique est mis en place, en vue de protéger les personnes participant à l'essai, soit sur le plan moral, soit sur le plan médical. Un tel comité existe pour des groupes d'hôpitaux et son refus entraîne un refus d'autorisation de l'essai..

► CD4

Protéine de surface caractéristique de certaines cellules comme les macrophages et surtout les lymphocytes T4. Le VIH utilise cette protéine pour pénétrer à l'intérieur de ceux-ci et les détruire. On emploie souvent le terme CD4 pour désigner les lymphocytes T4.

► CD8

Protéine de surface caractéristique des lymphocytes T8. On emploie souvent ce terme pour désigner les lymphocytes T8.

► charge virale

La charge virale plasmatique correspond au nombre de particules virales contenues dans un échantillon de sang. La charge virale, dans le cas du VIH, est de plus en plus utilisée comme marqueur afin de suivre la progression de la maladie et d'autre part mesurer l'efficacité des traitements. Elle s'évalue aujourd'hui à l'aide de deux techniques (PCR et bDNA) et s'exprime en nombre de copies ou en log.

► cohorte

Ensemble de sujets inclus en même temps et suivis dans une étude épidémiologique.

► compassionnel (accès)

Programme sous l'autorité de l'Agence du Médicament qui permet aux personnes atteintes de maladies graves d'accéder à des médicaments expérimentaux.

► compliance

Correspond à l'attitude générale d'un patient au cours d'un essai. Elle consiste entre autre à observer strictement les recommandations concernant les visites et la prise des médicaments.

► consentement éclairé

Nom donné à la procédure par laquelle une personne pèse les avantages et inconvénients de participer à un essai et au bout duquel elle accepte ou renonce librement.

► double aveugle

Les volontaires participant à un essai en double aveugle sont répartis au hasard dans différents groupes (l'un des groupes reçoit le médicament expérimental, un autre le placebo ou le même médicament expérimental mais à une autre dose, ou bien encore un traitement de référence). Ni le volontaire, ni le médecin qui le suit au cours de l'essai ne savent dans quel groupe le hasard l'a affecté.

► échappement

Il peut être soit virologique, soit biologique, clinique ou encore défini par la variation du nombre de CD4.

► escalade de dose

Dans ce type d'essai, quelques volontaires reçoivent une faible dose d'un produit expérimental. Si tout se passe bien, un autre groupe sera autorisé à tester une dose supérieure, et ainsi de suite jusqu'à la dose qui occasionne trop d'effets secondaires (dose maximale tolérée).

► essai clinique

Test d'un produit expérimental chez l'être humain. On parle aussi parfois d'étude clinique. Il peut être **comparatif** (un médicament expérimental est comparé à un médicament de référence ou à un autre produit expérimental), **contrôlé** (dans le cas où le médicament est comparé soit à un placebo, soit à un traitement de référence), **en ouvert** (dans ce cas, les participants et les médecins savent quel produit est donné).

► galénique

Se dit de la forme sous laquelle se présente un médicament (gélule, comprimé, sirop, suppositoire).

► génotypie

L'analyse génotypique détermine la structure des gènes du VIH liés à l'action du virus. Les différentes parties du gène sont numérotées. Si des changements, c'est-à-dire des mutations, interviennent à des endroits donnés, il s'agit d'une résistance génotypique. Mais la présence de mutations ne veut pas forcément dire perte de sensibilité ou résistance du VIH au médicament (voir phénotypie).

► in vitro/in vivo

In vitro : expression latine faisant référence à des expériences de laboratoire conduites sur des cellules ou des germes en culture dans un environnement artificiel.

In vivo : expression latine faisant référence à des études conduites sur des humains ou des animaux vivants dans un contexte naturel.

► INNTI

Inhibiteurs Non Nucléosidiques de la Transcriptase Inverse. Classe de médicaments agissant au niveau de la transcriptase inverse du VIH mais de manière différente des analogues nucléosidiques. Trois sont disponibles : la delavirdine, l'efavirenz et la névirapine.

► lymphocytes T

Les lymphocytes T4 sont les coordinateurs des différentes réactions immunitaires, ils sont la cible principale du VIH qui les détruit. Les lymphocytes T8 agissent en éliminant les cellules malades.

► MEC

Moniteur d'études cliniques.

► phénotypie

L'analyse phénotypique consiste à cultiver le virus en laboratoire, en lui donnant des cellules à infecter. On ajoute le médicament à tester dans la culture et on examine s'il inhibe la multiplication virale. Si le VIH n'est plus inhibé par ce médicament, c'est qu'il y est résistant : on parle alors de résistance phénotypique. Le plus souvent, celle-ci existe parce le VIH a développé une résistance ou une mutation génotypique (voir génotypie). Théoriquement, si le virus montre une résistance phénotypique à un médicament, alors celui-ci ne sera pas efficace pour traiter le patient mais ce n'est pas une vérité absolue.

► PCR

Polymérase Chain Reaction. Technique biologique de haute sensibilité qui permet de détecter dans le sang et dans les tissus des fragments d'ADN et d'ARN de virus (ex: VIH ou CMV) ou d'autres organismes vivants. C'est la technique, avec ses variantes, qui sert à mesurer la charge virale.

► placebo

Substance inerte, sans activité pharmacologique, ayant la même apparence que le produit auquel on souhaite le comparer.

► primo-infection

Désigne la période pendant laquelle un sujet est pour la première fois en contact avec un micro-organisme donné. Il correspond à la période d'invasion de l'organisme par le VIH, avant l'apparition des anticorps. Une primo-infection peut être symptomatique ou asymptomatique.

► protocole

Plan détaillé du déroulement d'un essai, de ses justifications scientifiques, de son calendrier, de la population choisie, etc.

► randomisation

Vient du terme anglais "random", qui signifie "hasard", l'équivalent de tirage au sort. Le but de la randomisation dans un essai est de créer deux groupes de sujets comparables pour que les différences observées entre ces groupes de patients soient bien attribuables aux traitements reçus.

► résistance

La résistance correspond à l'aptitude d'un micro-organisme ou d'un parasite à survivre et même à se reproduire en présence de médicaments qui normalement devraient les détruire ou les empêcher de se multiplier. La résistance croisée signifie que deux médicaments produisent le même type de résistances.

► synergie

Interaction de deux ou plusieurs agents dont l'effet conjoint est supérieur à l'effet de chacun. C'est parfois le cas de certains médicaments.

► toxicité

Décrit les effets secondaires liés à un produit et dont la gravité est appréciée selon des échelles décrites dans le protocole.

► transcriptase inverse

Enzyme virale nécessaire à la copie de l'ARN viral en ADN, étape essentielle dans le cycle de vie du virus. Cette enzyme est la cible principale des traitements antiviraux.

► versus

Signifie en latin contre, opposé à. Ce terme indique que, dans un essai, le produit est comparé soit à un traitement de référence, soit à un placebo.

► *Oui, je souhaite soutenir Act Up-Paris dans son combat quotidien contre le sida.*

Par prélèvement mensuel :
 j'autorise Act Up-Paris à prélever la somme de :

50F

100F

200F

autre montant :

sur mon compte tous les 10 du mois je remplis l'autorisation de prélèvement ci-dessus, et je joins à moi-même un relevé d'identité bancaire ou postal.

Par chèque bancaire ou postal
 (CCP Paris 561 410)
 à l'ordre d'Act Up-Paris

200F

300F*

500F

autre montant

* après déduction fiscale mon don ne me revient qu'à 150F.

J'ai bien noté que je recevrai par retour du courrier un reçu fiscal me permettant de déduire 50% du montant de ce don de mes impôts.
 Pour les prélèvements, je recevrai un reçu récapitulatif des sommes versées pendant l'année courant janvier.

ACT UP-PARIS
 BP 287
 75525 Paris cedex 11
 Tél: 01 40 28 44 75
 Fax: 01 40 06 16 74
 0010@dup(129.fr)
 Email: adup@compuserve.com
 Web: http://www.actup.org
 tel: 034 035 520 0025 - APE: 013E

Par carte bancaire :

500F

300F

200F

autre montant :

numéro de carte :

date d'expiration : mm/aa

merci de noter ici vos nom et adresse pour l'établissement du reçu :

Signature :

PENSEZ AU PRELEVEMENT MENSUEL :
 LA FORMULE EST SOUPLE ET AINSI VOUS CONCRETISEZ VOTRE SOUTIEN TOUT AU LONG DE L'ANNEE

LES INFORMATIONS CONTENUES DANS LA PRESENTEE ENQUETE NE SERONT UTILISEES QUE POUR LES BESOINS SPECIFIQUES DE LA GESTION ET POUR PERMETTRE D'EXERCER LE DROIT INDIVIDUEL D'ACCES ET DE MODIFICATION, DANS LES CONDITIONS PREVUES PAR LA REGLEMENTATION EN VIGUEUR DE LA COMMISSION INFORMATIQUE ET LIBERTES. VOTRE DON NE SERA PAS COMMUNIQUE A ACT UP.

AUTORISATION DE PRELEVEMENT :

J'AUTORISE L'ASSUREMENT TENEUR DE MON COMPTE A PRELEVER SUR CE DEBITEUR LA SOMME DE MON CHOIX. TOUS LES PRELEVEMENTS ORDONNES PAR LE CREANCIER CI-DESSUS EN VALENT TOUT SUR UN PRELEVEMENT. JE POURRAI ENFAIRE SUSPENDRE L'EXCUTION MME SI J'AI DEMANDE A L'ASSUREMENT TENEUR DE MON COMPTE. JE REGULARISE DIFFERENDS EVENTUELS DE CREANCIER.

N° NATIONAL DE METTEUR

421 849

NOM, PRENOMS ET ADRESSE DU DEBITEUR:

NOM ET ADRESSE DU CREANCIER:

ACT UP-PARIS
 BP 287
 75525 PARIS CEDEX 11

nom et adresse postale de l'établissement teneur du compte à débiter:

CODE EVENEMENT

CODE CLIENT

N° DE COMPTE

CLEFI

DATE

Signature :

AUTORISATION DE LA POSTE :

PA / B / 07 / 96

PRENEZ EN COMPTE QUE CETTE IMPRIMERIE EST DESTINEE A ACT UP, ENY JOINTANT, SVP, UN RELEVÉ D'IDENTITÉ BANCAIRE (RIB), POSTAL (RIP) OU DE CARTE BANCAIRE (RIB).