

Protocoles 49

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

JANVIER 2008

Édito

En 2007, le TRT-5 a eu 15 ans. Ce collectif est composé de sept associations membres - Actions Traitements, Act Up-Paris, AIDES, Arcat, Dessine Moi Un Mouton, Sida Info Service, Sol En Si - et d'une association invitée, Nova Dona. Les missions qui lui avaient été confiées en 1992 sont restées identiques : défendre les intérêts et les besoins des personnes infectées par le VIH en matière de traitements et de recherche clinique. Imposer ce plaidoyer auprès de tous les acteurs concernés - institutions, agences sanitaires et de recherche, professionnels de santé, laboratoires privés, etc. - est resté sa priorité.

Act Up-Paris, était là, à la création et reste toujours très impliqué dans ce groupe, aujourd'hui reconnu par tous les acteurs de la lutte contre le sida, institutionnels, pharmaceutiques, hospitaliers, associatifs, mais peut être pas vraiment connu des premiers concernés, les malades et leurs proches.

Le TRT-5 vient de publier une brochure intitulée « Réflexions & positions du TRT-5. 1992-2007 ». Elle présente des notions, des analyses et des revendications développées au sein du groupe au cours des dernières années. Elle est le témoin de la réflexion collective des personnes - les représentants des associations membres du TRT-5 - qui, depuis 15 ans, travaillent ensemble pour élaborer des positions associatives dans le domaine thérapeutique au niveau français. Elaborée en une dizaine de chapitre, cette brochure traite des sujets comme : 15 ans d'activisme thérapeutique ; le TRT-5 et les rapports d'experts ; le TRT-5 mène l'enquête ; développement des antirétroviraux chez les personnes naïves de traitement ; malades en échappement grave et accès précoce aux nouveaux médicaments ; aspects éthiques des essais cliniques et du consentement éclairé ; révision de la Loi Huriet-Sérusclat ; Etats généraux de la recherche : les malades, acteurs de la recherche, renvoi dans leur pays d'origine des étrangers atteints par le VIH/sida ; étrangers malades et accès à la recherche biomédicale ; les spécificités des femmes dans la recherche, financement du TRT-5 : les enjeux de l'indépendance et de la confiance. Cette brochure est disponible auprès du trt-5 et en téléchargement directement sur leur site (<http://www.trt-5.org/article180.html>)

En 2007, le TRT-5 a donc eu 15 ans. Quinze année que le groupe répète sans relâche que les personnes touchées par le VIH/sida doivent être au cœur de toutes les préoccupations, que celles-ci portent sur l'organisation des soins, sur les conditions de vie ou sur des questions sociales. Malgré l'arsenal efficace de traitements aujourd'hui disponibles, l'infection par le VIH reste une maladie grave et invalidante. Elle demeure une atteinte à la liberté qui ne s'efface jamais, et est devenue un facteur de précarité qui nuit à la capacité des personnes à se soigner. En 2008, le combat reste de mise, l'accès à l'information prioritaire, la vigilance essentielle, avec le TRT-5 nous continuerons à travailler ensemble pour faire avancer les dossiers anciens et pousser les dossiers à venir.

Notamment le sujet de la prise en charge précoce de l'infection par le VIH, sujet de la journée annuelle qu'organise le TRT-5 cette année. Les questions épidémiologiques, médicales et éthiques seront développées par des experts, des professionnels, des associatifs qui viendront partager leurs connaissances sur ce sujet important. Plus les connaissances sur l'infection par le VIH progressent, plus les conditions « précoces » de la prise en charge apparaissent cruciales pour l'avenir thérapeutique et clinique des personnes atteintes. Avec l'évolution des traitements disponibles contre le VIH, cette question fait l'objet de débats récurrents, mais toujours renouvelés.

Rendez-vous donc le 14 mars 2008 sans oublier de vous inscrire en ligne (www.trt-5.org/article188.html), démarche obligatoire pour participer à cette journée.

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

Directeurs de publication :
Hugues Fischer - Emmanuel Chateau.

Rédactrice en chef :
Claire Vannier
publications@actupparis.org

Ont participé au numéro :
Fabien Giraudeau, Maryvonne Molina,
Mickaël Quilliou, Gordon Tucker,
Claire Vannier.

Icono :
Rémi Vannier.

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

Tirage : 20.000 exemplaires

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

Sommaire

CLI 107 06	3
Actualité des traitements	4
Biojector	6
Brèves	8
Dossier Femmes	9
Dossier Herpès	17
Observance	25
Tableau	30
Médias	32

Conseils de lecture

Essais, les lieux

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

Réfléchir

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

Adhésion au traitement

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

Bilans

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

Résultats complets

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

Développement

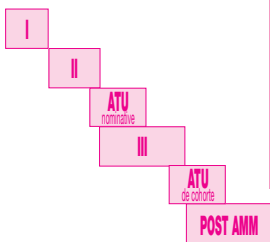
Un essai clinique est une expérience contrôlée au cours de laquelle les volontaires se soumettent à un traitement pour voir s'il produit un effet (efficacité) et s'il est sans danger (tolérance), c'est la phase I. Ensuite viennent les essais permettant d'étudier l'efficacité thérapeutique et les doses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

Au préalable

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

Frais, organisation

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



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

CLI 107 06

CYTHERIS + (RECHERCHE PRIVÉE)

Étude de phase I/IIa randomisée*, contrôlée versus placebo, multicentrique, d'escalade de dose de CYT107 (IL-7 humaine recombinante) administrée de façon intermittente par voie sous-cutanée chez des séropositifs sous antirétroviraux ayant entre 101 et 400 CD4/mm³ et une charge virale inférieure à 50 copies/mL.

Qui peut participer à cet essai ?

Cet essai s'adresse à des personnes séropositives au VIH-1, sous traitement antirétroviral depuis au moins 12 mois et sans changement depuis au moins 3 mois, défini comme incluant au moins 3 antirétroviraux avec 1 IP* boosté ou 1 INNTI* + 2 INTI*. Le taux de CD4 doit être compris entre 101 et 400/mm³ et la charge virale inférieure à 50 copies/mL dans les 6 mois précédant l'inclusion.

Comme il s'agit d'un essai de tolérance, de nombreux critères d'exclusions sont indiqués, notamment en cas de maladies sérieuses nécessitant un traitement systémique ou une hospitalisation pendant au moins 28 jours.

Quel est l'objectif de l'essai ?

L'objectif principal est d'évaluer la tolérance de l'IL-7 de synthèse humaine glycosylé (nouvelle formule d'IL-7 humaine recombinante) et de dégager la dose optimale en efficacité. Il s'agit d'évaluer la réponse immune spécifique, et d'évaluer l'augmentation des CD4 à 3, 4, 9 et 12 semaines. Il existe de nombreux objectifs secondaires axés les effets immunologiques ou encore la pharmacocinétique de l'IL-7 nouvelle formule.

Comment se déroule l'essai ?

Cet essai s'adresse à 30 personnes réparties en 3 niveaux de dose (10, 20 et 30 g/kg/semaine) composé de 10 malades par niveau de dose (8 malades traités par CYT 107 et 2 par un placebo). Les participants seront suivis pendant 28 jours avant l'administration de la première dose en injection sous-cutanée. S'en suivront 2 autres injections à une semaine d'intervalle chacune. Attention chaque injection fera l'objet d'une hospitalisation de 24h. Ensuite les visites de suivi auront lieu au bout de 3 mois, puis une par trimestre pendant 1 an.

Qui contacter pour rentrer dans cet essai ?

Investigateur principal : Pr Yves Lévy, Hôpital Henri Mondor, 01 49 81 24 55

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

Notre avis

La piste de traitement évaluée vise à reconstituer les populations de lymphocytes T chez les personnes présentant un déficit immunitaire sévère, ainsi que de prolonger leur durée de vie. L'IL-7 est produite naturellement dans l'environnement tissulaire de la moelle osseuse et du thymus. Elle stimule la survie et l'expansion des populations de lymphocytes qui deviendront ensuite des lymphocytes B et T. Protocoles 41 du 2 mars 2006 consacre un article à l'IL-7 et à l'IL-2 qui sont les deux pistes novatrices en interleukines (bien que la piste de l'IL-2 ne soit pas aussi riche que prévue). Nous sommes pleins d'espoir concernant cette nouvelle molécule. De manière intelligente Cythéris mène actuellement des essais en direction des porteurs du VHC, les résultats intermédiaires laissent penser que l'IL-7 aurait deux effets : un effet synergique avec celui de l'interféron alpha et un effet qui ralentirait la progression de la fibrose hépatique*. De plus si la dose optimale est trouvée et que le schéma par injection une fois par semaine est validé par cet essai, ce pourrait être une stratégie thérapeutique moins lourde qu'une technique de boostage classique. Nous remercions rarement sous cette rubrique, cependant il nous semble juste de le faire en direction du laboratoire Cythéris pour sa volonté de faire avancer des pistes novatrices en matière de traitement VIH et VHC, et pour leur disponibilité à nous tenir au courant des résultats de leurs recherches.

Vient de l'anglais random :
hasard, équivalent de tirage au sort.

IP : inhibiteurs de la protéase,
boosté par ritonavir.

INNTI : analogues non
nucléosidiques, inhibiteurs de
la transcriptase inverse.

INTI : analogues
nucléosidiques, inhibiteurs de
la transcriptase inverse.

Des essais sont en préparation
- d'abord chez les personnes atteintes
d'une hépatite C de génotype 1 sous
ribavirine et d'interféron alpha,
- ensuite des essais sur les personnes
atteintes d'hépatite C au génotype 1 et 4
- enfin des essais chez les personnes
co-infectées VIH-VHC.

Doctor, I want Biojector

Il y a un an nous consacrons un article au Biojector®, procédé qui pourrait faciliter la prise du Fuzéon®, si seulement les laboratoires Roche voulait bien se donner la peine d'écouter les malades, qui le réclament pour améliorer leur qualité de vie mise à mal par des injections souvent douloureuses.

Le Fuzéon® (enfuvirtide, ou T-20) est un inhibiteur de fusion, commercialisé par les laboratoires Roche depuis le 17 mai 2003. Il est utilisé pour traiter les personnes vivant avec le VIH en échec thérapeutique et disposant de peu d'autres options thérapeutiques. Il a l'inconvénient de devoir être administré par voie sous cutanée en deux injections. Il laisse des nodules douloureux sur les sites d'injection pendant plusieurs jours persistant même jusqu'à plusieurs semaines.

En 2005 apparaissent les premières communications scientifiques sur l'intérêt d'un dispositif sans aiguille : il s'agirait d'utiliser le dispositif Biojector® 2000 (ou B2000), sorte de pistolet à diffusion par pression, fabriqué par la société Bioject, et utilisé depuis 1996 pour les injections sous-cutanées et intramusculaires de vaccins. Lire à ce sujet le numéro 45 de Protocoles*.

www.actupparis.org/article2831.html



Études à l'appui

Deux premières études de comparaison de la diffusion du médicament sont alors réalisées, et concluent à des concentrations sanguines équivalentes pour les deux dispositifs.

Suite à cela, aux Etats-Unis, l'étude WAND (48 personnes naïves de Fuzéon®) compare l'efficacité et la tolérance entre deux groupes de personnes, l'un utilisant l'aiguille, l'autre Biojector®. Les résultats montrent que 87 % des participants préfèrent Biojector®, pour la facilité d'utilisation mais aussi pour le confort, car on n'enregistre plus aucune ecchymose et moins de nodules aux sites d'injection. Néanmoins, des troubles neurologiques locaux persistent chez certains utilisateurs multitraités et maigres, lorsque les sites d'injection se trouvent trop proches des

articulations. On note qu'un participant hémophile déplore des hématomes importants, mais déclare vouloir poursuivre son traitement, on note aussi des compressions nerveuses, et des paresthésies (trouble de la sensibilité). L'Agence du médicament américaine a donc demandé des études supplémentaires.

Ainsi, l'essai BOSS, ouvert, randomisé, et incluant 300 personnes, a comparé la tolérance chez des personnes prétraitées par Fuzéon®. 74 % des participants se sont déclarés plus satisfaits par Biojector®. Il est important de contrôler ces conclusions, ce qui est fait actuellement.

Marché inaccessible aux malades

L'amélioration de la tolérance est donc significative. Pourtant, Roche, dans son courrier d'octobre « *ne pense pas que le dispositif sans aiguille soit l'alternative idéale pour les patients* ».

Le système Biojector® est en vente libre dans les pharmacies canadiennes depuis mars 2007, mais pas aux Etats-Unis. Or, en Europe, il dispose d'un marquage « CE » (autorisant la libre commercialisation dans toute l'Union) depuis la même date, ce qui en interdit la demande d'importation, mais pas la distribution. Mais la société Bioject refuse pour l'instant de vendre aux particuliers.

Refus incompréhensible

Avec le TRT-5, collectif interassociatif dont nous sommes membre, nous nous interrogeons sur les raisons qui motivent Roche à refuser de déposer une demande de modification de l'Autorisation de mise sur le marché à l'EMA ? Ou du moins, pourquoi Roche ne dépose-t-il pas une demande d'autorisation pour un essai compassionnel, pour garantir l'accès au Biojector® jusqu'à sa mise à disposition, dans l'éventualité d'une commercialisation en France ? Cela permettrait un achat massif de Biojector® par une institution, et un accès gratuit au Biojector® pour les malades.

Après un courrier envoyé par Act Up-Paris en mars 2007* et resté sans réponse, le 5 septembre suivant, le TRT-5 demandait par écrit également des explications à Franz Humer, PDG de Roche, mis en copie à Jean Marimbert, Roselyne Bachelot, Pascal Chevit et Eric Abadie. C'est en réponse à ce courrier que Roche a annoncé son intention de ne pas poursuivre le développement du dispositif. Ainsi, après une nouvelle étude pourtant concluante sur l'amélioration de la tolérance locale du Fuzéon® par l'utilisation du Biojector®, les laboratoires Roche ont conclu à l'inutilité de poursuivre le développement du dispositif.

Perspectives

Le TRT-5 a donc décidé d'écrire un nouveau courrier, cette fois à l'EMA pour contester les conclusions de Roche. Le courrier est parti début décembre. Nous attendons leur réponse et restons mobilisés sur cette question.

Pourtant, au même moment, des cliniciens français indépendants en contact avec l'équipe canadienne qui leur a envoyé les protocoles élaborés pour les essais canadiens, annonçaient qu'ils consentiraient à écrire un projet de protocole si un essai compassionnel était décidé. Affaire à suivre

A retenir

La question de la qualité de vie des malades sous Fuzéon® ne semble pas être la préoccupation première du laboratoire Roche, bien au contraire à voir les obstacles qu'ils mettent pour ralentir l'arrivée du Biojector® en France. De nouvelles pistes de recherche sont à l'ordre du jour pour améliorer la tolérance du Fuzéon® mais toujours sans Biojector®.

Lire Protocoles n° 45

Actualité des traitements

Cette rubrique a pour but de suivre l'évolution des mises à disposition des traitements, d'avertir des dernières alertes, de faciliter une étape fastidieuse : le retrait des traitements.

Autorisation de Mise sur le Marché

AMM européenne pour Celsentri®

Celsentri® (maraviroc) a obtenu son AMM* le 24/09/07. Ce premier représentant d'une nouvelle classe d'antirétroviraux par voie orale, est destiné aux séropositifs au VIH-1 à tropisme CCR5 et prétraités. Son action consiste à bloquer l'entrée du virus dans les cellules humaines. Plutôt que de s'attaquer au VIH à l'intérieur des cellules hôtes, Celsentri® empêche le virus de pénétrer dans ces cellules en bloquant sa porte d'entrée principale, le corécepteur CCR5. Les effets secondaires les plus fréquemment signalés sont des diarrhées, nausées et maux de tête. Il est produit par le laboratoire Pfizer.

AMM européenne pour Isentress®

Isentress® (raltégravir) a obtenu son AMM le 20/12/07. Cette anti-intégrase est indiquée, pour les personnes séropositives au VIH-1, déjà sous traitement et en association avec d'autres antirétroviraux. Cette nouvelle classe thérapeutique est capable d'inhiber une enzyme spécifique du VIH, appelée intégrase, nécessaire à sa réplication la cible est différente des autres antirétroviraux actuellement disponibles. Les ATU* nominatives et de cohorte ont pris fin le 2 janvier. avec la mise à disposition d'Isentress® dans le cadre de son AMM. Il est produit par le laboratoire Merck & Co.

Autorisations temporaires d'utilisation

INNTI : classe de médicaments agissant au niveau de la transcriptase inverse du VIH, en se fixant sur le site actif de la transcriptase l'empêchant de fonctionner
INTI : classe de médicaments agissant au niveau de la transcriptase inverse du VIH, différemment des INNTI, mais avec le même but : bloquant cette enzyme.

AMM européenne pour Atripla®

Atripla® (combinaison en un comprimé de ténofovir, efavirenz, et emtricitabine) a obtenu son AMM le 13/12/07. C'est le premier antirétroviral à comprimé et prise quotidienne unique. Il associe un INNTI* et deux INTI*. Il est indiqué pour les personnes déjà sous traitement, stabilisées et contrôlées. Il est produit par BMS, MSD et Gilead.

Le retour de Viracept®

Un article de notre dernier numéro relatait les circonstances du retrait de Viracept®, une antiprotéase de Roche qui accusait une contamination. Ce médicament a retrouvé son AMM en tout début d'année 2008. Le laboratoire va à présent, selon les informations fournies par le numéro vert* qu'il a mis en place, « relancer la production pour toute l'Europe ». Sa nouvelle mise à disposition est prévue pour la fin du premier trimestre.

Numéro vert : 0800 88 17 87

Reyataz® et lithiases urinaires

Contrairement à ce qui a pu être écrit sur différents sites associatifs la prise de Reyataz® (atazanavir), il est déconseillé de boire des eaux à forte teneur en bicarbonates. Plusieurs personnes sous Reyataz® ont présenté des lithiases urinaires. Les facteurs de cette complication urinaire sont : un PH urinaire trop basique, un antécédent de colique néphrétique et une ingestion quotidienne d'eau trop faible. Pour éviter les calculs de Reyataz®, mieux vaut se désaltérer avec des boissons plus acides afin d'acidifier les urines (comme du jus d'orange, de pamplemousse, du coca cola, du café, etc.).

Champix® arrêtons de fumer pas de vivre

Champix® (varénicline) est un des nombreux traitements indiqués dans le sevrage tabagique des adultes. Il est vendu sur ordonnance et produit par le laboratoire Pfizer. Des cas de troubles de l'humeur et des idées suicidaires voire exceptionnellement des tentatives de suicide ont été remontés à plusieurs reprises, en juillet, octobre et novembre 2007. Devant ces effets inquiétants, et bien que la relation entre la prise de Champix® et la survenue de ces complications ne soit pas établie, il est nécessaire d'informer sur ce possible risque. Ces symptômes peuvent également apparaître lors de tout sevrage tabagique sans médicament, et dans ce cas il est conseillé alors de se faire suivre psychologiquement*.

Pour plus de renseignements :
Tabac Info Service - 0825 309
310, 0,15 e/mn, de 8h à 20h
du lundi au samedi.

Protocoles n°49 - page 6
www.actupparis.org/article3266.html



**LE VIH
ET LES FEMMES**

Un colloque de qualité

Le 30 novembre et 1^{er} décembre dernier s'est déroulé le colloque interassociatif « Femmes et VIH, 10 ans après où en sommes nous ? ». Il s'agissait de faire le point sur la situation des femmes séropositives sur la décennie qui vient de s'écouler. Retour sur la première table ronde qui a traité de la place des femmes dans la recherche.

La place des femmes dans les essais est un vrai problème dont découlent beaucoup de manques, notamment en termes de connaissances et d'informations sur les spécificités féminines. Le fait qu'il y ait peu de femmes, que les questions posées en amont des études ne soient pas réfléchies dans ce contexte et que les analyses sexuées ne soient pas menées, reste très problématique. Cette table ronde sur la recherche devait donc permettre de faire le point des connaissances que nous avons sur la question. Au nombre de 4, les intervenantes, toutes des femmes, nous ont fait partager leurs compétences et leurs connaissances, un moment de grande qualité et d'instructions.

Catherine

L'introduction a été faite par Catherine Lebrun, ancienne militante d'Act Up-Paris qui nous a dit son envie d'entendre « *chercher plus pour soigner plus* » au lieu du présidentiel « *travailler plus pour gagner plus* ». On ne peut pas discuter de la recherche sans faire référence à un contexte politique et économique global. Elle nous a fait part de sa colère sur la marchandisation du secteur de la santé et de la recherche. « *Qu'on livre à la sphère concurrentielle ces domaines-là, qui devraient être des domaines de la recherche publique et de fonds publics, je crois que là c'est quand même déjà, un contexte qui devrait nous interpeller et resituer tous nos débats dans cette situation* ». L'appréhension des chercheurs à inclure des femmes dans les essais repose encore aujourd'hui sur la crainte qu'elles tombent enceintes, cette façon de considérer les femmes, de les infantiliser fut le deuxième cri de colère de Catherine. Concernant la recherche fondamentale ou clinique, les retards sont nombreux dans les domaines propres aux femmes, à la fois sur les effets indésirables des traitements, sur les interactions entre contraception et traitements, ou sur les problèmes de ménopauses précoces. Il s'agit principalement d'orientation politique et économique, qui font qu'on en est à ce point-là. Mais il y a aussi les rapports sociaux de sexe dans l'ensemble de la société et à ce titre-là, les associations et mouvements des femmes, ont encore beaucoup à faire de ce point de vue. La pluridisciplinarité dans la recherche est importante et ce n'est pas uniquement une question d'experts, les associations de lutte contre le sida l'ont suffisamment dit, l'intervention citoyenne dans ces domaines-

là est décisive. « Il faut retrouver le chemin du travail commun entre le mouvement des femmes et les associations de lutte contre le sida et imposer un débat citoyen sur toutes ces questions, à côté des experts qui ont fait des progrès énormes, mais on ne peut pas laisser la question de la santé et de la recherche aux seuls experts ». Et Catherine d'appeler à reprendre le chemin des luttes : « ce n'est peut-être pas la tonalité de cette assemblée, mais franchement, en tant que séropositive, je pense que c'est décisif ».

Sophie

La Pr Sophie Matheron nous a ensuite présenté les spécificités de l'infection à VIH chez les femmes. En quinze minutes et quinze diapos elle a fait l'état des lieux en termes de recherche, et en tant que clinicienne déterminée. L'accès aux soins et la particularité concernant le traitement, c'est-à-dire l'histoire de la maladie chez les femmes, a relativement changé en dix ans dans la vie quotidienne des femmes vivant avec le VIH. Les spécificités de l'infection à VIH chez les femmes sont liées au fait que ce sont des femmes, il s'agit donc de manifestations cliniques particulières, c'est-à-dire gynécologiques. La grossesse et le désir de grossesse ont beaucoup évolué.

En novembre 2001, l'enquête IPPOTHES apportait un éclairage neuf sur la question des femmes, depuis, l'enquête VESPA menée par l'ANRS a affiné ces données. Effectuée, entre 2002 et 2003, auprès de 3 000 personnes, séropositives depuis au moins six mois, suivies en consultation externe à l'hôpital. Les résultats publiés en début d'année 2007 sont intéressants. On y apprend notamment que les femmes sont un peu plus jeunes que les hommes, et sont traitées depuis un peu moins longtemps qu'eux. Elles sont plus pauvres, en termes de revenus, de logement, d'insécurité alimentaire, d'emploi. Elles ont donc, un cumul de vulnérabilité.

Elles sont moins souvent dépistées tardivement que les hommes hétérosexuels. Cette différence n'existe que chez les non-immigrées, où il n'y a pas plus de dépistage tardif chez les hommes que chez les femmes. La réponse au traitement n'est pas différente chez les hommes et les femmes, ni chez les migrants, ni chez les français. La seule chose, c'est que le risque d'échec est plus élevé chez les migrants, hommes et femmes en général. Là encore, c'est la vulnérabilité qui est en cause, non le sexe.

Concernant l'observance au traitement, il n'y a pas de différences liées au sexe, entre hommes et femmes. Mais chez les femmes, il se passe beaucoup plus de précarités en termes de vulnérabilité, donc un impact plus marqué sur l'observance de différents facteurs comme, la consommation excessive d'alcool ou la discrimination de l'entourage.

Il y a des spécificités, chez la femme, qui concernent l'ostéoporose, puisque les femmes, aux alentours de la ménopause, cumulent un risque additif d'ostéoporose lié à la fois à la ménopause et aux antirétroviraux, et là, s'en suit toute la discussion du traitement hormonal substitutif.

Sur les aspects gynécologiques, les dernières recommandations du rapport Yeni, ne sont pas appliquées, très souvent. Si le frottis est passé dans les messages, l'examen gynécologique n'est pas systématique. Il consiste, rappelons-le, à chercher des IST associées. Il y a une grande fréquence des néoplasies intra-épithéliales. Il faut dépister systématiquement, c'est-à-dire une fois par an, les infections HPV*. S'il y a une anomalie, les recommandations de suivi très claires. Reste aussi les problèmes spécifiques à la contraception. Les connaissances ont bien avancé sur les interactions entre antirétroviraux et contraceptifs oraux.

Concernant la grossesse, depuis 1997, dans les recommandations du groupe d'experts, quand on parle de grossesse, on s'occupe d'abord de la femme, on discute de son traitement pour elle-même, et on associe systématiquement un traitement préventif de la transmission materno-fœtale. Il y a de plus en plus de femmes qui débutent une grossesse en se sachant infectées par le VIH, et en étant déjà traitées, près de deux tiers dans l'enquête périnatale française (enquête ANRS). Dans l'enquête VESPA, on voit que plus de la moitié des femmes avaient déjà des enfants au moment

de l'enquête, 45 % avaient eu des IVG, le taux de naissance annuel après le diagnostic est stable (2,5 à 3 par an). On y constate que les femmes ont plus de probabilité d'être enceintes si elles sont d'origine subsaharienne ou nées au Maghreb, si elles ont un travail au moment du diagnostic, s'il n'y a pas l'influence d'autres facteurs sociaux et s'il n'y a pas d'influence de la progression de la maladie.

Le désir de procréation a aussi beaucoup évolué depuis 10 ans. Les objectifs de l'AMP chez les femmes et les hommes séropositifs, c'est d'assurer une procréation sans risques de transmission du VIH au partenaire, et d'assurer le traitement d'une infertilité dans un couple. Mais si l'accès à l'AMP est possible aujourd'hui, c'est vraiment grâce à l'ANRS. VESPA indique que les femmes séropositives ont envie d'avoir des enfants comme si elles étaient séronégatives, mais en plus, on constate que le statut VIH du partenaire régulier qu'il soit connu ou pas ; et que le fait d'être africaine est associé à un désir de procréation supérieur (2 à 6 fois plus élevé que les non-africaines). En revanche, il n'y a pas de prédictivité sur le désir de grossesse du statut VIH, c'est-à-dire que le fait d'avoir une relation stable avec un partenaire séropositif n'est pas associé à un désir de procréation, de même que les femmes qui ont beaucoup de partenaires et uniquement occasionnels n'ont pas de désir de procréation.

Une étude étonnante menée entre 1997 et 2004, sur presque 1 000 femmes, vient de sortir et montre qu'il y a un moindre risque de progression de l'infection VIH quand les femmes ont eu des grossesses. Ce risque a été analysé en fonction du fait d'avoir une grossesse pendant le suivi ou pas. C'est une bonne nouvelle, car le fait d'être enceinte n'est pas associé à un risque de progression de la maladie et c'est important de montrer qu'il y a des études qui permettent de répondre aux inquiétudes des femmes. Sur la présence des femmes dans la recherche, les avancées ne sont pas suffisantes. Bien au contraire, une méta-analyse a étudié la proportion de femmes incluses dans les essais testant l'efficacité des molécules de façon randomisée. Portant sur 49 essais thérapeutiques réalisées au cours de la dernière décennie, elle conclue que la proportion de femmes dans ces essais est de 12,25 % !

Laurence

La Pr Laurence Weiss a étudié pour nous les données de la recherche et son apport dans les traitements. Le fait qu'il y ait si peu d'études a été souligné. Il semble que l'efficacité de traitement de première ligne soit identique chez l'homme et la femme, mais il y a plus d'interruption de traitements pour cause d'effets indésirables chez la femme, et elles ont des effets toxiques plus importants. Pourtant, le rôle de la pharmacologie dans ces effets toxiques n'a pas été bien évalué.

L'étude observationnelle de Carole Smith a permis d'étudier sur 433 participants (96 femmes pour 337 hommes), la réponse à un traitement de première ligne contenant du Sustiva®. Les résultats montrent que les populations sont complètement différentes : parmi les hommes, ce sont des blancs qui sont de façon prédominante homosexuels et les femmes sont plutôt des femmes africaines et hétérosexuelles. Les femmes sont traitées à taux de CD4 plus bas, donc plus tard que les hommes et relativement plus jeunes. Les interruptions de traitement sont plus importantes chez elles que chez les hommes, 39 % contre 28 % à 48 semaines, et plus de 50 % contre 40 % à 96 semaines. Les hommes ont donc moins de risque d'arrêter le Sustiva®. Par contre l'échappement virologique (l'échec du traitement) est moins fréquent chez les femmes que chez les hommes. Les effets indésirables du système nerveux central dont l'irritabilité, les syndromes dépressifs sont moins fréquents chez les femmes que chez les hommes. Les autres toxicités, en revanche sont plus fréquentes chez les femmes que chez les hommes. Sur le plan immunologique, les CD4 montent aussi bien chez les femmes que chez les hommes.

La grande inégalité concerne la toxicité des médicaments. Les effets indésirables des antirétroviraux sont plus fréquents et plus sévères chez les femmes, notamment en termes de toxicité gastro-intestinale rattachée à une concentration plus élevée de Norvir®. La Viramune® présente un risque de toxicité hépatique trois fois plus important

chez la femme que chez l'homme, pour diminuer ce risque, la Viramune® n'est pas recommandé aux femmes qui ont plus de 250 CD4, et aux hommes qui en ont plus de 400 CD4. Les femmes souffrent beaucoup plus de rashes, d'allergies cutanées et de lipodystrophies. Une étude internationale menée en 2001, chez 2 258 personnes séropositives a montré que le sexe féminin est l'un des facteurs de risque de lipodystrophie : les altérations du tissu adipeux se retrouvant chez 40 % des femmes et 30 % des hommes, avec un caractère plus complexe et plus polymorphe de la lipodystrophie chez la femme.

Les mécanismes hormonaux ont très peu été étudiés, voire pas du tout.

L'atteinte mitochondriale, sous l'effet le plus sévère qu'on appelle l'acidose lactique est exceptionnel, mais gravissime puisqu'elle met en jeu le pronostic vital. Une récente étude publiée avec 110 cas a permis, en analyse multivariée, de montrer que le sexe féminin est un facteur de risque multiplié par 6, comparé aux hommes. Les autres facteurs de risques sont l'âge et le déficit immunitaire.

Les anomalies osseuses, dont l'ostéoporose, sont plus prévalentes chez les séropositifs comparée à la population générale d'âge et de sexe identiques (2 à 10 % versus 0 à 2 %). Chez les femmes, on trouve 54 % d'ostéopénie chez les porteuses du VIH, contre 30 % des contrôles, et 10 % d'ostéoporose chez les porteuses du VIH contre 5 % des contrôles, et bien évidemment, le risque va être supérieur chez les femmes ménopausées.

On n'a pratiquement pas de données sur la pharmacologie des antirétroviraux chez les femmes. On dit que les concentrations sont plus élevées que chez l'homme, peut-être dues à une contribution de la masse corporelle et/ou au rôle des hormones sexuelles. Il est nécessaire que les molécules soient évaluées en termes d'efficacité, de toxicité et en fonction du sexe.

Concernant l'observance, dans une étude menée en 1999, le groupe IPPOTHES avait retrouvé une moins bonne observance chez les femmes en comparaison des hommes. L'étude de 2001 a par conséquent été menée avec 668 femmes, autour de cette question afin d'identifier l'impact des facteurs de précarité et/ou de vulnérabilité sur l'observance*. Dans les facteurs prédictifs de mauvaise observance, il y a le chômage. Les femmes trouvent moins de travail que les hommes, mais ce problème est essentiellement lié à l'accumulation de situations de précarité et de vulnérabilité des femmes.

Le pronostic sous traitement est très controversé dans la littérature. Certains disent que les meilleurs pronostics sont chez l'homme, d'autres chez les femmes, pour d'autres le pronostic serait identique. La chose importante, c'est que quoi qu'il arrive, les femmes expriment une qualité de vie en termes de santé moins bonne que les hommes. Il est absolument nécessaire de dire qu'on peut parler de la spécificité du VIH chez les femmes, mais que si on en parle, on est clairement dans une problématique qui est celle du cumul des vulnérabilités.

Christine

La Pr Christine Rouzioux a présenté un bilan des études menées en France depuis 10 ans. Cet inventaire a permis de se faire une idée relativement positive de la place des femmes vivant avec le VIH dans la recherche. Beaucoup de choses se sont passées depuis dix ans. D'une épidémie essentiellement masculine, nous sommes aujourd'hui confronté à une féminisation qui fait apparaître des spécificités et des questions particulières en termes sociaux, virologiques, médicaux et thérapeutiques.

En préalable, si les pourcentages de femmes dans les cohortes sont proches de 30 % et que cela a pu satisfaire l'oratrice c'est qu'une cohorte est une sorte de photographie d'une population ciblée, et en France les femmes représentent près de 30 % des personnes vivant avec le VIH. Par contre la proportion insuffisante de femmes dans les essais de développement des molécules est catastrophique pour les connaissances sur les traitements. Certes, il y a eu un énorme effort de l'ANRS, et si le pourcentage de la participation des femmes s'est amélioré, il reste encore du chemin à faire,

[Lire l'article sur l'observance page 23.](#)

particulièrement dans les études qui testent des molécules.

Dans l'ensemble des cohortes ANRS, le pourcentage de femmes incluses atteint un niveau proche de 25-30 % : 20 % dans la cohorte Ribaviric, 25 % dans la cohorte Hepavir, 29 % dans la cohorte Sirocco, 33 % dans la cohorte Copana plus récente, 59 % pour la cohorte sur le VIH-2, enfin, le DMI2, qui donne une représentativité réelle de la prévalence de l'infection en a 30 %. Le faible taux de participation des femmes dans la cohorte Primo (16 % de femmes) interroge sur le fait que les primo-infections sont moindres chez les femmes ou que les femmes vont moins se faire soigner durant cette phase de l'infection ?

Un appel à participation dans ces études fut lancé par Christine Rouzioux « *parce qu'on a besoin d'observer, besoin d'analyser, besoin de prélever, on a besoin de bien regarder tous ces problèmes de mécanisme, d'altération du métabolisme lipidique* ». Plusieurs caractéristiques distinguent les femmes des hommes, notamment la courbe des CD4, la courbe des virus, le réservoir VIH. Les chercheurs se posent beaucoup de questions sur la façon de monter les études pour essayer de comprendre s'il faut traiter de façon décalée ou non, en comparaison et par rapport aux hommes. Peut-être la maladie va-t-elle un peu plus vite chez les femmes, mais les effectifs sont insuffisants et il est assez difficile de comparer le VIH aux autres infections virales.

La prise en charge est devenue très complexe, et nécessite plus que jamais une adaptation fine à chaque cas, particulièrement dans les choix thérapeutiques. Il est donc indispensable de connaître les spécificités des femmes. D'après la Pr Rouzioux la situation s'est considérablement améliorée avec les nombreuses recherches mises en place depuis dix ans. Les résultats obtenus sont aussi, plus rapidement mis en œuvre et les spécificités sont désormais prises en compte.

L'Agence du médicament américaine exige maintenant que toutes nouvelles molécules soient testées chez les femmes, d'emblée avant la mise sur le marché. C'est un pas énorme, parce qu'ainsi on va savoir ce qui se passe chez les femmes et comment elles pourraient éventuellement répondre différemment, notamment en termes d'effets secondaires.

Il reste énormément à faire, les problèmes de tolérance médicamenteuse sont des questions importantes, et les problèmes métaboliques sont loin d'être résolus, surtout concernant les nouvelles molécules. Le grand message, c'est qu'il est indispensable de favoriser, d'inciter, de soutenir la participation des femmes séropositives aux études de recherche clinique. Car on ne peut pas se satisfaire de voir seulement un tiers de femmes dans les essais. Même si cela représente la population des femmes parmi les séropositifs, et que c'est mieux que les 10 % des essais réalisés aux Etats-Unis, cela reste vraiment très insuffisant.

A retenir

Le problème des connaissances sur le VIH au féminin tient au peu de données existantes : peu d'essais spécifiques, en dehors de la transmission mère-enfant, assez peu de femmes dans les essais, si peu de questions posées dans l'élaboration des protocoles, trop peu d'analyses sexuées. Il faut plus de participantes à la recherche clinique, fondamentales et sociale. Cependant le taux des femmes dans les essais ne doit pas être dissocié des questions qui doivent être posées en amont dans les protocoles et en aval avec des analyses sexuées qui doit avoir lieu à chaque résultat. Ainsi, il peut y avoir 300 femmes dans un essai, si n'est pas posée la question de l'interaction des hormones avec la molécule testée, ou si les résultats des femmes ne sont pas comparés à celui des hommes, cela ne fera pas avancer les connaissances sur ce sujet. Pire c'est du temps, de l'énergie et de l'argent perdu pour les femmes, soit la moitié de l'humanité.

Le Colloque « Femmes et VIH, où en sommes nous 10 ans après ? » donnera lieu à des actes attendus pour le 8 mars.



**VIH HSV
association de
malfaiteurs**

C'est quoi l'herpès ?

L'herpès concerne un grand nombre de personnes en France et dans le monde. Cette infection bien souvent handicapante prend une autre dimension lorsqu'elle est associée au VIH. Reprenons les bases.

Y a-t-il plusieurs types de HSV ?

Il existe deux types de Herpes simplex virus, les HSV-1 et HSV-2. Comme le virus de la varicelle et du zona (VZV) et le cytomégalovirus (CMV), ils appartiennent à la famille des Herpesviridae. Le HSV-1 est responsable de l'herpès du visage (souvent appelé herpès labial ou oral) alors que le HSV-2 est responsable de l'herpès génital. Cette distribution des HSV-1 et 2 est théorique dans la mesure où des contacts entre la bouche et les organes génitaux peuvent modifier cette distribution a priori compartimentée. Au cours des dix dernières années, le HSV-1 a été de plus en plus fréquemment associé à des lésions herpétiques anogénitales.

Comment l'infection par HSV se manifeste-t-elle ?

La primo-infection orale est asymptomatique dans neuf cas sur dix, sinon l'infection se traduit par une gingivostomatite herpétique (apparition de petites vésicules irritantes ou d'ulcères sur les lèvres et la bouche) causée par la destruction locale par le virus des cellules de la peau ou de la muqueuse orale. Le virus profite en effet de micro lésions de la peau et des muqueuses pour infecter les cellules dites épithéliales où il va se multiplier et entraîner la destruction locale du tissu infecté, ce qui se manifeste par la formation des vésicules. Les tissus étant innervés, le virus va aussi infecter certaines extensions nerveuses et remonter vers le corps du neurone où il pourra s'installer durablement sans détruire la cellule hôte cette fois. Une fois la primo-infection établie, les virus de la famille des Herpesviridae peuvent ainsi rester à l'état latent dans l'organisme et échapper alors au système immunitaire et aux agents antiviraux. C'est en effet une famille de virus qui a la particularité d'alterner entre des phases de latence et de réactivation – on parle alors de récurrence. Lors de la récurrence qui peut être asymptomatique, de nouvelles particules virales sont produites dans les neurones infectés et le virus est transporté par les extrémités de ceux-ci soit de nouveau vers les tissus originellement infectés, soit vers d'autres sites. Ces productions peuvent donc conduire à de nouvelles infections (chez la même personne à d'autres sites ou chez autrui). Une production chronique de ces virus n'est pas impossible.

Lors d'une réactivation du virus HSV-1, il peut donc y avoir une production de particules virales au niveau salivaire sans symptômes ou bien apparition d'un

herpès labial récidivant affectant la jonction cutanéomuqueuse (nouvelle apparition de vésicules groupées sur les lèvres ou à la jonction entre la peau et la muqueuse de la bouche). Les mécanismes constatés de réactivation entraînant les phases symptomatiques incluent à la fois les poussées de fièvre, les infections bactériennes ou le stress (liste non exhaustive, voir le site de l'Association Herpès* pour plus de détails). Des cas de conjonctivites dues au HSV-1 sont possibles, avec évolution en kératite si la cornée est touchée. Plus rarement, le virus HSV-1 peut atteindre le cerveau et donner naissance à une pathologie grave, l'encéphalite aiguë nécrasante herpétique, caractérisée par une amnésie et des troubles comportementaux.

Au niveau génital, deux primo-infections sur trois par le HSV-2 sont asymptomatiques. Pour le reste, il y a apparition de vésicules ulcérées et douloureuses au niveau du gland, du prépuce, du vagin et de la vulve, parfois au niveau du col de l'utérus. Les récurrences sont potentiellement moins intenses que lors de la primo-infection. Comme pour le HSV-1, le HSV-2 peut être relargué par intermittence en dehors de tout symptôme. Ce serait le cas chez 95 % des personnes infectées, ce qui les rend contagieuses en dehors des phases herpétiques.

Quels sont les modes de transmission des HSV ?

Le HSV-1 se transmet par contact salivaire et le HSV-2 par contact génital en direction des cellules épithéliales de la peau et des muqueuses à la faveur de microlésions. Les modes de transmission constatés sont majoritairement par voie sexuelle, lors de la pratique de sport de contact ou à l'occasion d'une transplantation de cornée infectée par le HSV. Le développement de lésions herpétiques au niveau des doigts est courant lorsque la personne infectée touche régulièrement ses propres lésions (notamment au niveau de la bouche) et chez les personnes ne se protégeant pas avec des gants lors d'un contact avec la bouche d'un porteur du virus (un dentiste par exemple). Du fait de la persistance d'excrétions salivaires ou génitales des virus HSV-1 et 2, la transmission au nouveau-né peut aussi se produire et conduire à l'herpès du nouveau-né, une affection très grave observée avec une incidence de 1 à 5 pour 10 000 grossesses (nécessitant parfois une césarienne en urgence).

Comment diagnostique-t-on une infection à HSV ?

Les signes cliniques de l'infection à HSV-1 suffisent à la diagnostiquer au niveau de la bouche. Par contre, au niveau génital, le profil n'est pas toujours aussi évident et une recherche virologique s'avère nécessaire, notamment pour connaître le type de HSV présent – il s'agit majoritairement du HSV-2, mais une infection génitale à HSV-1 est possible et présente un profil associé à moins de récurrences.

Le diagnostic repose sur la mise en évidence du virus à partir d'une vésicule dite fraîche (et non lorsqu'elle a évolué vers un stade avec croûte). Il peut s'agir de mise en culture du virus et démonstration d'un effet destructeur sur des cellules elles-mêmes en culture, de détection d'antigènes associés aux virus ou de détection par PCR* pour les complications de type encéphalite.

Polymérase Chain Reaction

Epidémiologie

En Europe et aux Etats-Unis, on estime entre 10 et 20 % le nombre de personnes contaminées par le HSV-2 dans la population générale. Ce pourcentage passe à 40-60 % quand on se concentre sur des personnes ayant reçu des soins pour traiter une maladie sexuellement transmissible. Les pourcentages sont encore plus élevés en Afrique, Amérique du Sud, Inde et Thaïlande : de 30 à 80 % selon qu'il s'agisse de la population générale ou de personnes à comportement à risque. Le taux d'infection à HSV-1 varie de 50 à 100 % selon les populations évaluées. Une étude réalisée en France, en région Champagne-Ardenne et Picardie ainsi qu'à

Paris* rapporte des taux de séroprévalence de 86 % pour le HSV-1 et de 59 % pour le HSV-2 (dont 69 % ne sachant pas qu'elles étaient infectées et seulement 10 % ayant souffert de lésions anogénitales récurrentes au cours de l'année passée). On notera aussi que 52 % des personnes (sur un total de 534) étaient co-infectées par les virus HSV-1 et 2.

Chez les personnes séropositives pour le VIH, les études menées rapportent des chiffres dépassant couramment 80 % de personnes infectées par le HSV-2, la fourchette s'étalant de 33 % à plus de 80 %. Pour le HSV-1, c'est aussi plus de 80 %. Dans l'étude française mentionnée ci-dessus, pas loin des deux tiers des personnes séropositives pour le VIH étaient infectées par le HSV-2.

Qu'il s'agisse de personnes séronégatives ou séropositives pour le VIH, d'autres études ont constaté que le fait d'être infectée par le HSV-2 était plus particulièrement associé au fait d'être une femme, une personne de peau noire ou d'âge avancé.

Peut-on parler d'épidémie de HSV ?

Oui, c'est toujours le cas dans les pays du Sud. Des études nord-américaines annoncent une stabilisation après une augmentation de 30 % de la prévalence entre 1978 et 1990. Cependant, une étude présentée à la dernière conférence de l'International Aids Society (IAS 2007) et réalisée auprès du personnel militaire nord-américain suggère que l'épidémie de HSV-2 est toujours en phase croissante et que, de plus, elle est liée à celle du VIH. L'infection à HSV-2 est effectivement fortement associée à un risque d'infection par le VIH. Dans le groupe étudié, près de la moitié des militaires séropositifs pour le VIH et infectés par le HSV-2 était féminin, un chiffre élevé au regard du fait que les femmes ne constituent que 10 % du personnel militaire aux Etats-Unis. Sur 492 personnes séropositives pour le VIH, 30 % étaient infectées par le HSV-2, alors que sur 984 personnes séronégatives pour le VIH, seulement 10 % étaient infectées par le HSV-2.

On estime que jusqu'à 90 % des personnes infectées par le HSV-2 ne le savent pas, un chiffre alarmant dans la mesure où les personnes concernées peuvent transmettre ce virus à d'autres sans présenter de symptômes. Le HSV-2 les rend aussi plus vulnérables pour une infection par le VIH.

A retenir

Les données du «terrain» suggèrent un lien entre les deux épidémies actuellement en expansion, celles du VIH et du HSV-2. L'existence de phases asymptomatiques non diagnostiquées pendant lesquelles le HSV-2 peut néanmoins être produit et transmis contribue à cette double expansion.

HSV & VIH

Chez les personnes séropositives, les infections opportunistes à virus de type Herpesviridae sont majoritairement celles impliquant les HSV, le cytomégalovirus CMV et le virus de la varicelle-zona VZV.

L'herpès chez la personne séropositive est-il différent de chez la personne séronégative pour le VIH ?

Oui et il se caractérise par le fait d'être plus sévère avec des épisodes de maladie symptomatique plus longs, une production virale chronique fréquente, cette infection chronique peut mettre en jeu le pronostic vital. De façon générale, les deux virus HSV-1 et HSV-2 peut donner lieu à un herpès progressif chez les personnes présentant une fragilité de leurs défenses immunitaires, le HSV-1 pouvant aussi évoluer vers un eczéma herpétisé. On notera aussi qu'il y a plus de VIH retrouvé au niveau des fluides génitaux. Il faut cependant distinguer selon les phases de l'infection à VIH : à un stade précoce, l'infection due aux HSV reste transitoire et bénigne. La chronicité et l'ampleur des lésions qui affectent la peau et les muqueuses signent une évolution vers le stade sida. 15 à 20 % des personnes atteintes par le VIH développent un herpès chronique ou extensif.

Quelle est la manifestation prédominante ?

Il s'agit de l'atteinte génitale et anale, caractérisée par de nombreuses lésions ulcéreuses chroniques. La chronicité se définit par l'absence de guérison spontanée après 4 semaines et constitue une manifestation dite classante pour le sida. On parle d'herpès cutanéomuqueux progressif. Il se caractérise par des lésions de type ulcères au niveau des organes génitaux, mais cela peut aussi se produire au niveau de la bouche.

Quels sont les autres organes susceptibles d'être atteints au cours de l'infection opportuniste à HSV ?

Chez la personne séropositive pour le VIH, les zones glabres peuvent être le siège d'atteintes herpétiques : jambes, mains, périnée, visage. Une ulcération chronique autour de l'anus, du nez ou au niveau d'un doigt est a priori d'origine herpétique. Une atteinte oesophagienne par le HSV-1 est aussi possible. Si l'atteinte du foie (hépatite herpétique) reste exceptionnelle en cas de co-infection avec le VIH, son évolution peut être très sévère. Par ailleurs, l'encéphalite herpétique par infection au HSV-1 est rare, et moins aiguë, chez les personnes vivant avec le VIH par rapport aux personnes séronégatives. Elle peut être due aussi au HSV-2, ce qui est exceptionnel chez les personnes séronégatives pour

le VIH. D'autres virus de la famille des Herpesviridae (CMV, VZV) peuvent déclencher ce type d'encéphalite chez les personnes séropositives pour le VIH. Enfin, si les kératites de la cornée ne sont pas plus fréquentes chez les personnes séropositives pour le VIH, elles sont plus longues à guérir, avec un taux de récurrences plus élevé que chez les personnes séronégatives.

Comment traite-t-on le HSV chez les personnes séropositives pour le VIH ?

La dernière édition des recommandations du groupe d'experts pour la prise en charge médicale des personnes infectées par le VIH (rapport 2006 sous la direction du professeur Patrick Yeni) aborde le traitement du HSV.

Le traitement recommandé est fonction de la quantité de CD4 et de la gravité de l'atteinte : pour plus de 200 CD4, 500 mg deux fois par jour de valaciclovir en comprimé (Zelitrex®), remplacés pour les formes particulièrement sévères par l'administration intraveineuse d'aciclovir (Zovirax®) de 5 à 10 mg/kg toutes les 8 heures sur huit jours ; à moins de 200 CD4, la forme intraveineuse est recommandée, à moins que l'atteinte cutanée et des muqueuses ne soit pas sévère et détectée précocement (utilisation du valaciclovir dans ce cas).

De manière générale, il est important de cibler les deux virus (HSV et VIH) pour mieux juguler la co-infection.

Le HSV peut-il devenir résistant au traitement ?

Oui, un traitement à l'aciclovir peut favoriser l'émergence d'une souche de HSV qui devient résistante. Le risque est faible et estimé à moins de 5 %. Cette résistance s'accompagne d'une résistance croisée au valaciclovir (ce qui n'est pas surprenant, ce dernier étant une prodrogue* de l'aciclovir), au ganciclovir (antiviral utilisé notamment pour le traitement du CMV) et au fosciclovir (antiviral utilisé pour le traitement des infections à HSV et VZV). Incidemment, le valaciclovir et l'aciclovir sont aussi utilisés pour le traitement de la varicelle et du zona chez les personnes vivant avec le VIH. En cas de résistance avérée des HSV, le traitement recommandé par le groupe d'experts français est alors une administration intraveineuse de foscarnet (Foscavir®) à 90 mg/kg toutes les 12 heures pendant au moins 10 à 14 jours. Une hyperhydratation est requise et la posologie doit être adaptée en tenant compte de la fonction rénale.

Prévention de l'infection à HSV et de ses récurrences chez les personnes séropositives pour le VIH

Une prophylaxie primaire est-elle recommandée ?

Quelle que soit la situation, une prophylaxie primaire n'est pas recommandée par le groupe d'experts. De plus, bon nombre de personnes séropositives pour le VIH sont déjà infectées par un virus de la famille herpès et il s'agit plutôt de s'interroger sur la prophylaxie secondaire pour prévenir les récurrences lors d'une réactivation du virus. Cette capacité de réactivation typique des virus Herpesviridae implique des mesures de prévention distinctes de celles applicables aux autres infections opportunistes.

Peut-on prévenir les récurrences ?

Les recommandations d'une prophylaxie de ce type, dite secondaire, concernent les lésions fréquemment récidivantes (plus de 4 à 6 récurrences annuelles) ou chroniques et les lésions sévères (herpès génital géant invalidant chez la personne ayant moins de 100 CD4). Le traitement recommandé consiste en la prise de valaciclovir par voie orale (500 mg deux fois par jour). En cas de bénéfice constaté,

Ce terme désigne toute molécule, destinée à un usage thérapeutique, qui doit subir une bio-transformation, après son administration à un organisme, pour que s'exerce son activité pharmacologique. On modifie ainsi, non pas les propriétés pharmacodynamiques intrinsèques d'une molécule, mais ses propriétés pharmacocinétiques (ou simplement galéniques).

le traitement peut être poursuivi de façon prolongée.

Du fait du traitement prolongé, la prophylaxie secondaire présente le risque de faire apparaître une résistance à l'aciclovir. Même s'il est faible, ce risque doit être pris en compte pour la décision d'un tel traitement.

Risque de transmission du VIH chez les partenaires de personnes co-infectées par le VIH et le HSV-2

Avoir le HSV-2 augmente-t-il le risque de transmettre le VIH à ses partenaires ?

Oui, chez une personne séropositive pour le VIH, l'infection par le HSV-2 augmente le taux de VIH dans les fluides génitaux. Le HSV est capable d'activer la réplication du VIH, ce qui augmente les risques de transmission du VIH.

Le traitement du HSV diminue-t-il le risque de transmission du VIH ?

A la dernière conférence sur les rétrovirus et les infections opportunistes (CROI de février 2007), une étude franco-britannique en collaboration avec le centre Muraz au Burkina Faso portant sur 150 femmes séropositives pour le VIH et infectées par le HSV-2 a montré une diminution modeste des quantités de VIH au niveau génital chez des femmes séropositives pour le VIH qui ne nécessitaient pas un traitement pour le VIH mais qui étaient traitées par l'anti-HSV-2 valaciclovir (baisse de 2.41 log copies/mL d'ARN messager du VIH à 2.15 log copies/mL pendant le traitement, soit -0.26 log copies/mL, alors que les variations du groupe placebo étaient en augmentation de +0.009 log copies/mL). Au niveau sanguin, la diminution était plus marquée, mais encore modeste (-0.39 log copies/mL dans le groupe traité contre +0.12 log copies/mL dans le groupe placebo), quoique significative dans les deux cas (génital ou plasmatique). L'effet sur le HSV-2 était, comme attendu, nettement plus marqué.

Une autre étude menée en Tanzanie chez des femmes séropositives pour le VIH et infectées par le HSV-2 ne va pas dans le sens d'une diminution du risque de transmission du VIH après traitement du HSV-2. En effet, au cours de cet essai présenté à l'IAS 2007, il n'a pas été constaté de réduction de la production de VIH (et du HSV-2) dans les sécrétions vaginales après traitement à l'aciclovir. Ceci suggère que le risque d'exposition au VIH n'est donc pas diminué pour les partenaires au cours de rapports sexuels. Cependant, dans l'étude rapportée, la moitié seulement des participantes ont déclaré avoir pris plus de 90 % de leurs comprimés. Pour être potentiellement efficace, cette stratégie nécessiterait donc d'observer strictement les prises du médicament.

Risque de contamination par le VIH chez les personnes infectées par le HSV-2

Avoir le HSV-2 augmente-t-il le risque de contracter le VIH ?

Oui, ce virus permet l'ouverture des portes d'accès au VIH du fait des lésions ulcéreuses lors des phases symptomatiques de l'herpès génital, mais aussi à cause de l'existence de microlésions pendant les phases non symptomatiques. Ces lésions s'accompagnent de la présence de lymphocytes de type CD4. Le mécanisme avancé pour expliquer le lien entre HSV-2 et VIH est que ces CD4 seraient les cibles du VIH. L'infection au HSV-2 augmente par trois le risque de contracter le VIH. De fait, on estime qu'une moitié environ des nouvelles contaminations par le VIH serait due à une infection par le HSV-2.

Le traitement du HSV diminue-t-il le risque de contraction du VIH ?

Le HSV-2 favorisant l'apparition de lésions susceptibles de faciliter l'entrée du VIH dans l'organisme, la question est donc légitime. La réponse est cependant ambiguë. En effet, les résultats d'une étude récente menée en Tanzanie et rapportés à l'IAS 2007 ne vont pas dans ce sens. 820 femmes séronégatives pour le VIH ont été incluses, (60 %, ont terminé l'étude, soit 492 femmes) et réparties en deux groupes : placebo versus aciclovir à 400 mg par jour avec un suivi sur 30 mois. Les femmes avaient été recrutées dans un secteur minier et présentaient un haut risque d'infection au VIH du fait de leur emploi (travailleuses du sexe) dans des bars et des maisons d'hôte. Malgré les conseils de prévention prodigués et la mise à disposition de préservatifs, 8 % des femmes ayant terminé l'étude (60 % des recrutées initialement) ont été contaminées par le VIH, avec un pourcentage très proche dans les deux groupes. Comme pour l'étude chez les femmes séropositives, la stricte observance de la prise des traitements n'a pas été constatée (estimée par le comptage des comprimés non utilisés et des tests urinaires pour doser l'aciclovir). En effet, la moitié des femmes participant à l'essai n'ont pas suffisamment adhéré au protocole de prise de traitement qui préconisait plus de 90 % de comprimés effectivement pris. 19 % ont pris entre 75 et 90 % de leurs comprimés. Lorsque les résultats tiennent compte de ce constat, une tendance à la diminution de l'incidence de l'infection à VIH est observée dans le groupe traité en ne prenant en compte que les femmes ayant adhéré à plus de 75 % au protocole de prises de traitement, mais cette tendance n'est pas significative en termes statistiques, ce qui ne permet pas de conclure à un effet réel du traitement.

A retenir

L'infection à VIH augmente le risque d'acquisition et de transmission du HSV-2 et modifie les signes cliniques de l'infection à HSV-2, notamment en augmentant les épisodes de production virale, mais aussi la durée d'apparition des lésions (pour les personnes avec moins de 200 CD4). Le HSV-2 augmente le risque d'être infecté par le VIH, la transmission du VIH et le niveau de VIH dans le sang et les fluides génitaux. Il pourrait aussi accentuer la pathologie due au VIH.

Les essais de réduction de transmission ou de prévention d'infection du VIH par un traitement du HSV-2 avec l'aciclovir ou le valaciclovir n'ont pas été à la hauteur des espérances puisqu'ils n'ont pas montré d'effet bénéfique. Cela ne met néanmoins pas un point final à l'intérêt de traiter le HSV-2 dans ces deux cas, car il semblerait que l'absence d'effet constaté soit plutôt le résultat d'une mauvaise adhérence au traitement. Comme pour le traitement du VIH, une observance* stricte garantirait certainement le succès de l'approche. Rappelons aussi que ce n'est qu'un moyen de réduire les risques et que les méthodes éprouvées doivent continuer à être utilisées (utilisation du préservatif).

Lire article page 23.



**Entre tremplins
et obstacles,
l'observance une
course de fond.**

Observance sous influence

Voir l'article sur l'éducation thérapeutique dans Protocoles n° 46, mars 2007
www.actupparis.org/article2939.html

Les entreprises du médicament.

Recommandations françaises 2006 établies sous la direction du Pr Yéni.

Quelles sont les raisons qui font que les malades, selon leurs propres termes, n'arrivent pas à prendre leur traitement de façon régulière, ou au contraire, de lister les éléments facilitant une bonne observance ? Tentatives d'éclaircissements.

Après avoir été retiré, le projet de loi sur l'accompagnement thérapeutique* va revenir en début d'année prochaine pour être soumis au parlement. La première version de ce projet visant à proposer aux malades des programmes d'observance avait entraîné une levée de boucliers salubre : la crainte d'une promotion déguisée des médicaments était d'actualité. La copie a donc été révisée et le LEEM* assure qu'il n'y aura en aucun cas contact direct entre l'industrie pharmaceutique et les malades. Nous reviendrons sur ce sujet dans nos publications.

Observance & VIH

On n'insistera jamais assez sur l'aspect crucial de l'observance aux traitements antirétroviraux pour lutter contre le VIH. Pour donner une idée de l'ampleur du phénomène d'inobservance, on a constaté que le suivi non optimal chez l'adulte d'un traitement antirétroviral contre le VIH concerne entre 33 et 88 % des personnes selon les études réalisées, les variations constatées reflétant aussi comment est définie et évaluée l'observance. Reprenons la définition de l'observance donnée dans la dernière version du rapport d'experts* pour la prise en charge médicale des personnes infectées par le VIH : « *l'observance est un comportement de prise du traitement avec l'assiduité et la régularité optimales, selon les conditions prescrites et expliquées par le médecin* ». Plusieurs études ont en effet démontré l'importance d'une observance optimale pour un succès thérapeutique. Ainsi, une observance inférieure à 95 % entraîne un risque très important d'échappement virologique. Au cours d'un traitement antirétroviral avec deux prises par jour, **une observance de 95 % correspond à moins d'une erreur par semaine**, que ce soit par oubli de prise, non-respect des contraintes alimentaires ou décalage d'une prise de traitement de plusieurs heures. Rappelons que l'inobservance se traduit par une variation des concentrations plasmatiques et de complications de l'infection à VIH qui grève les possibilités thérapeutiques futures, avec une augmentation des coûts de traitement, les nouvelles classes thérapeutiques étant plus chères que celles utilisées en première intention.

Méta-analyse qualitative et quantitative

En novembre 2006, les conclusions d'une analyse systématique des études publiées dans la littérature concernant les éléments empêchant ou facilitant l'observance des traitements antirétroviraux pour le VIH ont été publiées dans la revue libre d'accès PLoS Medicine*. Les auteurs ont sélectionné 84 études à partir de la littérature scientifique dont 47 étaient fondées sur une méthodologie dite quantitative avec enquêtes et utilisation de questionnaires ou interviews structurées (12 902 en tout). Les 37 autres études choisies étaient qualitatives : 12 étaient focalisées sur des groupes particuliers (415 personnes), 15 ont utilisé des interviews semi-structurées auprès de 729 personnes, 9 des questionnaires ouverts auprès de 694 personnes et 1 reposait sur une intervention écrite pour solliciter les réponses. 72 études ont été menées dans les pays du Nord : 56 aux Etats-Unis, 3 au Canada, 3 en Grande-Bretagne, 2 en Italie, 2 en France, 2 aux Pays-Bas et 1 en Australie, en Suisse et en Belgique, enfin 2 études étaient multinationales. Les autres ont été conduites dans le Sud : au Brésil (4 études) et 1 en Ouganda, en Côte d'Ivoire, en Afrique du Sud, au Malawi, au Botswana, au Costa Rica, en Roumanie et en Chine.

De manière générale, les obstacles à une bonne observance et les éléments facilitateurs ont été classés par domaines relatifs 1- au malade, 2- aux croyances concernant les traitements, 3- au mode de prise journalière des traitements et 4- aux relations interpersonnelles.

Résultats de la méta-analyse dans le Nord

Les études quantitatives ne mentionnaient pas d'obstacles ou éléments facilitateurs supplémentaires par rapport à ceux identifiés dans les études qualitatives. Parmi les obstacles, 3 ont été identifiés dans les études qualitatives uniquement et n'apparaissent pas dans celles quantitatives : le fait d'avoir des doutes sur les antirétroviraux, vouloir garder le contrôle de la situation et douter ou avoir des difficultés à admettre son statut de personne séropositive pour le VIH. Pour les éléments facilitateurs, de même, 4 sont apparus en plus dans les études qualitatives : le fait que les antirétroviraux prennent le pas sur les drogues, avoir un traitement simple, utiliser des pense-bêches pour les prises et vivre pour quelqu'un.

Facteurs limitant

Dans les pays du Nord, 33 obstacles à une bonne observance ont été rapportés dans les 34 études qualitatives correspondantes.

1- En relation avec le malade (13 obstacles), on trouve : la peur d'être identifié comme séropositif et le souhait d'éviter d'avoir à prendre les traitements en public (obstacle identifié dans 23 études sur 34) ; le sentiment d'être déprimé, désespéré ou submergé (18/34) ; être dépendant d'une drogue (14/34) ; oublier de prendre le traitement au temps requis (11/34) ; être suspicieux vis-à-vis des traitements ou du corps médical (9/34) ; désirer ne pas prendre de médicaments ou privilégier une approche naturelle (10/34) ; considérer le traitement comme un rappel constant du statut séropositif pour le VIH (8/34) ; vouloir contrôler la situation soi-même (7/34) ; ne pas comprendre les instructions de traitement (5/34) ; ne pas vouloir accepter son statut de personne séropositive pour le VIH ou continuer à en douter (5/34) ; un manque de considération de soi (4/34). Etaient citées aussi des contraintes financières, le fait d'être sans abri ou d'avoir d'autres pathologies compliquant l'observance.

2- Aspects liés à la croyance aux traitements : les auteurs de la méta-analyse ont identifié 8 obstacles : les effets secondaires, réels ou anticipés (27/34) ; la complexité des traitements (12/34) ; le goût, la taille, la fréquence des prises et/ou le nombre de médicaments (12/34) ; le fait de se sentir en bonne santé et donc de ne pas percevoir la nécessité de la prise de traitements (9/34) ; des doutes sur

Mills EJ et collaborateurs, volume 3, page 2039 « Adherence to HAART : a systematic review of developed and developing nation patient-reported barriers and facilitators »
<http://medicine.plosjournals.org/periserv/?request=get-document&doi=10.1371/journal.pmed.0030438>

l'efficacité des traitements antirétroviraux (7/34) ; une baisse de qualité de vie associée aux traitements (6/34) ; les incertitudes sur les effets à long terme (6/34) ; le refus d'une altération de l'image corporelle (5/34).

3- Aspects liés à la prise du traitement : 9 obstacles ont été rapportés : une rupture avec la routine ou avoir un emploi du temps chaotique (16/34) ; trouver les traitements comme trop gênants ou difficiles à ingérer (14/34) ; avoir des difficultés pour coordonner l'observance avec les responsabilités professionnelles, familiales ou de soin (11/34) ; avoir des difficultés pour équilibrer les nombreux et stricts requis diététiques associés aux traitements antirétroviraux (7/34) ; être endormi lorsqu'un traitement aurait dû être pris (6/34) ; être éloigné de son domicile et avoir oublié ses traitements (6/34) ; être trop distrait ou occupé (5/34) ; ne pas avoir le temps de faire renouveler les ordonnances (4/34) ; avoir des difficultés avec une dose spécifique, particulièrement celle de mi-journée ou au petit matin (4/34).

4- Associé aux aspects relationnels : un manque de confiance en son médecin traitant ou une antipathie (12/34) ; le fait d'être isolé socialement (10/34) ; avoir une opinion négative vis-à-vis des traitements antirétroviraux ou du corps médical (9/34) ; avoir un réseau social décourageant (5/34).

Facteurs favorisant

De nombreux facteurs favorisant l'observance ont aussi été identifiés dans 23 des études qualitatives.

1- En relation avec le malade : avoir une bonne estime de soi (15/23) ; le fait que les traitements deviennent prioritaires sur l'usage de drogues (4/23) ; constater des améliorations après une bonne observance pour la prise des traitements (6/23) ; accepter sa séropositivité pour le VIH (8/23).

2- Aspects liés à la croyance aux traitements : la confiance dans les traitements prédomine comme élément facilitant leur prise (12/23). Deux autres éléments sont rapportés : comprendre la nécessité d'être très observant (9/23) ; le fait d'avoir un traitement simple (3/23).

3- Aspects liés à la prise du traitement : apprendre à adapter les prises avec les rythmes journaliers (12/23) ; avoir un quotidien qui permet facilement d'intégrer les traitements (11/23) ; utiliser des pense-bêtes pour ne pas oublier les prises (7/23).

4- Aspects relationnels : avoir des relations interpersonnelles positives est un élément rapporté comme nécessaire. Les autres éléments rapportés sont : avoir une relation de confiance avec son médecin traitant (17/23) ; s'ouvrir de son statut de séropositif pour le VIH auprès des siens (famille et amis) et avoir un réseau social fort (18/23) ; vivre pour quelqu'un d'autre, tout particulièrement des enfants (9/23) ; être impliqué activement dans la prise de décision pour les traitements (4/23) ; compter sur ses amis et sa famille pour ne pas oublier (6/23).

Résultats de la méta-analyse dans le Sud

Seules deux études qualitatives ont été retenues par les auteurs de la méta-analyse (Brésil et Botswana) et 18 obstacles spécifiques pour une bonne observance ont été identifiés.

1- En relation avec le malade : les plus souvent cités sont l'existence d'une addiction à une drogue, un oubli pur et simple et des contraintes financières. On retrouve aussi la peur d'être découvert comme personne séropositive pour le VIH, des difficultés à comprendre à la fois les instructions pour les traitements et la nécessité d'être observant, et enfin la présence d'autres pathologies ou facteurs de morbidité, y compris la malnutrition.

2- Aspects liés à la croyance aux traitements : on retrouve, comme pour les pays dits développés, les effets secondaires réels ou anticipés, la complexité des traitements, le goût, la taille et la fréquence des traitements, le fait d'avoir des doutes sur l'efficacité des antirétroviraux, le constat de se sentir bien et en bonne santé, une qualité de vie en baisse lors de la prise des traitements, les incertitudes

liées aux effets potentiels à long terme des antirétroviraux, mais aussi le fait de se sentir trop malade.

3- Aspects liés à la prise du traitement : on retrouve aussi le fait d'avoir des difficultés à intégrer les traitements dans le cadre des responsabilités professionnelles et familiales. S'ajoute le fait d'avoir à parcourir de longues distances pour recevoir les traitements, et, du coup, les difficultés de transport se retrouvent comme un obstacle majeur à une bonne observance. Les autres obstacles cités sont le fait d'être à cours de traitements ou d'avoir une source d'approvisionnement irrégulière, d'être éloigné de son foyer, d'être trop occupé ou distrait pour avoir une observance appropriée.

4- Aspects relationnels : aucune des 2 études ne mentionne d'obstacle à ce niveau.

Aucun élément facilitateur pour l'observance n'a été rapporté dans les études retenues.

Comment et avec qui parler de l'observance?

En insistant sur l'aspect qualitatif, les auteurs de cette méta-analyse ont identifié des éléments qui n'apparaissent pas dans les études quantitatives de plus large envergure mais qui laissent moins de place à la prise de parole ouverte pour les malades. Les éléments rapportés ci-dessus peuvent apparaître comme un simple catalogue – pas nécessairement exhaustif d'ailleurs – dont on peut s'interroger sur la pertinence au niveau individuel. Néanmoins, comme l'indiquent les auteurs de l'étude eux-mêmes, les médecins peuvent utiliser cette base d'éléments pour engager une discussion ouverte avec les malades qu'ils suivent pour promouvoir l'observance et identifier les obstacles et éléments facilitateurs. De même, et surtout, les malades eux-mêmes ne doivent pas hésiter à en parler ouvertement avec le personnel soignant afin de ne pas rester dans le non-dit pouvant conduire à une observance non optimale, voire à un rejet des traitements.

Des solutions pour en parler existent sous la forme de consultations d'observance, qui permettent d'aborder sereinement les problèmes rencontrés ou susceptibles d'être rencontrés et surtout qui donnent la possibilité aux malades de pouvoir exprimer leurs doutes et parler d'eux-mêmes. Les obstacles identifiés au cours de l'étude ci-dessus sont autant d'éléments qui doivent être abordés afin de ne négliger aucune piste permettant de renforcer l'observance aux antirétroviraux. Des consultations d'observance sont proposées en milieu hospitalier mais les associations de malades peuvent aussi apporter une contribution essentielle à la réussite d'un traitement, sachant qu'une bonne coordination entre personnel soignant et associations est la clé du succès.

Traitements	Classe	Effets indésirables les plus fréquents	Associations contre-indiquées	Recommandations et commentaires
AGENERASE® (APV/amprénavir) 4 capsules, 2 fois/jour GSK - AMM du 20/10/00	INHIBITEUR DE LA PROTÉASE	• Éruptions cutanées en début de traitement • Troubles digestifs • Troubles neurologiques: paralysie autour de la bouche • Lipodystrophie • Hypertriglycéridémie • Hyperglycémie • Hypercholestérolémie.	Terfénadine, astémizole, dérivés de l'ergot de seigle, cisapride, pimozide, triazolam, diazépam, flurazépam, midazolam, rifampicine, millepertuis.	- Surveiller les fonctions hépatiques et rénales ainsi que glycémie et lipides sanguins. - A prendre au cours du repas. - Association avec ritonavir préférable pour augmenter l'efficacité.
APTIVUS® (TPV/tipranavir) 2 gélules, 2 fois/jour Boehringer - AMM du 25/10/05	INHIBITEUR DE LA PROTÉASE	• Diarrhées • Éruptions cutanées • Troubles digestifs • Hyperglycémie • Hypertriglycéridémie • Hypercholestérolémie.		- À prendre au moment du repas. Prendre ce traitement au moment du coucher peut minimiser les effets indésirables. - Associé à 2 capsules de ritonavir, à chaque prise.
ATRIPLA® (SUSTIVA®+EMTRIVA®+ VIREAD®) 1 comprimé, 1 fois/jour BMS / GILEAD - Demande d'AMM en cours	NUCLÉOSIDE, NUCLÉOTIDE ET NON NUCLÉOSIDE	• Acidose lactique • problème au foie • Problèmes psychiatriques • dépression • vertiges • nausées • diarrhées • fatigue • maux de tête • érythème • sinusite • insomnie • rêves inhabituels.	Astemizole, cisapride, midazolam, triazolam, dérivés de l'ergot, voriconazole, methysergide, ergotamine, dihydroergotamin mesylate, millepertuis officinal, efavirenz, emtricitabine, tenofovir, atazanavir, lamivudine.	- Surveiller les fonctions hépatiques et rénales. - À prendre au cours du repas. - En cas de troubles psychiques, en parler à son médecin. - Agit aussi contre le VHB, en tenir compte en cas de co-infection. - Contre indiqué durant la grossesse.
COMBIVIR® (RETROVIR®+EPIVIR®) 1 comprimé, 2 fois/jour GSK - AMM du 18/03/98	INHIBITEUR NUCLÉOSIDIQUE DE LA TRANSCRIPTASE INVERSE	• Acidose lactique : devant être traitée d'urgence ; symptômes: essoufflement, fatigue importante et inexplicquée, douleurs musculaires, crampes, nausées, vomissements • Lipodystrophie • Nausées importantes qui disparaissent progressivement.	Stavudine, ribavirine, zalcitabine, emtricitabine.	- Suivi hématologique régulier. - La lamivudine agit aussi contre le VHB, en tenir compte en cas de co-infection, aussi bien à l'initiation qu'à l'arrêt du traitement.
CRIVAN® (IDV/indinavir) 2 gélules, 3 fois/jour MSD - AMM du 04/10/96	INHIBITEUR DE LA PROTÉASE	• Calculs rénaux • Troubles digestifs • Sensations anormales autour de la bouche • Sécheresse cutanée • Perte de cheveux • Hypertriglycéridémie • Hypercholestérolémie • Hyperglycémie • Lipodystrophie • Ongles incarnés.	Rifampicine, astémizole, millepertuis, cisapride, dérivés de l'ergot de seigle, terfénadine, ethinyloestradiol.	- À prendre à jeun avec de l'eau, sauf si pris avec du ritonavir, et à 1h de distance du Videx®. - Boire au moins 1,5 litre d'eau par jour pour éviter des calculs rénaux. - Effets secondaires très importants. A éviter à l'initiation d'un traitement.
EMTRIVA® (FTC/emtricitabine) 1 gélule/jour Gilead - AMM du 24/10/03	INHIBITEUR NUCLÉOSIDIQUE DE LA TRANSCRIPTASE INVERSE	• Risque d'acidose lactique • Maux de tête, vertiges • Fatigue • Troubles digestifs • Eruption cutanée • coloration de la paume des mains.	Lamivudine, zalcitabine.	- L'emtricitabine agit aussi contre le VHB, en tenir compte en cas de co-infection, aussi bien à l'initiation qu'à l'arrêt du traitement.
EPIVIR® (3TC/lamivudine) 1 comprimé/jour GSK - AMM du 08/08/96	INHIBITEUR NUCLÉOSIDIQUE DE LA TRANSCRIPTASE INVERSE	• Troubles digestifs • Maux de tête • Fatigue.	Zalcitabine, emtricitabine.	- La lamivudine agissant aussi contre le VHB, en tenir compte en cas de co-infection, aussi bien à l'initiation qu'à l'arrêt du traitement.
ETRAVIRINE (TMC 125) 2 comprimés, 2 fois/jour Tibotec - ATU nominative	INHIBITEUR NON NUCLÉOSIDIQUE DE LA TRANSCRIPTASE INVERSE	• Maux de tête • Nausées • Diarrhées • rash.		- À prendre au cours du repas. - La molécule étant toujours en phase d'étude, nous ne manquerons pas d'apporter des compléments d'informations.
FUZEON® (T20/enfuvirtide) Injection sous-cutanée, 2 fois/jour Roche - AMM du 27/05/03	INHIBITEUR DE FUSION	• Au niveau du site d'injection: rougeurs, douleurs, petites boules.		- Après reconstitution du produit avec de l'eau fournie, peut se conserver 24h maxi, au réfrigérateur. - Changer régulièrement de site d'injection et masser immédiatement après l'injection.
Isentress (MK 0518/raltegravir) 1 comprimé, 2 fois/jour Merck - ATU nominative	INHIBITEUR D'INTÉGRASE	• Maux de tête • Fatigue • Vertiges.		- La molécule étant toujours en phase d'étude, nous ne manquerons pas d'apporter des compléments d'informations.
INVIRASE® (SQV/saquinavir) 2 gélules, 2 fois/jour Roche - AMM du 04/10/96	INHIBITEUR DE LA PROTÉASE	• Diarrhées • Lipodystrophie • Hyperglycémie • Hypertriglycéridémie • Hypercholestérolémie.	Carbamazépine, efavirenz, névirapine, phénobarbital, phénytoïne, primidone, rifabutine, rifampicine, astémizole, cisapride, terfénadine.	- À prendre avec d'un repas copieux. - Associé au ritonavir en faible dose, indispensable pour garantir une efficacité suffisante. - La posologie d'Invirase® dépend du dosage plasmatique effectué après 2 semaines de traitement.
KALETRA® (LPV.r/lopinavir + ritonavir) 2 comprimés, 2 fois/jour Abbott - AMM du 20/03/01	INHIBITEUR DE LA PROTÉASE	• Diarrhées • Nausées • Vomissements • Éruptions cutanées • Fatigue • Lipodystrophie • Hyperglycémie • Hypertriglycéridémie • Hypercholestérolémie.	Astémizole, terfénadine, flécaïnide, midazolam, triazolam, cisapride, primozide, amiodarone, dérivés de l'ergot de seigle, millepertuis, rifampicine, disulfirame, propafénone, métronidazole.	- Contre-indiqué en cas d'insuffisance hépatique sévère. - Contient du ritonavir, comme booster. - À prendre à 1h de distance du Videx®.
KIVEXA® (ZIAGEN® + EPIVIR®) 1 comprimé/jour GSK - AMM du 17/09/04	INHIBITEUR NUCLÉOSIDIQUE DE LA TRANSCRIPTASE INVERSE	• Fatigue • Troubles digestifs • Risque d'allergie grave surtout les 1 ^{ers} mois; symptômes : rougeurs cutanées, fatigue, démangeaisons, fièvre, nausées, vomissements, diarrhées, courbatures, malaise général, maux de gorge, toux, sensation d'essoufflement • Risque d'acidose lactique devant être traité d'urgence (voir Combivir®) • Troubles digestifs • Maux de tête.	Zalcitabine, stavudine, emtricitabine, alcool (éthanol), ne pas débiter le traitement en même temps que névirapine.	- La lamivudine agissant contre le VHB, en tenir compte en cas de co-infection. - Non recommandé en cas de grossesse et d'insuffisance hépatique. - En cas d'hypersensibilité même sans éruption cutanée : contacter les urgences avec la notice de la boîte. - En cas d'arrêt du traitement, pour hypersensibilité, ne jamais reprendre l'abacavir ; risque mortel.
NORVIR® (ritonavir) 6 capsules, 2 fois/jour Abbott - AMM du 26/08/96	INHIBITEUR DE LA PROTÉASE	• Troubles digestifs, diarrhées • Sensations anormales autour de la bouche • Neuropathies périphériques • Hypertriglycéridémie • Hypercholestérolémie • Hyperglycémie.	Astémizole, cisapride, dérivés de l'ergot de seigle, terfénadine, pimozide, rifampicine, efavirenz, midazolam, rifabutine, triazolam.	- À prendre au cours du repas. - Le ritonavir est recommandé à faible dose en association à une autre antiprotéase, comme booster. - À conserver au frais.

Traitements	Classe	Effets indésirables les plus fréquents	Associations contre-indiquées	Recommandations et commentaires
PREZISTA® (TMC 114/darunavir) 2 comprimés, 2 fois/jour Tibotec/Janssen-Cilag - AMM	INHIBITEUR DE LA PROTÉASE	• Maux de tête • Nausées • Diarrhées.	Terfénaire, dérivés de l'ergot de seigle, millepertuis, rifampicine et certains anti-arythmiques (bépridil, quinidine).	- Doit être associé à de faibles doses de ritonavir. - À prendre au cours du repas.
RESCRIPTOR® (delavirdine) 2 comprimés, 3 fois/jour Agouron - ATU nominative	INHIBITEUR NON NUCLÉOSIDIQUE DE LA TRANSCRIPTASE INVERSE	• Risque d'allergie : éruption cutanée sévère (rash) • Troubles digestifs en début de traitement.	Rifampicine, rifabutine, astémizol, cisapride, dihydro-érgotamine, ergotamine, terfénaire, carbamazépine, phénytoïne, phénobarbital.	- Surveiller l'apparition d'éruption cutanée sévère (rash). - Surveillance régulière des fonctions hépatiques et rénales par bilans sanguins).
RETROVIR® (AZT/zidovudine) 1 comprimé, 2 fois/jour GSK - AMM du 13/03/87	INHIBITEUR NUCLÉOSIDIQUE DE LA TRANSCRIPTASE INVERSE	• Anémie (baisse des globules rouges) • Leucopénie et neutropénie (baisse des globules blancs dont neutrophiles) • Maux de tête • Fatigue • Chez les nouveaux-nés risque de cytopathies mitochondriales si la mère a reçu AZT+3TC.	Stavudine, ribavirine.	- Suivi sanguin pour surveiller l'apparition éventuelle d'anémie ou de neutropénie.
REYATAZ® (ATZ/atazanavir) 2 gélules, 1 fois/jour BMS - AMM du 02/03/04	INHIBITEUR DE LA PROTÉASE	• Troubles digestifs • En début de traitement, peut entraîner une jaunisse (par l'augmentation de la bilirubine sanguine) • Troubles de la vision.	Nombreuses interactions avec d'autres médicaments éliminés par le foie.	- À prendre au cours du repas. - Prévenir son médecin en cas de jaunisse. - Associé à une gélule de ritonavir.
SUSTIVA® (EFV/efavirenz) 1 comprimé/jour BMS - AMM du 28/05/99	INHIBITEUR NON NUCLÉOSIDIQUE DE LA TRANSCRIPTASE INVERSE	• Sensations d'ébriété, vertiges, cauchemars, hallucinations • Hypercholestérolémie • Troubles du comportement et de l'humeur • Eruption cutanée parfois sévère (rash).	Saquinavir, astémizol, cisapride, midazolam, terfénaire, triazolam, éthynil-oestradiol, ritonavir, névirapine.	- À prendre au coucher. - En cas de troubles psychiques, en parler à son médecin. - Surveillance de la fonction hépatique. - Contre indiqué durant la grossesse.
TELZIR® (APV/fosamprenavir) 1 comprimé, 2 fois/jour GSK - AMM du 12/07/04	INHIBITEUR DE LA PROTÉASE	• Nausées • Hypertriglycéridémie • Hypercholestérolémie • Hyperglycémie.		- Permet de remplacer les 8 gélules quotidiennes d'amprénavir. - À prendre au cours du repas. - Doit être associé à une gélule de ritonavir, à chaque prise.
TRIZIVIR® (RETROVIR®+EPIVIR®+ZIAGEN®) 1 comprimé, 2 fois/jour GSK - AMM du 28/12/00	INHIBITEUR NUCLÉOSIDIQUE DE LA TRANSCRIPTASE INVERSE	• Allergie grave: hypersensibilité à l'abacavir (voir Ziagen®) pouvant entraîner l'arrêt du traitement • Effets indésirables de zidovudine (voir Retrovir®), de lamivudine (voir Eпивir®) et d'abacavir (voir Ziagen®).	Stavudine, alcool, emtricitabine, ribavirine, zalcitabine, ne pas débiter le traitement en même temps que névirapine (voir Ziagen®).	- Voir Ziagen®. - La lamivudine agit aussi contre le VHB, en tenir compte en cas de co-infection, aussi bien à l'initiation qu'à l'arrêt du traitement.
TRUVADA® (EMTRIVA® + VIREAD®) 1 comprimé/jour Gilead - AMM du 21/02/05	NUCLÉOSIDE ET NUCLÉOTIDE	• Troubles digestifs (vomissements, nausées, diarrhées, flatulences) • Fatigue • Diminution du phosphate sanguin • Maux de tête, vertiges • Insuffisance rénale • Risque d'acidose lactique • Possibilité d'éruption cutanée • Coloration de la paume des mains.	didanosine, antibiotiques de la famille des aminosides, foscarnet sodique, amphotéricine B, vancomycine, iséthionate de pentamidine, ganciclovir.	- À prendre au moment du repas. - Surveillance de la fonction rénale recommandée. - Le tenofovir et l'emtricitabine agissent aussi contre le VHB, en tenir compte en cas de co-infection, aussi bien à l'initiation qu'à l'arrêt du traitement.
VIDEX® (ddI/didanosine) 1 gélule/jour BMS - AMM du 05/05/92	INHIBITEUR NUCLÉOSIDIQUE DE LA TRANSCRIPTASE INVERSE	• Troubles digestifs • Troubles hépatiques et risques de pancréatite aiguë en association avec Zérit® (arrêt immédiat) • Neuropathies périphériques (fourmillements et diminution de la sensibilité au niveau des pieds et des mains).	Ganciclovir, stavudine, ténofovir, zalcitabine.	- Vigilance sur l'apparition de neuropathies périphériques. - Prendre à jeun strict, et à distance des autres médicaments, 2h avant ou après le repas. - Risque de pancréatite, surtout en cas de consommation d'alcool.
VIRACEPT® (NFV/nelfinavir) 3 comprimés, 3 fois/jour Boehr - AMM retirée le : 21/06/07		Attention, ce médicament a connu des problèmes d'impureté chimique sur des lots produits en 2007. Il ne sera à nouveau disponible qu'en début 2008.		
VIRAMUNE® (névirapine) 1 comprimé/jour sur 14 jours ; puis 2/jour Boehringer - AMM du 05/02/98	INHIBITEUR NON NUCLÉOSIDIQUE DE LA TRANSCRIPTASE INVERSE	• Risque d'allergie: fièvre, éruption cutanée sévère (rash) • Atteintes hépatiques graves.	Saquinavir, ketoconazole, éthynil-oestradiol, rifampicine, efavirenz, ne pas débiter le traitement en même temps que l'abacavir.	- Contre indiqué si insuffisance hépatique sévère, d'où surveillance attentive. - Risques d'allergie à Viramune® pouvant atteindre la peau et le foie. - L'initiation doit être progressive et nécessite une surveillance accrue, surtout en cas de co-infection.
VIREAD® (TDF/tenofovir) 1 comprimé/jour Gilead - AMM du 05/02/02	INHIBITEUR NUCLÉOTIDIQUE DE LA TRANSCRIPTASE INVERSE	• Troubles digestifs (vomissements, nausées, diarrhées, flatulences) • Diminution du phosphate sanguin • Insuffisance rénale.	zalcitabine, didanosine, antibiotiques de la famille des aminosides, foscarnet sodique, amphotéricine B, vancomycine, iséthionate de pentamidine, ganciclovir.	- À prendre au moment du repas. - Surveillance de la fonction rénale recommandée. - Le tenofovir agit aussi contre le VHB, en tenir compte en cas de co-infection.
ZERIT® (d4T/stavudine) 1 gélule, 2 fois/jour BMS - AMM du 08/05/96	INHIBITEUR NUCLÉOSIDIQUE DE LA TRANSCRIPTASE INVERSE	• Toxicité hépatique et pancréatique • Neuropathies périphériques • Troubles métaboliques: diabète, lipodystrophie, etc.	Didanosine, zidovudine, zalcitabine, doxorubicine.	- Vigilance sur l'apparition de neuropathies périphériques. - Risque de pancréatite, surtout en cas de consommation d'alcool. - Risque majoré de lipodystrophie.
ZIAGEN® (ABC/abacavir) 1 comprimé, 2 fois/jour GSK - AMM du 08/07/99	INHIBITEUR NUCLÉOSIDIQUE DE LA TRANSCRIPTASE INVERSE	• Fatigue • Troubles digestifs • Risque d'allergie grave surtout les 1ers 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 débiter le traitement en même temps que névirapine.	- Non recommandé chez la femme enceinte, et si 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.

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

Act Up c'est aussi

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

Les essais cliniques (épuisé)

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 (épuisé)

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 (en réactualisation)

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

pages des idées folles

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

Action

Action fait le point sur nos réflexions politiques, nos actions, leurs résultats. Ce journal est le fruit de l'activité des différentes commissions d'Act Up. (disponible par abonnement, 6 numéros par an 8 €, abonnement de soutien 18 €).

Action=Vie

Action=vie est la revue d'information sociale, elle complète et met à jour les informations données dans le Guide de Droits Sociaux. Elle est encartée dans Action. (disponible par abonnement, 6 numéros par an 3 €).

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) 6 numéros par an 8 €.

Les Réunions publiques d'informations

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

<http://www.actupparis.org>

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

Pour nous soutenir

NOM ET COORDONNÉES
DU DEBITEUR

DÉSIGNATION DU COMPTE À DÉBITER

BANQUE	GUICHET	N° DE COMPTE	CLÉ

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

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

N° National d'émetteur
421 849

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

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

d'un montant de €

J'ai bien noté que je recevrai par courrier un reçu fiscal (courant janvier de l'année suivante) me permettant de déduire 66% du montant de ce don de mes impôts.

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

ACT UP-PARIS
BP 287
75525 PARIS CEDEX 11

AUTORISATION DE PRÉLÈVEMENT

J'autorise l'établissement teneur de mon compte à prélever sur ce dernier, si sa situation le permet, tous les prélèvements ordonnés par Act Up-Paris. En cas de litige sur un prélèvement, je pourrai en faire suspendre l'exécution par simple demande à l'établissement teneur de mon compte. Je réglerai le différend directement avec Act Up-Paris.

Signature :

Merci de nous renvoyer cet imprimé, en y joignant, un RIB.