

# Protocoles 50

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

## Édito

L'urgence imposée par la pandémie du sida a profondément modifié la recherche médicale. A la fin des années 80, alors qu'étaient expérimentées les premières molécules potentiellement actives contre le virus, les personnes vivant avec le VIH comprirent rapidement que de participer à ces recherches constituait pour elles le seul moyen d'accéder plus rapidement aux traitements qui augmenteraient leur chance de survie. Il a fallu se battre pour faire évoluer les procédures institutionnelles et les mentalités des chercheurs qui n'envisageaient pas un accès précoce aussi massif aux produits expérimentés. Si cette mobilisation des séropositifs a été un formidable accélérateur de la recherche, elle a aussi constitué une aubaine pour les industriels du médicament. Dans ce contexte, l'information aux personnes n'était pas une priorité, leur consentement était acquis d'avance, les résultats étaient partagés au jour le jour comme des informations vitales.

Avec l'arrivée des antiprotéases et des associations efficaces d'antirétroviraux, les trithérapies et celle des marqueurs de suivi, charge virale et compte de lymphocytes, les questions sont devenues plus complexes : comment associer les molécules, quand commencer un traitement, que faire des interruptions de traitement, comment comprendre les résistances... L'urgence s'est transformée en technicité, le partage des connaissances entre partenaires de la recherche est devenu affaire d'experts face aux malades. C'est dans ce contexte de normalisation des rapports médicaux que nous avons lancé « *Protocoles* » afin de permettre aux personnes vivant avec le VIH de poursuivre ce travail de partenariat avec les chercheurs en bénéficiant des meilleurs progrès de la science. En effet, sans les publications associatives comme la nôtre, seuls les lecteurs de revues médicales et scientifiques, les participants aux conférences internationales ou les initiés aux sites Internet de la recherche peuvent vivre en phase les avancées thérapeutiques. La grande majorité des personnes ayant participé à un essai thérapeutique ne reçoit comme seule information, que les résultats de leur propre suivi en fin d'essai. Pourtant, aujourd'hui, la participation à la recherche dans le domaine du sida ne peut plus se résumer à la lutte pour la survie. C'est un acte où l'altruisme et l'esprit citoyen ont une part d'autant plus importante que les bénéfices attendus pour les personnes sont faibles. Si cette participation des séropositifs ne baisse pas, c'est bien parce que leur intérêt pour l'amélioration des connaissances scientifiques est partagé avec les chercheurs. Comment comprendre, après les années sombres où l'on partageait sans distinction de personnes les espoirs et les déceptions, qu'aujourd'hui la science se fasse subitement si inaccessible ? Le législateur l'a bien compris, lui, puisque depuis 2004, le rendu des résultats de la recherche est dû aux participants. Dans ce domaine, nous attendons de la recherche publique qu'elle montre l'exemple à la recherche privée. Depuis de nombreuses années, nos associations, à travers le groupe interassociatif TRT-5, participent à l'élaboration des documents d'informations destinés aux personnes incluses dans les essais et les études de physiopathologie de l'ANRS. Certes, ces documents participent à l'information des personnes, mais les investigateurs doivent aussi contribuer à ce qu'après le temps indispensable de la réflexion, le consentement qu'ils vont recueillir des futurs participants soit réellement éclairé. Presque toujours, l'information transmise aux personnes sur la recherche s'arrête là et ses résultats ne sortent pas des publications scientifiques et des congrès médicaux.

Depuis quelques mois, un groupe de travail de l'ANRS travaille à produire un cadre standard pour la notice d'information et le formulaire de consentement de tout nouvel essai. Ce travail devrait s'étendre aux études de cohortes à venir ainsi qu'aux recherches menées par l'Agence dans les pays du Sud où les documents produits doivent aussi tenir compte des populations, de leurs coutumes, de leurs langues. L'accès à l'information scientifique se met aussi progressivement en place dans les études de cohortes, dont certaines existent depuis près de 20 ans. Par exemple, Copilote produit une Gazette, actuellement au n°9, pour tenir informés les participants des avancées scientifiques et sociologiques permises par ce suivi prolongé. Ainsi, l'information due aux personnes qui participent à la recherche commence à exister et nous ne pouvons qu'encourager ces initiatives tout en déplorant leur infinie lenteur.

Ce numéro 50 de *Protocoles* a été imaginé comme un retour à notre démarche initiale, la diffusion de l'information sur les essais cliniques à destination des personnes qui s'y prêtent. Notre plaidoyer pour inscrire dans la loi sur la recherche biomédicale l'information légitime due aux participants a porté. Mais cette petite révolution dans le monde de la recherche biomédicale commence à peine. Le courage et l'acharnement dont ont fait preuve les premiers séropositifs entrés dans les essais pour être de vrais partenaires de recherche doit servir d'exemple : c'est aux chercheurs maintenant à comprendre qu'ils ont tout à gagner à partager leurs connaissances, savoir expliquer aux autres, c'est aussi mieux comprendre soi-même. Et dans cette aventure, nous nous efforcerons de continuer à apporter notre contribution en vous proposant toujours plus d'outils pour faciliter le lien entre le monde de la recherche et celui des personnes vivant avec le VIH.

Mars 2008

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

**Directeur de publication :**  
Hugues Fischer

**Co-Directeur :** Emmanuel Chateau.

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

**Ont participé au numéro :**  
Claudine Calo, Hugues Fischer, Hervé Gaborit, Fabien Giraudeau, Maryvonne Molina, Stéphane Pasquay, Mickaël Quillou, Gordon Tucker, Claire Vannier.

**Icono :**  
Rémi Vannier.

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

**Tirage :** 20.000 exemplaires

**N° ISSN :** 1284-2931  
Dépôt légal à parution.

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

## Sommaire

Persist	3
Victor E4	4
Monoï, mon ami	5
54 Numéros	10
Et toujours	11
Retour de CROI	17
Brèves	27
Actualité des traitements	28
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

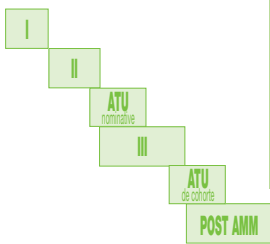
Un essai clinique est une expérience contrôlée au cours de laquelle les volontaires se soumettent à un traitement pour voir s'il produit un effet (efficacité) et s'il est sans danger (tolérance), c'est la phase I. Ensuite viennent les essais permettant d'étudier l'efficacité thérapeutique et les doses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

# PERSIST

## ANRS EP 44 RECHERCHE PUBLIQUE

**Etude physiopathologique, non comparative, monocentrique de la réplication résiduelle du VIH-1 chez des personnes présentant une indétectabilité apparente de la charge virale plasmatique sous traitement antirétroviral**

### Qui peut participer à cet essai ?

Cet essai s'adresse à des personnes séropositives au VIH-1, sous traitement antirétroviral depuis plus d'un an, ayant une charge virale indétectable depuis au moins 6 mois. Les participants doivent avoir une indication médicale de gastroscopie (exploration visuelle du système digestif au moyen d'un endoscope) indépendamment de cette étude. La prise d'interféron, de peg interféron ou d'interleukine-2, une cirrhose décompensée, une maladie inflammatoire chronique intestinale, un lymphome sont des critères de non inclusions.

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

L'objectif principal est de caractériser la réplication du VIH au sein du tissu lymphoïde associé aux muqueuses intestinales (GALT) chez des personnes ayant une charge virale indétectable ; la quantification de l'ADN du VIH dans les CD4 du GALT et la caractérisation de l'utilisation des corécepteurs CCR5 et CXCR4. Il s'agit aussi de développer une méthode d'étude non invasive du GALT par l'étude d'une sous population de lymphocytes CD4 du sang.

### Comment se déroule l'essai ?

Les participants seront répartis en deux groupes

- Groupe 1 : les 20 personnes vivant avec le VIH
- Groupe 2 : les 10 personnes témoins séronégatifs pour le VIH

La participation se déroule en une visite unique, nécessitant une demi-journée d'hospitalisation de jour, afin de réaliser une biopsie de la muqueuse digestive (jéjunum) par une gastroscopie et un prélèvement sanguin de 8 tubes de 10 mL. Les inclusions devraient débuter en avril 2008, et se terminer fin 2009.

### Qui contacter pour rentrer dans cet essai ?

Investigateur principal : Pr Patrice Massip, Hôpital Purpan, Toulouse, 05 61 77 91 17  
 Permanence d'Act Up : lundi, mardi, jeudi, vendredi de 10h à 18h au 01 49 29 44 82



### Notre avis

Cette étude n'apporte pas de bénéfices direct aux participants mais permettra de mieux comprendre les interactions entre CD4 et les tropismes\* du VIH. L'intérêt réside également dans le développement d'une méthode non invasive donc plus confortable pour les malades si elle s'avère efficace. Il existe des risques prévisibles et connus, liés à la réalisation de la gastroscopie et des biopsies de muqueuse digestive (hémorragie, perforation digestive). Mais cet examen, même s'il se déroule dans le cadre d'un essai doit avoir été prescrit pour d'autres raisons médicales. Il est possible en cas de prescription de biopsies supplémentaires qu'elles se déroulent aussi au sein de cette étude. Les risques liés à l'endoscopie digestive existent donc indépendamment de l'étude.

Affinité d'une substance, d'un médicament ou d'un micro-organisme pour un tissu ou un organe quelconque. Le VIH doit s'accrocher à la membrane d'une cellule pour ensuite y pénétrer, il utilise suivant son tropisme (c'est-à-dire selon son affinité), soit le co-récepteur CCR5, on parle de «virus à tropisme R5», soit le co-récepteur CXCR4 et on parle alors de «virus à tropisme X4».

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

## VICTOR E4 SCHERING PLOUGH RECHERCHE PRIVÉE

Affinité d'une substance, d'un médicament ou d'un micro-organisme pour un tissu ou un organe quelconque. Le VIH doit s'accrocher à la membrane d'une cellule pour ensuite y pénétrer, il utilise suivant son tropisme (c'est-à-dire selon son affinité), soit le co-récepteur CCR5, on parle de «virus à tropisme R5», soit le co-récepteur CXCR4 et on parle alors de «virus à tropisme X4».

**Essai de phase III, de sécurité et d'efficacité, randomisé, en double aveugle, multicentrique contrôlé contre placebo du vicriviroc en association avec un traitement antirétroviral optimisé chez des personnes séropositives au VIH.**

### Qui peut participer à cet essai ?

Des personnes séropositives au VIH-1, ayant une charge virale supérieure à 1 000 copies depuis deux mois, et n'ayant pas changé de traitement antirétroviral 1 mois avant l'essai ou sans antirétroviraux depuis au moins 1 mois. Les participants ayant déjà pris des antirétroviraux des 3 classes (INTI, INNTI, ou IP) doivent soit être résistants à au moins deux classes soit sur les derniers 6 mois en avoir pris 2 parmi 1 INTI, 1 INNTI, 2 IP. Les personnes ayant un tropisme\* CXCR4 ou mixte CCR5/CXCR4 et des risques ou un historique de tumeur maligne ne peuvent participer à cet essai.

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

L'objectif principal est de comparer l'efficacité du vicriviroc associé à un traitement optimisé en comparaison avec le traitement optimisé seul, à 48 semaines, l'efficacité étant définie par une charge virale indétectable (inférieure à 50 copie/mL).

### Comment se déroule l'essai ?

L'essai dure 48 semaines pour chaque participant. Une visite de sélection déterminera le traitement optimum, que l'investigateur pourra proposer. Les participants seront répartis en deux groupes :

Groupe I : vicriviroc 1 comprimé de 30 mg une fois par jour + traitement optimisé  
Groupe II : placebo + traitement optimisé.

12 visites rythmeront l'essai pour chaque participant. Une analyse intermédiaire aura lieu à la 24<sup>ème</sup> semaine.

Il y a 5 centres de recrutement en France (Montpellier, Nancy, Nice, Paris Bichat et Paris la Pitié)

### Qui contacter pour rentrer dans cet essai ?

**Investigateur principal :** Pr Jacques Reynes, CHU Montpellier, 04 67 33 77 25

**Permanence d'Act Up :** lundi, mardi, jeudi, vendredi de 10h à 18h au 01 49 29 44 82

La pénétration du VIH à l'intérieur de la cellule nécessite au préalable une étape qui est la reconnaissance par l'enveloppe virale (via la glycoprotéine GP120) de molécules de surface cellulaire appelées récepteurs et co-récepteurs. Leur fonction habituelle est de reconnaître des substances solubles connues sous le nom de chémokines (substances chimio-attractantes). Le récepteur ayant la plus haute affinité pour le VIH est la molécule CD4. Un co-récepteur est nécessaire à la pénétration du virus, ce peut être soit la molécule CXCR4 ou fusine, reconnue seulement par les VIH-1 qui se répliquent dans les lignées de cellules T en induisant une fusion cellulaire (virus inducteurs de syncytium ou SI), soit une autre molécule nommée CCR5, exprimée surtout par les lymphocytes T mémoires et les macrophages, utilisée par les VIH-1 lymphotropes et aussi par les virus monocytoprotopes Non Inducteurs de syncytium (NSI).

### Notre avis

Le vicriviroc appartient à une nouvelle classe d'antirétroviraux capables d'empêcher l'attachement du virus à la membrane cellulaire en inhibant les récepteurs CCR5 de la cellule cible du virus, nécessaires à l'entrée du VIH dans les CD4. Cette piste prometteuse a connu des hauts et des bas dans la course que mènent trois firmes pharmaceutiques. Après l'arrêt de l'essai sur le vicriviroc pour les personnes naïves de traitement, le laboratoire Schering Plough a concentré ses efforts sur les essais en direction des personnes sous traitements, voire chez celles résistantes aux antirétroviraux actuellement disponibles. Cette classe de médicaments n'agit pas sur le virus lui-même comme les INTI, INNTI ou IP mais sur certaines cellules du corps, ce qui incite à rester vigilant, notamment en cas de risque de développement de tumeur.

Lire aussi l'article « Retour de la CROI » sur les résultats Victor-E1 page 24.



**Monoï  
mon ami**

# Hervé en essai

**Hervé est militant d'Act Up et salarié au poste de la coordination comptabilité & trésorerie. Séropositif depuis 1995, il vient d'intégrer un essai visant à évaluer une stratégie d'allègement thérapeutique. Il nous raconte cette nouvelle aventure.**

**Tu es actuellement dans un essai, peux-tu nous dire en quoi il consiste et quels sont ses objectifs ?**

Cet essai s'appelle Monoï\*. Je vais vous en parler un peu comme un débutant de l'essai, parce que c'est la première fois que je participe à un protocole. C'est un essai qui s'adresse à des gens qui ne sont pas en échec thérapeutique, qui ont une charge virale indétectable dans les 30 jours qui précèdent l'inclusion et qui ont plus de 200 CD4 depuis 6 mois. Comme je fais partie de cette catégorie-là et pour des raisons d'effets secondaires, on m'a proposé cet essai. J'ai changé de médecin à l'hôpital et elle m'a proposé 3 nouveaux traitements, non pas parce que mon traitement ne fonctionnait pas mais parce qu'il fallait que j'en change à cause d'un début de lipoatrophie. Mon traitement à l'origine et depuis 1999, était Ziagen® + Combivir® puis sous la forme Trizivir® à partir de 2003 sans aucun échec thérapeutique et j'insiste sur ce point là. J'ai commencé cet essai en décembre. Les deux premiers mois c'est un essai en aveugle, on prend tous une trithérapie : Kivexa® (abacavir + lamivudine) et Prezista® (darunavir/TMC 114) boosté par du Norvir® (ritonavir). Il y a une fiche essai dans le Protocoles 46 de mars 2007\* où c'est très bien expliqué. Au jour 0, après deux mois de trithérapie, il y a un tirage au sort en aveugle. La moitié des personnes garde le même traitement, l'autre passe en monothérapie. J'ai été tiré au sort pour poursuivre en monothérapie, je ne prends plus que le darunavir boosté par le ritonavir. C'est un peu nouveau pour moi car ça fait juste un mois que j'ai commencé cette monothérapie et on n'a pas encore les résultats des analyses.

**Qui t'a proposé de rentrer dans cet essai ? Qu'est-ce qui t'a motivé ?**

C'est le médecin qui me suit à l'hôpital Tenon. En fait, j'avais un autre médecin à Saint Antoine avec qui on s'entendait ni bien, ni mal, il me suivait tout à fait correctement, mais pas assez correctement à mon goût. C'est-à-dire qu'on n'avait pas réellement d'échange, j'avais envie d'un médecin qui ait du répondant et à qui j'avais envie de demander des trucs. Il se trouve que mon médecin en ville est mon médecin référent, c'est une femme qui a commencé à travailler sur le VIH au début de l'épidémie avec le Pr Rozenbaum à Rothschild. Elle n'a pas de consultation à l'hôpital mais elle continue à faire partie du staff de Tenon. Elle m'a envoyé voir le Dr Laurence Slama, qui fait partie de l'équipe du Dr Pialoux. Le Dr Slama a beaucoup travaillé sur les lipoatrophies. Avec elle, j'ai eu un rapport très direct, agréable et sympathique, elle m'a ausculté et a tout de suite remarqué que je commençais à avoir de la lipoatrophie. J'avais les jambes particulièrement

Syndrome qui correspond à des troubles métaboliques des graisses, dues à certains antirétroviraux (IP et INTI) agissant par des mécanismes différents. La lipoatrophie est la perte de masse grasseuse affectant particulièrement le visage, les membres supérieurs et inférieurs, les fesses.

[www.actupparis.org/article2933.html](http://www.actupparis.org/article2933.html)

amaigries, les veines apparentes, j'avais perdu mes grosses fesses, mes bras étaient amaigris aussi, j'avais un début de bosse de bison et un double menton un peu trop développé et puis je continuais à conserver cette ceinture abdominale un peu trop apparente pour mon poids. Par ailleurs j'avais dû me mettre au régime depuis quelques mois pour un autre problème médical qui n'a rien à voir avec le VIH. Elle m'a donc proposé ce protocole Monoï et deux autres traitements hors protocoles d'essai. Je ne voulais pas prendre les autres traitements parce que l'un a pour effet secondaire des cauchemars, style cauchemars d'enfant et rend dépressif et je n'en ai vraiment pas besoin, je peux l'être déjà par moi même, et l'autre traitement rend tout jaune et ce n'est pas une couleur qui me va très bien. J'ai donc accepté l'essai après en avoir parlé avec elle bien sûr, avec mon médecin référent en ville et avec ma psy qui est aussi dans le domaine du VIH, puisqu'elle fait partie de l'association Espas\*, elle travaille avec des séropositifs et sait ce que c'est qu'un traitement. J'en ai parlé aussi à Act Up, j'ai lu la fiche sur Monoï dans Protocoles et puis je me suis dit que j'avais peut-être envie aussi éthiquement parlant de faire partie d'un essai. C'est ce qui m'a décidé.

### **Justement tu en parles aussi comme un acte militant, tu peux l'expliquer ?**

Oui, c'est quelque chose d'important. J'en ai discuté avec mon médecin à Tenon, elle-même a une démarche militante de médecin. Elle ne fait pas partie d'une association de lutte contre le sida mais elle travaille sur le terrain au Burkina Faso, elle y va une semaine tous les deux mois pour travailler dans un dispensaire avec quelqu'un qu'on aime beaucoup à Act Up, Jean-Baptiste Guiard-Schmid, il a monté un dispensaire là-bas. Donc, de ce côté-là, c'est un médecin qui me plaît, elle sait ce que c'est qu'Act Up. Et moi de mon côté, si je peux faire que cette stratégie de traitement fonctionne et devienne un traitement de référence et que j'ai participé à cela, c'est une toute petite pierre dans le grand édifice qu'est la lutte contre le sida, mais au moins j'y aurai participé. On m'en a donné la possibilité en me donnant le choix. J'ai choisi et cela me rassure.

### **Comment ça se passe ? Et en rentrant dans un essai, est ce que tu t'attendais à ce que ça se déroule comme cela ?**

C'est un peu plus contraignant techniquement qu'un traitement « classique ». J'insiste sur techniquement parce que ça veut dire qu'il faut aller une fois par mois à l'hôpital, que ça dure une petite journée à chaque fois, il y a des gros examens, du type ostéo-densitométrie, scanner, etc. Ca me crève, je dois l'avouer. Le jour où je vais à l'hôpital, je suis vraiment naze, je pense que je suis inquiet donc je ne dors pas bien avant. L'essai dure deux ans, ça veut dire que pendant deux ans, tous les mois j'irai à l'hôpital, ça veut dire aussi qu'il faut que j'organise un peu mon temps, d'où l'avantage de travailler à Act Up, parce que je n'ai pas besoin de faire des pieds et des mains pour me cacher ou pour que mon employeur accepte mes absences. Physiquement ce n'est pas lourd au niveau de la prise : la trithérapie c'est 4 cachets le matin et 3 le soir, et la monothérapie c'est 2 prises de 3 cachets, il faut les prendre au moment des repas. C'est un peu plus contraignant que le traitement que j'avais avant, et je dois me mettre une médaille parce que je suis un champion de l'observance : depuis 1999, avec un arrêt thérapeutique d'un an, je pense que j'ai dû rater 10 prises en tout et pour tout, alors que je suis une folle dingue total sur plein de plans, j'ai pris cette chose très au sérieux. La plus grande contrainte c'est le fait de le prendre pendant les repas. J'ai fait la bêtise de le prendre une fois sans manger et c'est vrai que je n'étais pas bien ce jour-là. De plus, il faut le prendre à des heures vraiment régulières : 8h30 le matin, 8h30 le soir, c'est moins facile le matin le week-end et pas toujours évident si je dîne tard. J'essaye de rééquilibrer le matin suivant en le prenant un peu plus tard, je suis une bonne fille, je fais gaffe. Voilà, c'est un peu contraignant mais, il ne faut pas exagérer non plus, il y a d'autres traitements qui sont plus lourds et beaucoup plus contraignants que ça. Au niveau physique, la réaction est plutôt étrange parce que je continue à avoir des diarrhées et je pense que c'est dû au Norvir®, mais ce n'est pas régulier ; il peut y avoir une semaine sans diarrhée et plusieurs en une journée.

Association ESPAS  
36 rue Turbigo  
75013 Paris  
01 42 72 64 86  
[www.espas-psy.org/espas/accueil.asp](http://www.espas-psy.org/espas/accueil.asp)

Si je bois un peu trop de pinard, ça doit jouer aussi obligatoirement. Il vaut mieux avoir une vie saine et équilibrée. A part ça, je suis très rassuré, parce que je suis suivi à l'hôpital tous les mois, il y a une auscultation très précise, avec plein d'examens au niveau de la lipoatrophie puisqu'on prend la mesure de mes jambes, de mes cuisses, de ma taille, de ma poitrine etc. Il y a quelque chose de gênant, et j'en ai parlé avec mon médecin, c'est que je ne peux absolument pas l'arrêter. Je n'ai pas voyagé loin depuis que j'ai commencé ce protocole. Or, si je décide de partir dans un pays où je ne peux pas amener mon traitement, je pense aux USA par exemple, je ne pourrai pas continuer ou alors je prends le risque d'être refoulé à l'aéroport. Je ne peux pas l'arrêter, mon médecin me le déconseille beaucoup, elle est très stricte et surveille même si je le prends à des heures régulières, deux fois par jour. Et puis le Norvir® doit être conservé en-dessous de 25°C donc je l'ai mis au frigo, et je remplis mon pilulier pour la semaine à température ambiante. Pour le moment on est encore en hiver, je ne chauffe pas comme un dingue et le médecin m'a bien dit que c'est au-dessus de 25°C qu'il y a un risque de dégradation des gélules.

### **C'est la première fois que tu participes à un essai ? Pourquoi ?**

C'est la première fois, parce qu'on ne me l'avait jamais proposé. Jusqu'à présent, avant l'apparition de la lipoatrophie, j'avais d'excellents résultats. Si on m'a proposé cet essai, c'est pour des raisons de lipoatrophie, sans doute liée à la prise du Trizivir®, qui contient de l'AZT. Ce n'est qu'un début, il ne faut pas exagérer, ceux qui me connaissent ne diront pas que je suis lipoatrophie, comme d'autres personnes peuvent l'être, mais je peux dire que je suis quelqu'un qui avait du cul et là je n'ai plus de cul, j'ai la fesse plate et sous la barbe quand je me rase le matin, je vois que je suis un peu creusé et les bras sont maigrichons. Pour l'instant, depuis l'entrée dans cet essai, je ne vois pas de différences et le médecin m'a dit que je ne suis pas sûr de récupérer ce que j'ai perdu. On surveille pour pas que cela s'aggrave, mais c'est très difficile de récupérer ce qu'on a perdu, même en arrêtant le médicament qui peut provoquer la lipoatrophie. Je fais des abdos fessiers pour ça.

### **Qu'est ce que cette participation à la recherche a changé pour toi ?**

Cela a changé mon rythme de vie obligatoirement. Au quotidien j'ai changé de traitement, j'ai un autre rapport avec mon médecin référent car avant c'était surtout elle qui me suivait puisque Trizivir® est disponible en pharmacie de ville. J'étais dans une sorte de train-train, elle me connaît bien, je la connais bien, je faisais mes examens au laboratoire du Chemin Vert, tous les 2-3 mois puisque tout allait bien. Ce qui a changé c'est que je passe cette journée par mois à l'hôpital. Il y a une autre chose très positive du coup. J'étais déjà allé à Tenon pour autre chose qui n'a rien à avoir avec le VIH, et j'étais déjà très content de la qualité des services là-bas et j'avais vraiment apprécié le service de chirurgie. Le service d'infectiologie de Tenon est un super service, comme les gens qui s'occupent de moi. Est-ce que c'est parce que je suis en protocole ? C'est possible mais c'est aussi un service qui travaille beaucoup avec les sans-papiers ou les malades étrangers. Le médecin qui me suit est très sympa, toutes les personnes qui en font partie des infirmiers aux aides-soignantes sont très agréables, il y a vraiment quelque chose qui existe. Je me sens beaucoup mieux à Tenon qu'à Saint Antoine ; en même temps à Saint Antoine je n'étais pas en protocole donc la comparaison est difficile.

Il y a une certaine prise de conscience en participant à un protocole. Je crois que je flippe par moment, je me demande si ça va marcher ou pas, est-ce que je vais le supporter ? J'ai des petites inquiétudes, ce ne sont pas des angoisses, il ne faut pas exagérer non plus, peut-être aussi parce que je travaille à Act Up et que je suis bien entouré. C'est une facilité de pouvoir en parler, je n'ai pas de difficultés pour aborder ce sujet avec mes amis non plus. Et si je flippe, je suis quand même très bien surveillé, je sais que je peux joindre le médecin 24h sur 24 si j'ai un problème, sa secrétaire aussi et c'est très rassurant. Au dernier rendez-vous, la semaine dernière, le Dr Slama s'est rendue compte que j'avais peut-être un peu trop de cholestérol, c'est une chose que j'avais avant avec l'autre traitement, mais elle trouve que j'en ai trop, elle veut le surveiller et pour ça je dois voir un cardiologue pour qu'il me fasse un check up complet, donc de ce côté là je suis très rassuré.



J'espère que ça se passe aussi bien pour les autres personnes participant à des protocoles. Mais, encore une fois, je n'ai eu aucun échec thérapeutique au préalable, et c'est très confortable de se dire aussi que si ça ne marche pas, je peux avoir un autre traitement.

## **MONOI (ANRS 136) recrute toujours**

Essai de phase III, randomisé, comparant la capacité à maintenir le succès virologique d'une stratégie de simplification par monothérapie d'inhibiteur de protéase boosté, le darunavir/r, par rapport au maintien d'une trithérapie comportant deux inhibiteurs de la transcriptase inverse associés au darunavir/r chez des séropositifs en succès immuno-virologique.

**Qui peut participer à cet essai ?** Des personnes vivant avec le VIH-1 recevant depuis au moins 18 mois une trithérapie comprenant soit 2 INTI + IP ; soit 2 INTI + INNTI ; soit 3 INTI, n'ayant jamais eu d'échec virologique sous IP, avec le nadir des CD4 supérieur à 100/mm<sup>3</sup> et n'ayant jamais pris de darunavir (TMC 114, Prezista®). La charge virale devra être inférieure à 50 copies/mL dans les 30 jours qui précèdent l'inclusion et les CD4 supérieurs à 200/mm<sup>3</sup> depuis 6 mois. Les personnes porteuses d'une hépatite B ou C chronique nécessitant une mise sous traitement spécifique ne pourront pas participer.

**Quel est l'objectif de l'essai ?** Il s'agit d'évaluer la capacité d'une monothérapie\* d'IP boostée (darunavir/r) à préserver le succès virologique, comparé au maintien d'une trithérapie comprenant le darunavir/r + 2 INTI, chez des personnes ayant une charge virale indétectable de façon prolongée.

**Quels sont les critères d'évaluation ?** Principalement le nombre de personnes en succès virologique, n'ayant pas eu de charge virale supérieure à 400 copies/mL au cours des 48 premières semaines de l'essai. L'échec virologique sera défini par une charge virale supérieure à 400 copies/mL sur 2 prélèvements consécutifs à 2 semaines d'intervalle. Les critères secondaires sont l'efficacité immuno-virologique dans les 2 groupes (charge virale et CD4), la tolérance clinique et biologique du darunavir, le bilan métabolique et pharmacologique et l'observance.

**Comment se déroule l'essai ?** L'étude sera réalisée dans 32 centres et inclura 220 personnes, en 2 groupes de 110. La participation est de 96 semaines.

- Phase I (de S-10 à J0) : 8 semaines avant la randomisation, remplacement de l'IP de l'INNTI ou d'un des 3 INTI par le darunavir/r et poursuite du traitement avec les 2 INTI.

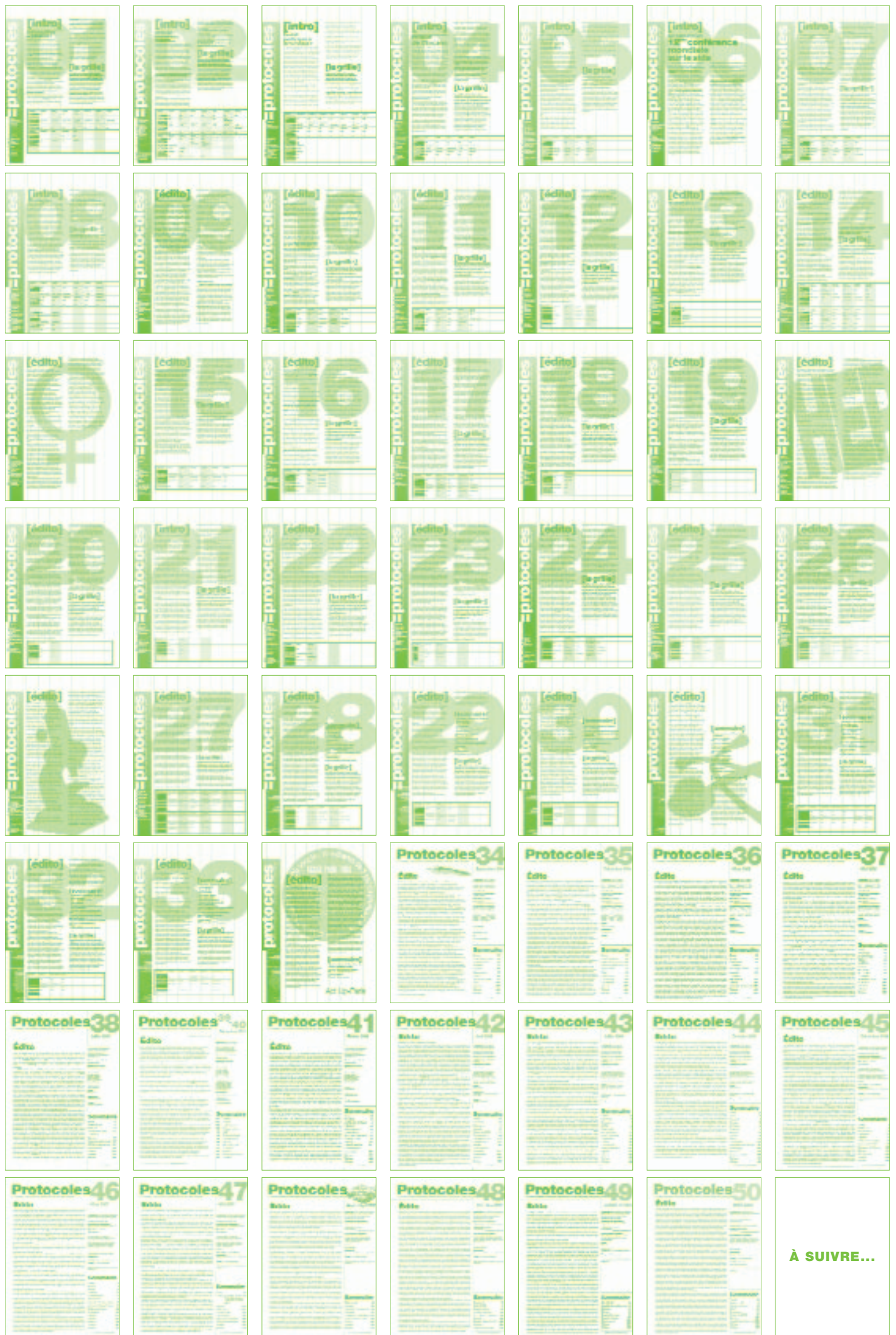
- Phase II (de J0 à S96) : en cas de charge virale inférieure à 50 copies/mL à S-4 et de bonne tolérance au darunavir, le tirage au sort orientera les participants en deux groupes : monothérapie de darunavir/r versus maintien des 2 INTI + darunavir/r. Des prélèvements sanguins supplémentaires sont prévus pour la constitution d'une plasmathèque et d'une cellulothèque.

**Notre avis :** Les stratégies de simplification se développent au fil des ans et au vu des effets indésirables difficiles à vivre. Pour limiter l'exposition à certaines classes de médicaments (les INTI) et réduire leur rôle dans la lipoatrophie et la toxicité mitochondriale, l'étude vise à suivre un groupe de personnes en monothérapie de darunavir/r. Le concept est le suivant : alléger le traitement sans en réduire la puissance. La surveillance de la charge virale est capitale et le choix du seuil à 50 copies/mL ou à 400 copies/mL a donné lieu à de vives discussions avec les associations. La surveillance de ce seuil doit être rigoureuse. Toute modification, même minime, demande contrôle : entre les deux valeurs choisies comme seuils, le suivi et l'interprétation de la courbe de la charge virale doivent être réalisés sur deux dosages à peu d'intervalle en cas d'élévation de celle-ci. Bliips\* ou début d'échappement ? La vigilance s'impose ! La validation d'une telle stratégie peut être intéressante pour les malades, mais avec le moins de risques possibles.

Investigatrice principale : P<sup>r</sup> Katlama,  
Hôpital Pitié Salpêtrière, Paris XIII,  
Tel : 01 42 16 01 42

Monothérapie : cette appellation n'a rien de commun avec le terme « monothérapie » employé au début de l'épidémie où le seul antirétroviral existant était l'AZT, le terme « bithérapie » lui a succédé lorsque le 3TC est arrivé, ainsi de suite. Ici le terme monothérapie correspond à une antiprotéase boostée par du ritonavir.

De l'anglais : spots. Aussi appelés virémies intermittentes. Périodes pendant lesquelles la charge virale plasmatique, habituellement indétectable, s'élève transitoirement, sans cause apparente, pour ensuite retrouver sa valeur initiale. Ils peuvent être dus à une simple variation technique dans le rendu de la charge virale. Leur interprétation reste incertaine.



À SUIVRE...



**Recherche,  
Participants,  
Rendu des résultats,  
Chercher l'intrus.**

# Retour sur publications

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

**Objet d'une fiche dans un numéro de Protocoles passé, nous revenons sur les résultats publiés de certains essais. Toutes nos demandes n'ont pas abouti pour la parution de ce numéro, mais nous poursuivons le travail pour alimenter cette rubrique.**

## ARSIID 108

Etude de phase I évaluant l'interaction de l'émivirine (MKC-442) sur la pharmacocinétique\* de la névirapine (Viramune®) chez des personnes infectées par le VIH-1. Essai publié dans Protocoles 12 (octobre-novembre 1999).

Le développement de l'émivirine (appelée aussi Coactinon®, EMV ou MKC-442) a été abandonné en 2002. Cet inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse s'est avéré en effet moins efficace ou du moins ne présentant pas d'avantage par rapport à d'autres inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse.

## NARVAL ANRS 088

Essai prospectif, randomisé, comparant l'efficacité d'un traitement antirétroviral guidé ou non par un test de résistance\* phénotypique ou génotypique chez des personnes en échec d'un traitement antirétroviral comportant au moins un inhibiteur de protéase.

Essai publié dans Protocoles 7 (novembre-décembre 1998) puis dans Protocoles 9 (mars-avril 1999) lors de sa modification pour inclure un bras avec test génotypique en complément des deux bras initiaux avec et sans test phénotypique.

Cet essai ANRS de phase III a commencé à recruter en mars 1999 en France sur 46 centres (542 personnes recrutées sur 550 escomptées). Il s'est terminé en février 2001. L'étude a duré 6 mois et a donné lieu à plusieurs publications. Il ressort que le test génotypique, mais pas le test phénotypique, est bénéfique pour guider le choix du traitement.

Les données et les informations de suivi des personnes recrutées dans l'essai Narval ont aussi été utilisées récemment pour étayer l'hypothèse qu'un autre type de résistance aux inhibiteurs de la protéase existe (données publiées dans PLoS Medicine en 2007). Il a été récemment constaté que le VIH pouvait devenir résistant aux inhibiteurs de protéase non seulement en altérant sa protéase pour qu'elle ne soit plus affectée par les traitements, mais aussi par un nouveau processus impliquant cette fois les substrats de la protéase. Cette dernière découpe – c'est la fonction de toute protéase – d'autres protéines virales en morceaux et cette étape est nécessaire pour produire une nouvelle particule virale. Les protéines découpées par la protéase sont appelées Gag et GagPol. Certaines mutations changeant la séquence de ces protéines rendent la protéase plus efficace pour les découper. De

Les tests phénotypiques et génotypiques mettent en évidence la résistance du VIH aux antirétroviraux. Les tests génotypiques sont une mise en évidence par séquençage de mutations apparues dans l'ARN-VIH ; les tests phénotypiques sont la détermination in vitro des CI50/CI90. Ces tests sont indispensables pour le choix de traitements efficaces. Il est possible d'établir des règles d'interprétation des tests génotypiques, que l'on appelle algorithmes afin de déterminer les molécules les mieux adaptées pour chaque personne.

telles mutations ont été trouvées chez des personnes infectées par le VIH. Il était donc intéressant de savoir si cette observation avait une pertinence clinique en terme de résistance aux inhibiteurs de protéase. Grâce aux informations collectées dans l'essai Narval, les chercheurs ont pu mettre en évidence une association entre la présence de telles mutations et l'échec virologique lors de traitements par des inhibiteurs de la protéase. Mais association ne veut pas dire que ces mutations sont nécessairement la cause de l'échec, même si les données en tube à essai vont dans ce sens. De nouveaux essais sont nécessaires pour compléter ces travaux et déterminer dans quelle mesure ce type de mutation peut expliquer un échec virologique lors de l'utilisation d'inhibiteurs de protéase.

Les informations de l'essai Narval ont aussi été utilisées récemment pour modéliser l'influence de l'utilisation des tests génotypique de résistance chez les personnes en échec thérapeutique sur la survie à long terme et les coûts des traitements. La modélisation est en faveur de leur utilisation.

## **ANRS 131**

Essai de phase I/II du traitement des lymphomes non hodgkiniens\* associés au VIH à l'aide d'une intensification thérapeutique par auto-greffe de cellules souches périphériques CD34 + sélectionnées ou non, chez des personnes en 1<sup>ère</sup> ou 2<sup>ème</sup> rémission complète.

Essai publié dans Protocoles 45 (décembre 2006).

En ce début d'année 2008, seule une admission a été réalisée alors que 15 personnes au total sont prévues. On peut se réjouir du fait que le nombre de cas de lymphomes a beaucoup diminué, rendant le recrutement plus lent. Cet essai avait déjà attendu près d'un an pour pouvoir commencer. C'est un essai lourd, mais nécessaire au regard de la pathologie et des thérapeutiques très restreintes. Les investigateurs réfléchissent à une augmentation des centres recruteurs. Une réunion du Comité de suivi et de l'AC5 de l'ANRS concernant la poursuite de l'essai est prévue. Pour en savoir plus, Investigateurs coordonnateurs : Pr Jean-Paul Vernant, Hôpital Pitié Salpêtrière, Paris XIII, Tel : 01 42 16 28 23 et Pr Yves Lévy, Hôpital Henri Mondor, Créteil, Tel : 01 49 81 24 55. Nous y reviendrons.

## **HIPPOCAMPE ANRS 121**

Etude de phase III, randomisée, multicentrique, comparative, évaluant l'impact d'une multithérapie sans nucléosidiques sur la survenue de lipoatrophies chez des personnes naïves. L'essai Hippocampe mené de 2004 à 2005, par le Dr Claudine Duvivier de l'hôpital Necker, a inclus 71 personnes naïves, présentant soit une charge virale supérieure à 5 000 copies et un taux de CD4 inférieur ou égal à 350, soit une charge virale supérieure ou égale à 100 000 copies et un taux de CD4 supérieur à 350.

Essai publié dans Protocoles 31 (décembre 2003).

Les résultats ont été présentés à l'EACS (European AIDS Clinical Society) de Dublin en 2005, et à la CROI (Conférence sur les Rétrovirus et les Infections Opportunistes) de Boston en février 2008 : l'étude confirme que le VIH peut être la cause d'anomalies de la densité osseuse, et le suivi à 48 semaines le corrobore. Des pistes de réponse ont également pu être apportées sur le rôle des antirétroviraux dans ces anomalies osseuses : la perte de tissu osseux est plus importante chez les personnes traitées par deux non-nucléosidiques et un inhibiteur de la protéase ou par deux nucléosidiques et un inhibiteur de la protéase, que chez celles traitées par deux non-nucléosidiques et un nucléosidique.

## **2IP ANRS 127**

Essai de phase II, randomisé, sans insu sur les traitements, évaluant l'activité antivirale de deux combinaisons antirétrovirales associant uniquement deux inhibiteurs de protéase (IP) potentialisés par le ritonavir, pendant 48 semaines, chez des personnes naïves d'inhibiteur de protéase.

Essai publié dans Protocoles 39-40 (décembre 2005).

L'analyse de cette étude est maintenant terminée et les résultats définitifs ont été présentés en février à la CROI à Boston, USA.

Terme employé pour désigner les proliférations malignes des lymphocytes et de certains autres globules blancs. Un lymphome s'accompagne souvent d'une anémie et d'une augmentation du volume des ganglions. Parmi les lymphomes, on distingue d'une part la maladie de Hodgkin et d'autre part les lymphomes non hodgkiniens (lymphosarcomes et réticulosarcomes), fréquents chez les séropositifs.

Les 61 participants ont été répartis entre le groupe I : atazanavir + fosamprénavir / ritonavir (30 personnes) et le groupe II : atazanavir + saquinavir / ritonavir (31 personnes). Le critère principal de jugement était l'obtention d'une charge virale VIH-1 plasmatique inférieure à 50 copies/ml 16 semaines après le début du traitement. Aucune des 2 associations d'IP n'a franchi le taux de succès virologique prédéfini dans le protocole pour les qualifier d'aussi puissantes qu'une trithérapie classique : au moins 20/30 participants en succès virologique précoce, c'est-à-dire ayant une charge virale VIH plasmatique inférieure à 50 copies/ml à la 16<sup>ème</sup> semaine. Les résultats montrent un taux de succès inférieur à 50 % pour les 2 associations : 40 % des personnes (12/30) du groupe I et 41,9% (13/31) de celles du groupe II étaient en succès virologique après 16 semaines de traitement.

Le défaut de puissance antirétrovirale de ces associations par rapport aux trithérapies conventionnelles a été principalement observé chez les personnes dont la charge virale avant traitement était la plus élevée (charge virale supérieure à 50 000 copies/mL). La tolérance des 2 associations a été bonne pendant les 48 semaines de suivi. Aucune mutation majeure aux médicaments n'a été observée au cours du suivi.

Cet essai a montré que ces 2 associations de double IP ne sont pas aussi puissantes que les trithérapies de référence mais que toutefois elles peuvent être utilisées si la charge virale initiale n'est pas trop importante c'est-à-dire inférieure à 50 000 copies/mL.

## **PENTA 9 / ANRS 103**

Essai de phase II/III randomisé, sans double insu sur les traitements, comparant l'efficacité et la tolérance à long terme de différentes combinaisons d'antirétroviraux et de différentes stratégies de changement de ces traitements chez des enfants entre 30 jours et 18 ans d'âge.

Les inclusions sont terminées depuis l'été 2005. L'essai a été réalisé en collaboration avec le groupe américain IMPAACT : 263 enfants ont été inclus en majorité par le réseau PENTA. Un comité indépendant (février 2007) a souligné la qualité du suivi et a insisté pour que ce suivi reste effectif jusqu'à la fin de l'essai car il s'agit d'un essai au long court. Un relais avec des services adultes est nécessaire car une partie des enfants sont proches de l'âge adulte.

Les résultats sont attendus en 2009.

## **PENTA 11 / ANRS 128**

Interruption thérapeutique chez l'enfant présentant une infection VIH-1 chronique. Cet essai vise à évaluer le rôle des interruptions du traitement ARV guidées par le taux de CD4 versus un traitement continu.

Essai publié dans Protocoles 37 (mai 2005).

L'essai a démarré en novembre 2004. A la suite des résultats de l'essai SMART\*, une suspension temporaire a eu lieu, le Comité Indépendant a considéré que la question posée par l'essai demeure pertinente concernant des enfants, car un traitement à long terme et débuté très tôt dans la vie de l'enfant ne peut être assimilé à celui d'un adulte. Le système immunitaire d'un enfant est différent de celui de l'adulte, la réponse aux interruptions peut être l'être également. L'essai a donc repris, avec des mesures de sécurité accrues. Les inclusions sont terminées depuis décembre 2006. 110 enfants participent (Europe, Thaïlande et US).

Les résultats sont attendus cette année 2008.

Une publication concernant les aspects particuliers (pharmacologie/ virologie) d'arrêts de prises de certains antirétroviraux (Viramune® et Sustiva®) a été rédigée.

## **PENTA 15 / ANRS 133**

Etude pharmacocinétique, comparative, une prise quotidienne d'abacavir (Ziagen®) associé ou non à la lamivudine (Epivir®) versus deux prises par jour chez des enfants vivant avec le VIH-1, âgés de 3 à 36 mois.

Deux études pharmacocinétiques sont prévues pour chaque enfant à 1 mois d'intervalle : une première lorsqu'ils reçoivent l'abacavir en 2 prises par jour (avec ou non la lamivudine), une deuxième lorsqu'ils ne reçoivent qu'une prise par jour (avec ou non la lamivudine).

Importante étude internationale montrant une augmentation du nombre d'événements classés VIH et non VIH dans le bras interruption.

L'essai est en cours, il a pour objectif de recruter 54 enfants, répartis en 3 groupes de 18 selon leur tranche d'âge : 0-12 mois, 12-24 mois, 24-63 mois.

En France, 2 études complètes ont déjà été réalisées, dans de bonnes conditions à l'Hôpital Robert Debré. Les enfants de 0-12 mois seront inclus vers le mois d'avril 2008.

## **KALETRIG**

Etude pilote, prospective, ouverte, multicentrique, évaluant les dyslipidémies\* et leurs causalités pharmacocinétiques chez les personnes traitées par une combinaison antirétrovirale comprenant du lopinavir/ritonavir.

Essai publié dans Protocoles 30 (septembre-octobre 2003).

L'essai Kaletrig a été mené de 2003 à 2004, par le Dr Jean-Luc Meynard, de l'Hôpital Saint Antoine. Les dyslipidémies sont des augmentations du taux de lipides dans le sang, et peuvent être responsables de problèmes cardiovasculaires graves et d'inflammations du pancréas. Elles sont déjà très fréquentes dans la population générale (de 4 à 10 %) et leur apparition augmente avec la séropositivité. L'essai prévoyait donc d'étudier :

- l'incidence du lopinavir sur la survenue des dyslipidémies ;
- les facteurs prédictifs d'une élévation du taux de triglycérides par ailleurs ;
- d'éventuelles modifications génétiques de la protéine P-gp, responsable de l'absorption, de la distribution et de l'élimination des antirétroviraux), soupçonnées d'influencer l'efficacité de certaines antiprotéases.

L'étude fut réalisée sur 60 personnes : 30 participants naïfs d'inhibiteurs de protéase (IP) et 30 participants en échec d'une première ou deuxième ligne d'IP et débutant un traitement incluant Kaletra® Aucune consigne n'existait sur la parité hommes/femmes dans les inclusions.

Les résultats de l'étude, une fois épluchés, ont confirmé le rôle du lopinavir dans l'apparition des dyslipidémies, qu'ils ont aidé à mieux décrire, tout évaluant l'efficacité et la tolérance d'une posologie réduite du lopinavir, stratégie qui se révélerait très intéressante pour les pays à faible ressource, où une utilisation réduite permettrait de réduire les coûts. Un article a récemment été soumis à un comité de lecture.

## **HEP.A.VAC**

Essai randomisé, sans insu, de phase III-IV, multicentrique, avec bénéfice individuel direct, comparant 2 schémas vaccinaux contre le virus de l'hépatite A pour évaluer l'immunogénicité de la vaccination chez des personnes infectées par le VIH ou co-infectées ou non par les virus des hépatites C et/ou B

Essai publié dans Protocoles 28 (avril-mai 2003).

L'étude Hepavac avait pour objectif de comparer la réponse immune induite avec 3 administrations de vaccin contre l'hépatite A (aux semaines 0, 4 et 24) par rapport à une vaccination standard par 2 injections (aux semaines 0 et 24) pour obtenir une protection contre l'hépatite A chez des personnes infectées par le VIH ayant des CD4 entre 200 et 500 par mm<sup>3</sup>.

Cette étude a été réalisée dans 7 centres en France, 99 personnes ont été incluses, 95 ont reçu au moins une injection vaccinale et ont été incluses dans l'analyse.

Il s'agissait de 83,2 % d'hommes, d'âge moyen 38,8 ans, 38 % étaient fumeurs.

A l'inclusion dans l'étude, 80 % des participants recevaient un traitement antirétroviral. Les CD4 étaient en médiane à 355/mm<sup>3</sup>, 48,4 % des personnes incluses avaient entre 200 et 350 CD4/mm<sup>3</sup>, 51,6 % entre 350 et 500/mm<sup>3</sup>, et 55,6% des personnes avaient une charge virale inférieure à 50 copies/mL.

Les principaux résultats de l'étude sont les suivants :

- 1) l'immunogénicité de la vaccination est faible dans la population étudiée : seulement 38 % des personnes ont présenté une séroconversion (développement d'un taux d'anticorps protecteur > à 20 mUI/mL) après une injection ;
- 2) le schéma à 3 injections induit une meilleure immunogénicité que le schéma à 2 injections : protection plus rapidement obtenue, concentrations des anticorps plus élevées en particulier pour les personnes ayant des CD4 entre 200 et 350 par mm<sup>3</sup> ;
- 3) la diminution importante de la concentration des anticorps un an après la dernière administration vaccinale ;

Parmi les effets indésirables des traitements anti-VIH, des troubles du métabolisme ont été constatés : il s'agira le plus souvent de troubles du métabolisme lipidique (augmentation du cholestérol et des triglycérides sanguins), du métabolisme glucidique (augmentation du glucose sanguin, diabète) ou bien du métabolisme osseux (ostéoporose, ostéonécrose).

4) la bonne tolérance clinique et biologique de la vaccination quelque soit le schéma utilisé (2 ou 3 injections) sans effet délétère ni sur le taux de CD4 ni sur la charge virale.

L'investigatrice coordonnatrice pour le groupe d'étude Hépavac, le Dr Odile Launay nous a transmis les recommandations suivantes qui peuvent être proposées à partir des résultats de cet essai :

1. de proposer un schéma à 3 injections (S0, S4 et S24) chez les personnes vivant par le VIH ayant des CD4 entre 200 et 500 par mm<sup>3</sup>, en particulier pour celles ayant des facteurs de moins bonne réponse (CD4 entre 200 et 350 et fumeuses) ou avec des risques identifiées d'exposition à l'hépatite A pour qui l'obtention d'une protection rapide est souhaitée ;
2. de contrôler l'efficacité de la vaccination 1 mois après la fin de la vaccination ;
3. de surveiller la concentration des anticorps au cours du temps par exemple une fois par an pour vérifier que les personnes restent protégées.

Des doses supplémentaires de vaccin peuvent être proposées pour celles n'ayant pas répondu à la vaccination ou ayant perdu leurs anticorps, mais sans données actuellement disponibles dans la littérature permettant de préciser leur efficacité.

## Mitovir

Etude du métabolisme de lactates des personnes vivant avec le VIH et ayant pris différentes associations antirétrovirales.

L'objectif de cet essai était d'analyser la toxicité mitochondriale des thérapeutiques antirétrovirales chez les personnes séropositives au VIH.

L'une des complications des traitements antirétroviraux est l'élévation anormale de l'acide lactique. Les analogues nucléosidiques en inhibant la réplication de l'ADN mitochondrial pourraient être responsables de l'accumulation anormale de lactates. L'étude avait pour but d'évaluer le métabolisme du lactate chez des personnes traitées par différentes associations antirétrovirales classées par leur toxicité mitochondriale in vitro.

Réalisée de juin 2002 à décembre 2003 avec 70 participants séropositifs au VIH regroupés en 3 groupes en fonction de leur traitement : naïfs, traités par analogues nucléosidiques de forte toxicité mitochondriale ou de faible toxicité avec 2 sous groupes avec ou sans traitement simultané par Inhibiteur de Protéase. 49 personnes séronégatives au VIH ont également été incluses pour l'étude du métabolisme musculaire.

Outre l'étude du métabolisme du lactate à l'état de base, une analyse dynamique explorant séparément le muscle au cours d'une épreuve d'effort (Grip test) et le foie lors d'un test de charge en lactate a été réalisée.

Les résultats montrent que chez les personnes sous traitement stable et ne présentant pas de signes cliniques d'hyperlactatémie, le traitement par analogue nucléosidique ayant une forte toxicité mitochondriale in vitro augmente les lactates de base et perturbe le métabolisme musculaire mais n'a pas d'effet sur le métabolisme hépatique.

## A venir

- L'essai Penta 16 a pour but d'évaluer le rôles de cycles courts de traitements chez des adolescents ayant bien répondu au traitement antirétroviral. Ce projet est soumis aux membres du groupe pédiatrique et instances de l'ANRS pour avis.

- Penta 17 est une étude de phase II, ouvert, multicentrique, international, prospective, randomisée, d'une monothérapie par lopinavir/ritonavir (Kaletra®) en maintenance chez des enfants vivant avec le VIH-1 en succès thérapeutique sous trithérapie. Elle est en cours de rédaction, car déjà discuté au niveau du réseau Penta.

- Enfin, un essai sur la vaccination contre le papillomavirus humain (HPV) est en cours de conception.

Nous y reviendrons dans le prochain dossier des médicaments et stratégies thérapeutique à disposition des enfants séropositifs.





**Résultats  
internationaux**

# Recherches sur les échecs

Conférence sur les  
Rétrovirus et les Infections  
Opportunistes qui s'est  
tenue à Boston début février.

**Comme chaque année des membres de la commission Traitements & Recherche ont assisté à la CROI\* afin de suivre et de relayer les résultats des recherches internationales. Les essais rapportés ici n'ayant pas fait l'objet de fiches publiées dans de précédents numéros de Protocoles, nous avons donc indiqué pour chacun les détails précisant les enjeux de recherche.**

Contrairement à l'année dernière, la CROI 2008 n'a pas été le lieu d'annonces majeures en ce qui concerne les nouvelles molécules. L'édition 2007 était attendue pour les communications sur deux nouvelles classes : les inhibiteurs d'entrée de type anti-CCR5, et les inhibiteurs d'intégrase. L'édition 2008 nous propose la suite des résultats d'essais de phase III : résultats combinés des essais Motivate I et II pour le premier anti-CCR5, le maraviroc ou Celsentri®, résultats individuels des essais Benchmrk-1 et 2 pour le premier anti-intégrase, le raltegravir ou Isentress®, et Duet-1 et 2 pour l'inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse de nouvelle génération, le TMC125 aussi appelé étravirine. Dans tous les cas, il s'agit de données après 48 semaines de traitement. En Europe, seul le raltegravir a son autorisation de mise sur le marché.

## Des nouveaux traitements... pour quoi faire ?

Pour les personnes ayant développé des résistances aux traitements classiques (inhibiteurs de la transcriptase inverse du VIH de type nucléosidique ou non nucléosidique et inhibiteur de la protéase virale), l'accès à de nouveaux antirétroviraux est plus que jamais d'actualité. Il ne s'agit pas seulement d'utiliser un nouveau traitement mais plusieurs. En effet, les monothérapies ont, jusqu'à présent, toutes montré leur incapacité à être efficaces sur le long terme.

Rappelons brièvement ce que sont ces résistances\*. En se multipliant, le VIH se trompe très souvent et ne reproduit pas son patrimoine génétique de type ARN\* à l'identique. C'est en fait la transcriptase inverse - une des protéines du VIH qui convertit l'ARN du virus en ADN\* pour l'intégration ultérieure dans l'ADN de la cellule infectée - qui n'est pas optimale dans sa fonction. De multiples mutations apparaissent alors dans la séquence de l'ARN du VIH avec plus ou moins de succès pour le variant correspondant pour survivre dans l'organisme. Ainsi chez une personne vivant avec le VIH, plusieurs variants peuvent cohabiter mais les variants les plus aptes prennent le pas sur les autres. Un tel variant attaqué par un traitement antirétroviral subit une nouvelle pression de sélection conduisant à l'émergence d'un autre virus dominant contenant cette fois des mutations dans la cible virale de l'antirétroviral (transcriptase inverse pour les inhibiteurs de la protéine du même nom, protéase pour les inhibiteurs de cette protéine,

Voir aussi le compte-rendu de notre  
57<sup>ème</sup> RéPI de février 2006 pour en  
savoir plus sur l'origine des  
résistances aux antirétroviraux :  
[www.actupparis.org/IMG/pdf/  
CR\\_RePI\\_Resistances\\_virales.pdf](http://www.actupparis.org/IMG/pdf/CR_RePI_Resistances_virales.pdf)

L'ADN est une molécule géante  
formée de deux chaînes de  
nucléotides enroulées en double  
hélice. C'est le constituant principal  
des chromosomes situés dans le  
noyau de chaque cellule.  
Le VIH, dont le matériel génétique est  
constitué d'ARN, peut, à l'aide de sa  
transcriptase inverse, s'introduire  
dans l'ADN de la cellule contaminée  
et en détourner le mécanisme pour  
sa propre répllication.

glycoprotéine d'enveloppe gp41 pour le T20/Fuzéon®). L'utilisation d'un seul antirétroviral conduit plus ou moins rapidement à l'émergence de telles mutations. Si l'on combine les traitements (différentes cibles ou attaque d'une même cible à des niveaux différents) sous forme de trithérapie, on retarde efficacement l'apparition de ces variants et on arrive même à juguler la réplication virale. Si la personne infectée n'est pas observante dans l'application de son traitement (trop de prises manquées ou oubli d'une molécule), elle court le risque de lever cette forte pression de sélection et de devenir alors résistante au traitement. Pour mettre de nouveau en échec le virus - ses variants résistants - il faut alors recourir à de nouvelles molécules antirétrovirales.

Un résumé de l'état des lieux concernant l'utilisation de la seconde vague de traitements antirétroviraux, a été présenté par Sharon Walmsley de l'université de Toronto, experte internationale de la question. Plusieurs questions ont été soulevées, notamment celles de la définition d'un traitement efficace et du nombre de nouvelles molécules nécessaires pour une efficacité durable après échec.

## Considérations sur l'efficacité des traitements

La définition consensuelle de l'efficacité repose sur la répression maximale de la réplication du virus, l'idée étant qu'une réponse maximale permet d'obtenir une réponse durable. Le critère est une charge virale dite indétectable, soit inférieure à 50 copies par millilitre de sang (50 copies/mL).

**L'essai RESIST** : essai de phase III randomisé, ouvert et comparatif de la sécurité d'emploi et d'efficacité du tipranavir boosté avec une dose faible de ritonavir comparé à un inhibiteur de protéase défini par génotype boosté au ritonavir chez des personnes expérimentées aux traitements antirétroviraux multiples. RESIST, avec l'inhibiteur de protéase tipranavir (Aptivus®) boosté au ritonavir (Norvir®) a montré en 2006 qu'il était possible de maintenir sur le long terme, entre 24 et 96 semaines dans l'essai, une charge virale indétectable chez une proportion non négligeable de personnes résistantes aux traitements classiques (près de 25 %). Le tipranavir fait partie de ces nouveaux inhibiteurs de la protéase virale conçus pour agir contre des variants du VIH résistants aux inhibiteurs de protéase classiques. Considérés avec surprise à l'époque, les résultats de l'essai RESIST - qui constituaient plutôt une bonne nouvelle même si toutes les personnes n'ont pas répondu - ont inspiré le design des nouveaux essais chez les personnes en échec thérapeutique.

**L'essai POWER** : essai de phase II randomisé, contrôlé et partiellement en aveugle pour évaluer la dose-réponse au TMC114 boosté au ritonavir chez des personnes infectées par le VIH expérimentées aux trois classes de traitements antirétroviraux, suivi par une période ouverte avec la dose recommandée de TMC114 boosté au ritonavir. POWER évaluait cet inhibiteur de protéase de nouvelle génération conçu pour agir contre des souches de VIH résistants aux inhibiteurs de la protéase virale, le darunavir (TMC 114 ou Prezista®) boosté au ritonavir, a conduit à des résultats du même type, à savoir un maintien d'une charge virale indétectable sur le long terme et, cette fois, la proportion de réponse était plus forte puisque jusqu'à 45 % des personnes répondaient au traitement. Pour être complet, il faut mentionner que dans ces deux essais, le pourcentage de réussite de maintien de charge virale indétectable à 96 semaines était de 10 % seulement chez les personnes recevant un traitement de fond optimal n'incluant pas la nouvelle molécule évaluée - le groupe dit placebo (ce qui ne veut pas dire ici qu'elles ne recevaient pas de traitement, mais qu'elles recevaient, en plus du traitement de fond optimal disponible, un comprimé ressemblant au darunavir mais ne contenant pas de principe actif antirétroviral).

En relevant dans la littérature de l'année passée les chiffres publiés concernant les proportions de personnes répondant aux traitements dans les essais après une durée d'observation de 48 semaines, Sharon Walmsley fait remarquer la différence apparente, en terme de succès, entre les personnes naïves de traitement et celles ayant déjà été traitées mais en échec thérapeutique. Elle s'appuie pour cela sur les résultats d'une douzaine d'essais internationaux.

**L'essai ARTEMIS** : essai de phase III randomisé, contrôlé et ouvert pour évaluer l'activité antivirale, la tolérance et la sécurité d'emploi du TMC114 boosté au ritonavir chez les personnes vivant avec le VIH-1 et naïves de traitement.

**L'essai CASTLE** : essai de phase III sur 96 semaines comparant l'efficacité antivirale et la sécurité d'emploi de l'atazanavir boosté au ritonavir par rapport au lopinavir boosté au ritonavir, chacun en combinaison avec une dose fixée de ténofovir/emtricitabine chez des personnes vivant avec le VIH-1 naïves de traitement.

**L'essai GEMINI** : essai de phase III sur 48 semaines, randomisé, ouvert, avec deux bras pour comparer l'efficacité du saquinavir boosté au ritonavir deux fois par jour associé à l'emtricitabine et au ténofovir une fois par jour par rapport au lopinavir boosté au ritonavir deux fois par jour associé à l'emtricitabine et au ténofovir une fois par jour chez les personnes vivant avec le VIH-1 et naïves de traitement.

**L'essai HEAT** : essai de phase IV sur 96 semaines, randomisé, en double aveugle, multicentrique pur évaluer la sécurité d'emploi et l'efficacité de Epzicom (abacavir/lamivudine) par rapport à Truvada® (emtricitabine/tenofovir) administré en combinaison avec Kaletra® (lopinavir/ritonavir) chez les personnes vivant avec le VIH-1 naïves de traitement antirétroviral.

**L'essai KLEAN** : essai de phase IIIb sur 48 semaines, randomisé, ouvert, multicentrique pour évaluer la sécurité d'emploi et l'efficacité du GW433908 (700 mg deux fois par jour) avec ritonavir (100 mg deux fois par jour) comparé au lopinavir/ritonavir (400 mg / 100 mg deux fois par jour) lors d'une administration en combinaison avec abacavir/lamivudine (600 mg / 300 mg) à dose fixe en tablette une fois par jour chez des personnes vivant avec le VIH-1 naïves de traitement antirétroviral.

**L'essai MERIT** : essai de phase III multicentrique, randomisé, en double aveugle, comparant un nouvel antagoniste CCR5, l'UK-427,857, en combinaison avec zidovudine/lamivudine comparé à l'éfavirenz en combinaison avec zidovudine/lamivudine pour le traitement des personnes vivant avec le VIH-1 naïves de traitement antirétroviral.

**L'essai TITAN** : essai de phase III randomisé, contrôlé et ouvert pour comparer l'efficacité, la sécurité d'emploi et la tolérance au TMC114 boosté au ritonavir par rapport au lopinavir boosté au ritonavir chez les personnes vivant avec le VIH-1 et expérimentées aux traitements.

Pour les grands essais chez les personnes naïves de traitement, les chiffres oscillent entre 64 et 87 % pour les proportions de personnes ayant réussi à obtenir une charge virale inférieure à 50 copies/mL : essais Gemini : 64-65 %, KLEAN : 65-66 %, Artemis : 78-84 %, Merit : 65-69 %, MK 004 : 87 %, CASTLE : 76-78 %, HEAT : 67-68 % ;

Pour les personnes déjà traitées et en échec thérapeutique lors du début des essais, les pourcentages sont compris entre 42 et 70 % : Benchmrk : 64 %, MOTIVATE : 42-47 %, Power : 46 %, DUET : 60-61 %, TITAN : 61-70 % (voir ci-dessous le détail des résultats pour certains de ces essais).

Ces derniers chiffres chez les personnes en échec thérapeutique en début d'essai comprennent les réponses de toutes les personnes ayant participé à l'essai. Lorsque l'on considère uniquement les personnes ayant utilisé au moins deux antirétroviraux actifs, les chiffres deviennent alors comparables à ceux des essais chez les personnes naïves de traitement, soit entre 52 et 80 % de succès : Benchmrk : 75 %, MOTIVATE : 52-61 %, Power : 73 %, DUET : 66-80 %, TITAN : 60-80 %.

Cela fait dire à l'oratrice que les personnes prétraitées et en échec thérapeutique peuvent maintenant être traitées, grâce aux nouvelles molécules, de la même façon que les personnes naïves de traitement, une conclusion tardivement constatée par les cliniciens. On peut néanmoins s'interroger sur la pertinence de cette remarque lorsque l'on est de l'autre côté de la barrière... Question choix et accessibilité des nouvelles molécules (dont les anti-intégrase\* et anti-CCR5\*), les options actuelles ne sont pas tout à fait les mêmes selon que l'on est une personne naïve de traitement ou en échec virologique. Ainsi, la seule anti-intégrase actuellement

Intégrase : enzyme virale, présente dans le VIH, produite par le gène pol dont le rôle est d'intégrer l'ADN provenant du virus (proviral) dans l'ADN des chromosomes de la cellule infectée. Elle constitue une cible potentielle dans le traitement de l'infection à VIH.

CCR5 (Chemokine CC motif receptor 5) et CXCR4 (Chemokine CXC motif receptor 4) : appelés co-récepteurs pour le VIH, ce sont des molécules présentes à la surface de certaines cellules de l'immunité, dont les CD4, qui participent à la fusion de la membrane de la cellule avec l'enveloppe du virus, permettant à celui-ci d'infecter le lymphocyte. Leur rôle naturel est celui de récepteurs à diverses chémokines.

disponible est le raltegravir ou Isentress®, suivi par l'elvitegravir toujours en essais cliniques. Pour la classe des anti-CCR5, le maraviroc est talonné par le vicriviroc, et le troisième qui était en lice, l'aplaviroc, a été abandonné suite à sa toxicité hépatique. Le maraviroc n'a pas encore son autorisation de mise sur le marché européenne.

## Quel est l'intérêt de multiplier les nouvelles molécules de même classe ?

En dehors de la toxicité liée à la classe, deux molécules visant une même cible peuvent présenter différents profils de toxicité. Ceux-ci apparaissant souvent sur le long terme, il est difficile de distinguer une molécule d'une autre dans une classe donnée - en dehors de l'efficacité constatée. Cela étant, y a-t-il la place en clinique pour développer plusieurs inhibiteurs d'une même classe ? Il semble que oui, même si la course aux molécules fait penser que la première arrivée en clinique aura plus de chance\*.

Les comparaisons directes dans un même essai sont rares, surtout pour les nouvelles molécules. Cela complique la tâche. Ainsi, si l'on considère les résultats (mentionnés plus haut) observés avec les nouveaux inhibiteurs de protéase darunavir et tipranavir, on pourrait croire que l'un est meilleur que l'autre. En fait, méthodologiquement, seule une comparaison au sein d'un même essai permettra de répondre à cette question. L'essai POTENT vise précisément à répondre à cette question pour le darunavir et le tipranavir. C'était un essai prospectif de phase IV randomisé, ouvert et multicentrique comparant la sécurité d'emploi et l'efficacité du tipranavir boosté au ritonavir (TPV/r, Aptivus®) au darunavir boosté au ritonavir (DRV/r, TMC114, Prezista®) chez des personnes expérimentées aux trois classes de traitements antirétroviraux (INTI, INNTI et IP) avec une résistance à au moins un IP. En dehors de l'efficacité pour une même classe, si les profils de résistance induits sont distincts (il n'y a pas de résistance dite croisée), une molécule pourra en remplacer une autre. Par exemple, les profils de mutations induites par les deux inhibiteurs de protéase darunavir et tipranavir sont connus et distincts.

Même si une molécule semble meilleure qu'une autre lors d'un essai clinique, au plan individuel d'autres considérations orienteront le choix : les effets secondaires, les autres maladies de la personne traitée et bien sûr le profil de résistance.

## Résultats des essais Benchmrk-1 et 2 à 48 semaines (anti-intégrase raltegravir)

**BENCHMRK-1 et 2 : Essai de phase III multicentrique en double aveugle et randomisé avec contrôle placebo pour évaluer la sécurité d'emploi et l'activité du MK-0518 en combinaison avec un traitement de fond optimisé, comparé au traitement de fond optimisé seul, chez des personnes infectées par le VIH avec une résistance avérée à au moins un médicament dans chacune des trois classes de thérapies antirétrovirales orales sous licence.**

**BENCHMRK-1 a recruté seulement 15% de femmes et BENCHMRK-2 9%.**

Le raltegravir, aussi appelé Isentress® et anciennement MK-0518 selon la nomenclature du laboratoire instigateur américain Merck est un inhibiteur de l'intégrase du VIH. L'intégrase est une des 15 protéines virales. Elle permet au virus d'insérer son patrimoine génétique - initialement sous forme d'ARN et converti en ADN par la transcriptase inverse - dans les gènes de la cellule infectée\*.

Les essais Benchmrk-1 et 2 comprennent chacun deux groupes de personnes infectées par le VIH en échec de traitement par les trois classes conventionnelles d'antirétroviraux et avec une charge virale supérieure à 1 000 copies/mL. Le groupe appelé 'placebo' reçoit le traitement de fond optimum et le second groupe le traitement de base avec le raltegravir en prise orale à 400 mg deux fois par jour. L'essai Benchmrk-1 a recruté en Europe, au Pérou, en Asie et secteur Pacifique (118 personnes dans le groupe placebo et 232 dans le groupe avec raltegravir), alors que l'essai Benchmrk-2 concerne les Amériques du Sud et du Nord (119 placebo et 230 raltegravir). Ces essais sont prévus pour durer jusqu'à 156 semaines.

Voir à ce propos l'arrivée des anti-CCR5 évoquée dans Protocoles 41 de février 2006

Voir Protocoles 43, juillet 2006

Par rapport aux résultats déjà connus à 24 semaines, les nouveaux à 48 semaines confirment la supériorité de l'ajout du raltegravir au traitement de base, à la fois en terme de charge virale et de remontée du nombre de CD4 :

- 74 % et 71 % (pour les essais Benchmrk-1 et 2, respectivement) des personnes traitées avec le raltegravir présentent une charge virale inférieure à 400 copies/mL contre 36 % et 38 % dans le groupe 'placebo' ; ces chiffres passent à 65 % et 60 % contre 31 % et 35 % pour une charge virale inférieure à 50 copies/mL, le critère actuel de charge virale dite indétectable ;

- le nombre de CD4 augmente de 120 et 98 par mm<sup>3</sup> (toujours pour Benchmrk-1 et 2, respectivement) dans le groupe recevant le raltegravir contre 49 et 40 dans le groupe placebo.

L'étude combinée des résultats des deux essais analysés en distinguant le type de traitement de base utilisé met aussi en évidence que 89 % des personnes atteignent une réduction de charge virale inférieure à 50 copies/mL quand elles utilisent à la fois l'enfuvirtide (inhibiteur de fusion T20 ou Fuzéon®) et le darunavir (inhibiteur de la protéase de nouvelle génération TMC114 ou Prezista®) avec le raltegravir dans le traitement de base contre 68 % sans le raltegravir. Les chiffres restent en faveur de l'ajout du raltegravir pour un traitement de fond comprenant l'enfuvirtide mais pas le darunavir (80 % contre 57 % sans) ou le darunavir sans l'enfuvirtide (69 % contre 47 % sans). Pour un traitement de fond sans ces deux molécules (enfuvirtide et darunavir), le pourcentage de personnes atteignant une charge virale inférieure à 50 copies/mL est de 60 % chez les traitées avec le raltegravir contre 20 % en son absence.

Globalement, le produit reste bien toléré en terme d'effets secondaires aux dires des investigateurs. Néanmoins, sur 462 personnes traitées par le raltegravir et suivies lors des 48 premières semaines des essais, il y a eu 16 cas de cancers détectés pour 460 'personnes.années'. On parle effectivement de 'personne.année' et non de personnes pour tenir compte du fait que le suivi de chaque personne recrutée varie en durée en fonction de la date du recrutement et du suivi effectif - ainsi, une personne suivie sur un an représente une personne.année, sur 6 mois, 0,5 personne année et sur 2 ans, 2 personnes.années. Dans le groupe placebo comprenant 237 personnes, le nombre de cas de cancers observés a été de 4 pour 178 personnes.années. Ceci correspond à des taux de 3,5 et 2,3 cas pour 100 personnes.années pour les deux groupes. Le risque relatif est alors de 1,5 pour les essais Benchmrk-1 et 2 combinés. Ce risque relatif est réduit à 1,2 si l'on inclut en plus les observations de tous les essais de phase II et III réalisés avec le raltegravir. Il semble donc qu'il y ait une tendance à un nombre accru de cancers en présence de raltegravir.

Toujours selon les investigateurs de ces essais, le risque de développer un cancer lors du traitement avec le raltegravir est comparable au risque évalué lors du traitement de base. Afin de déterminer si cette tendance est réelle ou le fruit du hasard sur les populations étudiées, des calculs statistiques ont été menés. Les risques relatifs sont accompagnés de ce qu'on appelle un intervalle de confiance. Il s'agit d'une fourchette de nombres encadrant ce risque. En l'occurrence ceux-ci sont plus précisément 1,5 [0,5 - 6,3] et 1.2 [0,4 - 4,1], les intervalles étant dits à 95 %. Cela veut dire qu'il y a 95 % de chances que le risque relatif réel - et non celui estimé à 1,5 par exemple - soit dans cette fourchette. Si le chiffre 1 est inclus dans l'intervalle - et c'est le cas ici - l'hypothèse d'absence d'effet du traitement avec le raltegravir sur l'apparition de cancers ne peut être rejetée.

Ceci étant, le fait que les personnes recrutées dans l'essai aient développé des cancers n'est malheureusement pas surprenant : on sait que les personnes séropositives pour le VIH ont une probabilité plus forte de développer certains cancers, malgré l'arrivée des trithérapies (voir Protocoles 38 de juillet 2005). Il est encore trop tôt, puisque le suivi n'est que de 48 semaines, pour savoir si la tendance observée est imputable à l'effet du raltegravir ou pas. Comme pour tout nouveau traitement, une évaluation du bénéfice (contrôle de la charge virale) par rapport aux risques (avérés ou supposés) est de mise, mais, même si les investigateurs se veulent rassurants notamment grâce aux tests statistiques, une attention toute particulière sera portée sur la question du risque de développement de cancers associés à l'utilisation de cette nouvelle classe d'antirétroviraux.

Enfin, comme pour les autres classes d'antirétroviraux, des résistances sont apparues et concernent l'une des deux positions Q148 et N155 de la protéine ciblée, l'intégrase du virus, ainsi qu'au moins une autre mutation sur l'intégrase. Les échecs de traitement avec le raltegravir ont en effet été associés à l'apparition de ce profil de mutations. Il semble que les virus résistants au raltegravir soient aussi résistants au produit concurrent, l'elvitegravir.

## Résultats des essais DUET-1 et 2 à 48 semaines (étravirine ou TMC125)

**DUET-1 et 2 : Essai de phase III randomisé, en double aveugle avec contrôle placebo pour évaluer l'efficacité, la tolérance et la sécurité d'emploi du TMC125 comme composant d'un traitement antirétroviral incluant le TMC114 boosté au ritonavir (RTV) et un traitement de fond optimisé choisi par l'investigateur, chez des personnes infectées par le VIH-1 avec des options de traitement limitées, voire nulles.**

**DUET-1 a recruté seulement 13% de femmes et DUET-2 : 7%.**

Ces essais concernent aussi des personnes déjà traitées et ayant développé des variants du VIH résistants aux traitements classiques.

L'étravirine ou TMC125, nouvel inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse de la compagnie pharmaceutique Tibotec, ne cible pas une nouvelle protéine du virus - ou de la cellule - puisqu'elle agit contre la transcriptase inverse, mais elle présente l'avantage d'être toujours active contre le VIH alors que les autres inhibiteurs de cette enzyme deviennent inefficaces à cause de la résistance qu'ils ont induite chez le virus. La résistance est souvent croisée, c'est-à-dire que le virus devient généralement résistant à tous les inhibiteurs de la même classe, mais ici ce n'est pas le cas, l'étravirine est toujours active.

Deux grands essais de phase III, DUET-1 et 2, sont menés, le premier en Thaïlande, Australie, Europe et Amériques du Nord et du Sud avec 612 personnes recrutées, le second en Europe, Australie, aux Etats-Unis et au Canada avec 591 personnes. Pour être recrutées dans les essais, les personnes devaient présenter une résistance aux inhibiteurs de la transcriptase inverse non nucléosidiques et au moins trois mutations primaires chez la protéase du VIH. Le traitement de base des personnes recrutées comprend systématiquement l'inhibiteur de protéase darunavir (TMC114 ou Prezista®), boosté au ritonavir (Norvir®), un inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse et éventuellement l'enfuvirtide (T20 ou Fuzéon®). Les essais ont comparé deux groupes : un groupe de personnes recevant, en plus du traitement de fond, l'étravirine deux fois par jour par voie orale à 200 mg et celles recevant en plus du traitement de fond un comprimé placebo.

Les nouveaux résultats présentés concernent la tolérance et l'efficacité au bout de 48 semaines, alors que les essais pourront durer jusqu'à 96 semaines.

Il ressort une bonne tolérance au produit, avec l'apparition d'éruptions cutanées légères ou modérées, transitoires et plus fréquentes dans le groupe traité avec l'étravirine (22 % des personnes concernées contre 11 % dans le groupe dit placebo).

En terme d'efficacité, les résultats à 48 semaines confirment ceux à 24 semaines : 60 % des personnes des essais maintiennent une charge virale inférieure à 50 copies/mL de 24 à 48 semaines dans le groupe traité en plus par l'étravirine contre 40 % dans le groupe traité avec le placebo en plus du traitement de fond optimal (60 % contre 39 % dans DUET-1 et 61 % contre 41 % dans DUET-2). Un gain en nombre de CD4 a aussi été constaté après traitement à l'étravirine, même si la différence reste modeste : + 98 CD4 dans le groupe traité à l'étravirine et + 73 dans le groupe placebo.

Qu'il y ait eu ou pas utilisation d'enfuvirtide (T20), la proportion de personnes ayant une charge virale indétectable (inférieure à 50 copies/mL) était plus forte chez celles traitées par l'enfuvirtide.

L'étravirine, qui a reçu son autorisation de mise sur le marché aux Etats-Unis (sous le nom d'Intelence®) mais pas encore en Europe, constitue donc une alternative de traitement bien tolérée en cas d'échec antérieur. L'augmentation des pourcentages de succès observés peut apparaître modeste (20 % tout de même) par rapport aux

résultats avec le traitement de fond (groupe placebo). Il faut noter que ce traitement de base contient le darunavir qui améliore déjà les chances de succès. Rappelons que dans l'essai POWER, le traitement de fond comparatif sans darunavir - et sans étravirine - ne permettait d'obtenir que 10 % de succès virologique.

## Résultats des essais combinés MOTIVATE-1 et 2 à 48 semaines (maraviroc, anti-CCR5)

**MOTIVATE-1 & 2 : Essai de phase III multicentrique, randomisé, en double aveugle avec contrôle placebo d'un nouvel antagoniste CCR5, le UK-427,857, en combinaison avec un traitement de fond optimisé, comparé au traitement de fond optimisé seul, pour le traitement de personnes infectées par le VIH-1 déjà traitées par antirétroviraux.**

**MOTIVATE-1 et 2 ont recruté seulement 11.5% de femmes.**

Les anti-CCR5 représentent une nouvelle classe d'inhibiteurs empêchant le virus de pénétrer dans une cellule pour l'infecter. Ils agissent en stoppant l'interaction du virus avec la surface de la cellule au niveau d'un récepteur cellulaire appelé CCR5, un co-récepteur en fait. Il est important de savoir que tous les variants du virus VIH n'utilisent pas cette porte d'entrée cellulaire pour infecter une cellule. Certains utilisent un autre récepteur appelé CXCR4 et les anti-CCR5 seront inefficaces sur eux. Avant de recevoir ce type de traitement, il faut déterminer quel type de virus (utilisant CCR5, CXCR4 ou les deux) est présent dans l'organisme grâce à un test adapté dit de tropisme\*.

Il s'agit toujours d'essais de phase III. Ceux-ci ont déjà été rapportés dans d'autres congrès en 2007 et les investigateurs ont choisi de présenter les résultats combinés afin d'avoir un effectif plus important comme base pour leurs résultats. Le premier essai, MOTIVATE-1, se déroule aux États-Unis et au Canada et le second en Europe, Australie et aux États-Unis. En tout, il y a 1049 personnes recrutées et réparties en trois groupes : 209 personnes constituant le groupe dit placebo recevant un traitement de fond sans nouveaux antirétroviraux (pas d'inhibiteur d'intégrase type raltegravir, ni d'inhibiteurs de protéase optimisés, darunavir ou étravirine), 414 personnes recevant en plus le maraviroc une fois par jour et 426 deux fois par jour, à la dose de 300 mg par prise. Comme certaines molécules du traitement de fond pouvaient interférer avec les concentrations plasmatiques du maraviroc (des inhibiteurs du cytochrome\* P3A4 comme certains inhibiteurs de protéase ou la delavirdine ou Rescriptor®), certaines personnes recevaient à chaque prise un comprimé de 150 mg au lieu des 300 mg.

Cette fois le taux de réussite virologique (charge virale inférieure à 50 copies/mL) avec cette nouvelle classe d'antirétroviraux chez les personnes en échec thérapeutique en début d'essai est de 43,2 % et 45,5 % pour les groupes avec maraviroc une et deux fois par jour contre 16,7 % sans maraviroc (groupe placebo). Pour une charge virale inférieure à 400 copies/mL, les chiffres sont de 51,7 % et 56,1 % contre 22,5 %. Il y a aussi une augmentation moyenne du nombre de CD4 observée de +116 et +124 pour les groupes avec maraviroc une fois et deux fois par jour contre +61 cellules par mm<sup>3</sup> dans le groupe placebo. Les investigateurs annoncent une absence de différence en termes d'effets secondaires entre les groupes, qu'il s'agisse aussi de cancers ou d'infections opportunistes.

## Autres essais avec les anti-CCR5

Les successeurs arrivent, affublés de noms tout aussi absconds mais permettant de déposer un brevet sur les noms : vicriviroc pour les anti-CCR5 avec un taux de réussite dans l'essai VICTOR-E1 à 48 semaines annoncé comme similaire à celui des essais MOTIVATE concernant le maraviroc. VICTOR-E1 était un essai de phase II du vicriviroc (SCH 417690) en combinaison avec un traitement de fond antirétroviral optimisé chez des personnes expérimentées pour les traitements. Il n'a recruté que 22% de femmes. Les chiffres tournent autour de 55 % de personnes en succès virologique avec le vicriviroc contre 14 % en son absence, chiffres qui peuvent monter à plus de 65 % quand le vicriviroc est combiné avec

Voir Protocoles 41 de février 2006

Les cytochromes appartiennent à une famille de protéines colorées contenant du fer. Ils peuvent intervenir dans la chaîne d'oxydation cellulaire mitochondriale (cytochromes b, c, a). Les cytochromes P (CYP) participent au métabolisme oxydatif de nombreux médicaments et contribuent ainsi à leur élimination. Il en existe plusieurs familles. On a constaté que plus de la moitié des médicaments utilisés en thérapeutique humaine sont métabolisés par une famille appelée cytochromes P450. Ils sont présents au niveau intestinal et au niveau hépatique. Une substance, dont la voie d'élimination est également le cytochrome P450, qui augmente la vitesse du métabolisme du médicament associé sera dite inductrice et, inversement, inhibitrice une substance qui la diminue. Il est important de connaître ces interactions chaque fois que plusieurs médicaments sont associés, car leur action peut s'en trouver augmentée ou diminuée selon les cas.



d'autres antirétroviraux actifs dans le traitement de fond (au moins deux molécules). Un gain supérieur en CD4 est aussi observé en présence de vicriviroc. Le nombre de personnes recrutées dans l'essai étant faible (116 personnes en tout dont 37 dans le groupe placebo recevant le traitement de fond optimal existant, 40 avec en plus le vicriviroc à 20 mg par jour et 39 avec le vicriviroc en plus à 30 mg par jour, toutes n'ayant pas complété l'essai), il ne s'agit pas de résultats vraiment comparables en terme de statistiques à ceux qui précèdent. Ces résultats ont permis de sélectionner la dose pour les essais de phase III en cours, à savoir 30 mg par jour par voie orale.

Toujours pour les anti-CCR5, des résultats de phase I ont été présentés avec le produit SCH 532706 à 60 mg deux fois par jour (utilisé avec le ritonavir). Cet essai n'a recruté que des hommes. Seules 12 personnes étaient évaluées. Le produit est apparu comme bien toléré et actif pour diminuer la charge virale pendant la courte période d'essai (10 jours) : une diminution de -1.6 log maximum 5 jours après arrêt (la charge virale remonte ensuite du fait de l'arrêt). Les investigateurs concluent que la molécule peut être utilisée dans un traitement contenant du ritonavir.

Les essais présentés concernent donc les personnes qui étaient en échec thérapeutique. Il est aussi intéressant de savoir si les nouvelles molécules présentent du potentiel pour les personnes qui débutent un traitement. Ce sujet n'est pas abordé dans nos colonnes mais nous vous dirigeons vers le compte-rendu in extenso de notre dernière RéPI\* pour en savoir plus.

## **Combien de nouveaux traitements faut-il combiner pour les personnes en échec ?**

Deux, trois ou plus ? Les résultats précédents suggèrent un bénéfice avec plusieurs. Les essais actuels et commentés ci-dessus ne permettent pas de répondre à ces questions de façon définitive car ce n'est pas leur objectif principal. En effet, il n'y a pas de groupes préconstitués pour évaluer si les résultats sont meilleurs avec une autre molécule, deux autres molécules, trois etc. Une analyse a posteriori peut être faite mais les groupes obtenus ne sont pas forcément équivalents : les personnes n'ont pas le même historique de traitement et il n'y a pas eu de randomisation pour s'assurer que l'étude remplit les critères statistiques pour conclure avec fiabilité.

Il est aussi important de revenir sur le fait que certains des essais n'intègrent pas systématiquement un traitement de base optimisé en dehors de la molécule investiguée. Ainsi, dans les essais MOTIVATE pour évaluer l'anti-CCR5 maraviroc, le traitement de fond ne contenait pas de darunavir ou d'étravirine, alors que les essais DUET pour évaluer l'étravirine intégraient un traitement de fond avec darunavir. Certes, pour l'étravirine il fallait attendre les résultats d'efficacité pour l'intégrer au traitement de fond, mais on peut s'interroger pour savoir pourquoi le darunavir n'a pas été proposé dans les essais DUET. S'agit-il d'un problème de calendrier de disponibilité, donc d'accessibilité, d'une absence de dialogue entre industriels pour permettre cette accessibilité ou bien d'une attente de confirmation d'efficacité avérée ? A moins que la prudence n'ait guidé ce choix, à cause d'effets secondaires possibles, notamment en multithérapies.

## **Effets secondaires des nouvelles molécules**

Il est encore trop tôt, les résultats rapportés des essais portant sur seulement 48 voire 96 semaines maximum, pour savoir s'il y a une influence sur les lipodystrophies (pas de résultats rapportés), sur les troubles lipidiques et en termes de risques cardiovasculaires. Le raltegravir et l'anti-CCR5 maraviroc semblent avoir un meilleur profil que les autres molécules selon les propos de l'oratrice Sharon Walmsley à la CROI, mais l'impact sur le risque cardiovasculaire reste encore inconnu. Quant aux apparitions de cancers classant sida ou non, déjà évoqués pour le raltegravir, la vigilance sur le long terme s'impose malgré les propos des investigateurs des essais qui se veulent rassurants.

Réunion publique d'information n° 68 en date du 5 mars 2008 qui sera bientôt disponible sur notre site.

## Modification de traitement

L'utilisation des nouvelles molécules peut aussi être envisagée chez les personnes intolérantes à un traitement efficace. Parce qu'elles veulent limiter les effets secondaires des traitements en cours, malgré leur efficacité, certaines personnes peuvent être intéressées aussi par les nouvelles molécules. Ce peut être pour limiter l'apparition de lipodystrophies avec certains inhibiteurs ou bien suite à des difficultés rencontrées pour prendre un traitement. Un essai clinique pour le premier cas serait en cours chez les femmes ou du moins prévu avec Judith Currier parmi les investigatrices (université de Californie, Los Angeles). Dans le second cas, l'exemple le plus typique est celui du T20 (inhibiteur de fusion Fuzéon®) avec les réactions qui se produisent au niveau du site d'administration de ce produit qui ne peut être pris que par injection.

Une étude de l'hôpital Saint-Paul de Vancouver au Canada a porté sur 34 hommes et 1 femme (une étude pas franchement représentative de la situation épidémiologique en terme de répartition des sexes...) en succès virologique qui passaient du T20 au raltegravir ou Isentress®, un inhibiteur d'intégrase, tout en conservant les mêmes traitements par ailleurs. Le suivi s'est effectué entre un et treize mois pour les résultats présentés. Seule une personne est passée au-dessus des 50 copies/mL après changement de traitement. Les effets secondaires rapportés concernant une seule personne à chaque fois sont une neuropathie périphérique et des diarrhées (à 1 mois après changement), une exacerbation d'un état dépressif (à 1 mois aussi), une pneumonie (deux épisodes), ainsi qu'un cas de cancer de la prostate chez un homme de 56 ans après un mois de traitement et un cas de lymphome de type B chez un homme de 52 ans après 9 mois en présence de raltegravir. Les investigateurs déclarent que ces deux cas de cancers n'étaient pas imputables au traitement par le raltegravir. S'il apparaît effectivement peu probable qu'un cancer se déclare sur des périodes aussi courtes, surtout pour le cancer de la prostate, et que la détection des cancers correspondants soit le reflet de l'histoire naturelle médicale des personnes évaluées - avec la réserve que certains cancers soient effectivement plus fréquents chez les personnes séropositives - la vigilance reste certainement de mise, comme déjà mentionné ci-dessus dans les commentaires des essais Benchmark-1 et 2. Le raltegravir étant dorénavant autorisé sur le marché en Europe depuis le 20 décembre 2007 sous le nom d'Isentress®, tout retour sur les effets secondaires observés est primordial pour déterminer ce qui est imputable à l'effet (secondaire) du produit et ce qui relève du hasard.

### A retenir

Les nouvelles molécules appartiennent soit à de nouvelles classes (anti-CCR5 et anti-intégrase), soit à des classes déjà utilisées (inhibiteurs de la protéase ou de la transcriptase inverse) et il s'agit alors de molécules optimisées pour franchir les barrières de résistance aux anciennes molécules. D'après les résultats d'essais cliniques de phase III à 48 semaines, ces nouvelles molécules permettent d'assurer de nouveau un succès virologique. Aux dires des cliniciens, il est ainsi aujourd'hui possible de traiter les personnes en situation d'échec thérapeutique comme les personnes naïves de traitement grâce à ces nouvelles molécules. Pour cela, il apparaît nécessaire d'utiliser des combinaisons de deux ou trois nouvelles molécules, en plus du traitement de fond optimal, pour obtenir une charge indétectable sur la durée. La prudence reste de mise quant à d'éventuels effets secondaires sur le long terme, le recul d'utilisation et d'évaluation étant précisément court pour le moment.

# Brièvement

## Approvisionnement d'informations

Entre 2003 et 2007, l'Afssaps qui, jusqu'en 2003, nous envoyait systématiquement les informations concernant les nouveaux essais de l'industrie pharmaceutique, a cessé de le faire sous prétexte de la mise en ligne prochaine du répertoire des essais cliniques. Malgré nos demandes répétées, nous n'avons rien reçu pendant 4 ans et nos seules ressources d'information demeurent les réunions du TRT-5, les courriers de l'ANRS et quelques avec des chercheurs lors de conférences et de colloques parfois au niveau international.

En 2007, nos courriers plus pressants ont fait revenir l'Afssaps sur ses décisions. Nous avons reçu plusieurs courriers nous informant de l'existence de certains essais. Hélas, la plupart avait terminé leurs inclusions. A défaut de nouvelles fiches nous avons souhaité faire le point, dans ce numéro, sur des essais déjà publiés.

## Calendrier

La commission Traitements & Recherche se réunit tous les 15 jours le jeudi à 19h30. Vous pouvez nous rejoindre, le travail ne manque pas, l'ambiance est bonne... Les prochaines réunions se tiendront les 10 et 24 avril, 15 et 22 mai, 5 et 19 juin. Une permanence téléphonique est assurée le lundi, mardi, jeudi, vendredi de 10h à 18h au 01 49 29 44 82. Vous pouvez aussi nous joindre par mail [traitements@actupparis.org](mailto:traitements@actupparis.org)

Vous pouvez rejoindre l'association chaque mardi à 19h à l'amphithéâtre des Loges à l'Ecole nationale des Beaux-Arts, 14 rue Bonaparte, dans le VI<sup>ème</sup> à Paris.

## Appel à témoignages

De nouveaux antirétroviraux arrivent sur le marché. Ces médicaments comme les inhibiteurs d'intégrase ou inhibiteurs d'entrée sont récents et nous n'avons pas encore de recul pour les connaître précisément. Si vous prenez ces nouvelles classes antirétrovirales, votre témoignage nous intéresse et peut nous permettre par regroupement de mieux définir le travail à mener autour de ces nouvelles armes chimiques. Merci de nous contacter au 01 49 29 44 82 le lundi, mardi, jeudi, vendredi de 10h à 18h, ou par mail : [traitements@actupparis.org](mailto:traitements@actupparis.org)

# Actualité des traitements

**Cette rubrique traite de l'actualité des traitements (AMN, ATU, passage en ville, interactions). Elle a pour but de vous tenir informé de l'évolution des mises à disposition des traitements VIH, de vous avertir des dernières alertes, de faciliter une étape généralement fastidieuse : le retrait de vos traitements.**

## **Prézista® en ville**

Prézista® (darunavir/TMC114) est un inhibiteur de la protéase, qui doit être boosté par une faible dose de Norvir® (ritonavir). Inscrit sur la liste des médicaments remboursés par la Sécurité Sociale, il est disponible en pharmacie de ville, depuis mi-janvier. Il est dosé à 600 mg en 2 comprimés de 300 mg à prendre au cours des repas.

## **Prézista® et foie**

En début du mois, l'Agence américaine du médicament alertait les prescripteurs d'une possible toxicité hépatique de l'antirétroviral de Tibotec Janssen-Cilag. Un avertissement sur l'hépatotoxicité du médicament a été ajouté à la notice de Prezista® (darunavir). Cet inhibiteur de la protéase récent (approuvé en février 2007) est à l'origine d'atteintes au foie et de plusieurs décès. Durant les essais cliniques, sur plus de 3 000 personnes, une quinzaine de cas d'hépatite liés à ce médicament ont été comptabilisés (soit une prévalence de 0,5%). Un avertissement sur l'hépatotoxicité du médicament a donc été ajouté à la notice de Prezista®. La prudence est recommandée chez les personnes co-infectées par le VIH et une hépatite, pour qui un suivi biologique des enzymes hépatiques avant et pendant la mise sous traitement est conseillé.

## **Viréad® et os**

Deux études récentes (publiées lors de la dernière CROI) indiquent une corrélation entre la prise de Viréad® (ténofovir) et des problèmes de densité osseuse. La première étude\* portant sur 1 200 personnes a suivi sur un an l'évolution des taux de phosphatase alcaline (indicateur du renouvellement osseux) en lien avec la prise ou l'arrêt du ténofovir. Elle démontre clairement l'impact du ténofovir sur le métabolisme osseux (avec un retour à la normal 3 mois après l'arrêt de ce traitement). La seconde étude\* portait sur 300 personnes qui devaient remplir un questionnaire précis et effectuer un dexta scan. L'analyse montre une diminution de la densité osseuse chez 67 % des participants (ostéopénie pour 54 % et ostéoporose pour 13 %) et la prise de ténofovir à long terme est associée cette perte de densité.

[www.retroconference.org/2008/Abstracts/32901.htm](http://www.retroconference.org/2008/Abstracts/32901.htm)

[www.retroconference.org/2008/Abstracts/33098.htm](http://www.retroconference.org/2008/Abstracts/33098.htm)

## Étravirine en ATU de cohorte

Après l'ATU nominative, l'étravirine (TMC 125) de Tibotec passe en ATU de cohorte, c'est-à-dire que les personnes répondant aux critères de la cohorte seront traitées et surveillées selon un protocole établi par l'AFSSaPS et le laboratoire. Elles pourront ainsi obtenir l'étravirine qui n'a pas encore son AMM. Pour en bénéficier, le médecin prescripteur doit prendre contact avec le laboratoire Janssen-Cilag. L'étravirine est indiqué « *en association avec d'autres antirétroviraux, incluant une anti-protéase boostée avec le ritonavir, dans le traitement de l'infection par le VIH-1 chez l'adulte en échappement immunovirologique, ayant présenté un échec ou une intolérance aux médicaments des 3 classes d'antirétroviraux et pour lequel il existe si possible au moins un autre médicament antirétroviral potentiellement efficace utilisable* ».

Pour avoir plus d'information il est possible de contacter le numéro vert mis à disposition au 0 800 114 125 ou 01 55 00 44 43 pour les DOM.

## VIH les enfants aussi

Alors que le Sustiva® en formule pédiatrique risque de disparaître, Kalétra® lui s'adapte\*.

### - Kalétra® moins dosé

En janvier dernier, l'agence européenne du médicament a donné son accord pour la commercialisation d'une nouvelle formulation du Kalétra à destination des enfants. Cet inhibiteur de protéase dosé à 400 mg de lopinavir / 100 mg de ritonavir pour les adultes, devrait passer prochainement à 100 mg de lopinavir / 25 mg de ritonavir pour les enfants. De plus, grand avantage pour le Sud, les comprimés n'ont pas besoin d'être réfrigérés et peuvent être pris avec ou sans nourriture.

### - Sustiva® 100 mg

De son côté BMS, a stoppé la production de Sustiva® 100 mg utilisé par les enfants (dosé à 600 mg une fois par jour pour les adultes). Outre la méthode opaque (ce sont les prescripteurs confrontés à la pénurie qui ont contacté les associations pour les avertir) cette décision risque de rendre plus difficile encore la gestion thérapeutique des enfants. Multiplier les gélules à prendre (qu'on ne doit pas ouvrir), ou donner du sirop en grande quantité alors qu'il n'a pas bon goût ne facilite pas les prises, déjà compliquées pour un enfant. Nous espérons que la mobilisation de l'ensemble des associations suffira à leur faire faire marche arrière.

## Rosiglitazone attention au cœur

En début d'année l'AFSSaPS a lancé une mise en garde sur le rosiglitazone pour les personnes atteintes d'une maladie cardiovasculaire ischémique\*, c'est-à-dire souffrant de problèmes de diminution de flux sanguin. La rosiglitazone fait partie des antidiabétiques oraux utilisés dans le traitement du diabète de type 2 (qui ne nécessite pas d'injection d'insuline). Les résultats des différentes études analysées par les agences du médicament européenne et française aboutissent aux mêmes recommandations de vigilances voir de non prescription de rosiglitazone pour les personnes souffrant de problèmes cardio-vasculaires ischémiques. Ces personnes sont plus à risque de présenter des effets indésirables cardiaques ischémiques. En l'absence de données, l'AFSSaPS émet également une contre-indication pour les personnes souffrant de syndrome coronarien aigu (infarctus du myocarde ou aggravation de crise d'angine de poitrine).

En cas de problèmes cardiovasculaires et de prise de rosiglitazone : Avandia® (rosiglitazone) et Avandamet® (rosiglitazone et metformine), il est recommandé de consulter son médecin pour adapter le traitement antidiabétique.

Une RéPI sur le thème « Puberté et VIH » est en préparation, ainsi qu'un prochain article pour Protocoles sur les traitements disponibles en pédiatrie.

Ischémie : diminution de la circulation artérielle dans un organe ou une partie du corps.

Traitements	Classe	Effets indésirables les plus fréquents	Associations contre-indiquées	Recommandations et commentaires
<b>AGENERASE®</b> (APV/amprénavir) 4 capsules, 2 fois/jour GSK - AMM du 20/10/00	INHIBITEUR DE LA PROTÉASE	• Éruptions cutanées en début de traitement • Troubles digestifs • Troubles neurologiques: paralysie autour de la bouche • Lipodystrophie • Hypertriglycéridémie • Hyperglycémie • Hypercholestérolémie.	Terfénadine, astémizole, dérivés de l'ergot de seigle, cisapride, pimoziide, triazolam, diazépam, flurazépam, midazolam, rifampicine, millepertuis.	- Surveiller les fonctions hépatiques et rénales ainsi que glycémie et lipides sanguins. - A prendre au cours du repas. - Association avec ritonavir préférable pour augmenter l'efficacité.
<b>APTIVUS®</b> (TPV/tipranavir) 2 gélules, 2 fois/jour Boehringer - AMM du 25/10/05	INHIBITEUR DE LA PROTÉASE	• Diarrhées • Éruptions cutanées • Troubles digestifs • Hyperglycémie • Hypertriglycéridémie • Hypercholestérolémie.		- À prendre au moment du repas. Prendre ce traitement au moment du coucher peut minimiser les effets indésirables. - Associé à 2 capsules de ritonavir, à chaque prise.
<b>ATRIPLA®</b> (SUSTIVA®+EMTRIVA®+ VIREAD®) 1 comprimé, 1 fois/jour BMS/GILEAD - AMM du 13/12/07	NUCLÉOSIDE, NUCLÉOTIDE ET NON NUCLÉOSIDE	• Acidose lactique • problème au foie • Problèmes psychiatriques • dépression • vertiges • nausées • diarrhées • fatigue • maux de tête • érythème • sinusite • insomnie • rêves inhabituels.	Astemizole, cisapride, midazolam, triazolam, dérivés de l'ergot, voriconazole, methysergide, ergotamine, dihydroergotamin mesylate, millepertuis officinal, efavirenz, emtricitabine, tenofovir, atazanavir, lamivudine.	- Surveiller les fonctions hépatiques et rénales. - À prendre 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.
<b>CELSENTRI®</b> (maraviroc) 1 comprimé, 2 fois/jour (sauf exception) Pfizer - AMM du 24/09/07	INHIBITEUR D'ENTRÉE	• Toux • fièvre • infections pulmonaires • éruptions cutanées • douleurs musculaires et abdominales • étourdissement • constipation • démangeaisons • difficulté à dormir.		- Suivi hépatique attentif, pour cause de réaction allergique. - Suivi attentif pour risque d'infection herpétique.
<b>COMBIVIR®</b> (RETROVIR®+EPIVIR®) 1 comprimé, 2 fois/jour GSK - AMM du 18/03/98	INHIBITEUR NUCLÉOSIDIQUE DE LA TRANSCRIPTASE INVERSE	• Acidose lactique : devant être traitée d'urgence ; symptômes: essoufflement, fatigue importante et inexplicée, douleurs musculaires, crampes, nausées, vomissements • Lipoatrophie • Nausées importantes qui disparaissent progressivement.	Stavudine, ribavirine, zalcitabine, emtricitabine.	- Suivi hématologique régulier. - La lamivudine agit aussi contre le VHB, en tenir compte en cas de co-infection, aussi bien à l'initiation qu'à l'arrêt du traitement.
<b>CRIVIVAN®</b> (IDV/indinavir) 2 gélules, 3 fois/jour MSD - AMM du 04/10/96	INHIBITEUR DE LA PROTÉASE	• Calculs rénaux • Troubles digestifs • Sensations anormales autour de la bouche • Sécheresse cutanée • Perte de cheveux • Hypertriglycéridémie • Hypercholestérolémie • Hyperglycémie • Lipodystrophie • Ongles incarnés.	Rifampicine, astémizole, millepertuis, cisapride, dérivés de l'ergot de seigle, terfénadine, ethinyloestradiol.	- À prendre à jeun avec de l'eau, sauf si pris avec du ritonavir, et à 1h de distance du Videx®. - Boire au moins 1,5 litre d'eau par jour pour éviter des calculs rénaux. - Effets secondaires très importants. A éviter à l'initiation d'un traitement.
<b>EMTRIVA®</b> (FTC/emtricitabine) 1 gélule/jour Gilead - AMM du 24/10/03	INHIBITEUR NUCLÉOSIDIQUE DE LA TRANSCRIPTASE INVERSE	• Risque d'acidose lactique • Maux de tête, vertiges • Fatigue • Troubles digestifs • Eruption cutanée • coloration de la paume des mains.	Lamivudine, zalcitabine.	- L'emtricitabine agit aussi contre le VHB, en tenir compte en cas de co-infection, aussi bien à l'initiation qu'à l'arrêt du traitement.
<b>EPIVIR®</b> (3TC/lamivudine) 1 comprimé/jour GSK - AMM du 08/08/96	INHIBITEUR NUCLÉOSIDIQUE DE LA TRANSCRIPTASE INVERSE	• Troubles digestifs • Maux de tête • Fatigue.	Zalcitabine, emtricitabine.	- La lamivudine agissant aussi contre le VHB, en tenir compte en cas de co-infection, aussi bien à l'initiation qu'à l'arrêt du traitement.
<b>ETRAVIRINE</b> (TMC 125) 2 comprimés, 2 fois/jour Tibotec - ATU de cohorte	INHIBITEUR NON NUCLÉOSIDIQUE DE LA TRANSCRIPTASE INVERSE	• Maux de tête • Nausées • Diarrhées • rash.		- À prendre au cours du repas. - La molécule étant toujours en phase d'étude, nous ne manquerons pas d'apporter des compléments d'informations.
<b>FUZEON®</b> (T20/enfuvirtide) Injection sous-cutanée, 2 fois/jour Roche - AMM du 27/05/03	INHIBITEUR DE FUSION	• Au niveau du site d'injection: rougeurs, douleurs, petites boules.		- Après reconstitution du produit avec de l'eau fournie, peut se conserver 24h maxi, au réfrigérateur. - Changer régulièrement de site d'injection et masser immédiatement après l'injection.
<b>ISENRESS®</b> (MK 0518/raltegravir) 1 comprimé, 2 fois/jour Merck - AMM du 20/12/07	INHIBITEUR D'INTÉGRASE	• Maux de tête • Fatigue • Vertiges.		- La molécule étant toujours en phase d'étude, nous ne manquerons pas d'apporter des compléments d'informations.
<b>INVIRASE®</b> (SQV/saquinavir) 2 gélules, 2 fois/jour Roche - AMM du 04/10/96	INHIBITEUR DE LA PROTÉASE	• Diarrhées • Lipodystrophie • Hyperglycémie • Hypertriglycéridémie • Hypercholestérolémie.	Carbamazépine, efavirenz, névirapine, phénobarbital, phénitoïne, primidone, rifabutine, rifampicine, astémizole, cisapride, terfénadine.	- À prendre avec d'un repas copieux. - Associé au ritonavir en faible dose, indispensable pour garantir une efficacité suffisante. - La posologie d'Invirase® dépend du dosage plasmatique effectué après 2 semaines de traitement.
<b>KALETRA®</b> (LPV.r/lopinavir + ritonavir) 2 comprimés, 2 fois/jour Abbott - AMM du 20/03/01	INHIBITEUR DE LA PROTÉASE	• Diarrhées • Nausées • Vomissements • Éruptions cutanées • Fatigue • Lipodystrophie • Hyperglycémie • Hypertriglycéridémie • Hypercholestérolémie.	Astémizole, terfénadine, flécaïnide, midazolam, triazolam, cisapride, pimoziide, amiodarone, dérivés de l'ergot de seigle, millepertuis, rifampicine, disulfirame, propafénone, métronidazole.	- Contre-indiqué en cas d'insuffisance hépatique sévère. - Contient du ritonavir, comme booster. - À prendre à 1h de distance du Videx®.
<b>KIVEXA®</b> (ZIAGEN® + EPIVIR®) 1 comprimé/jour GSK - AMM du 17/09/04	INHIBITEUR NUCLÉOSIDIQUE DE LA TRANSCRIPTASE INVERSE	• Fatigue • Troubles digestifs • Risque d'allergie grave surtout les 1 <sup>ers</sup> mois; symptômes : rougeurs cutanées, fatigue, démangeaisons, fièvre, nausées, vomissements, diarrhées, courbatures, malaise général, maux de gorge, toux, sensation d'essoufflement • Risque d'acidose lactique devant être traité d'urgence (voir Combivir®) • Troubles digestifs • Maux de tête.	Zalcitabine, stavudine, emtricitabine, alcool (éthanol), ne pas débuter le traitement en même temps que névirapine.	- La lamivudine agissant contre le VHB, en tenir compte en cas de co-infection. - Non recommandé en cas de grossesse et d'insuffisance hépatique. - En cas d'hypersensibilité même sans éruption cutanée : contacter les urgences avec la notice de la boîte. - En cas d'arrêt du traitement, pour hypersensibilité, ne jamais reprendre l'abacavir ; risque mortel.

Traitements	Classe	Effets indésirables les plus fréquents	Associations contre-indiquées	Recommandations et commentaires
<b>NORVIR®</b> (ritonavir) 6 capsules, 2 fois/jour Abbott - AMM du 26/08/96	INHIBITEUR DE LA PROTÉASE	• Troubles digestifs, diarrhées • Sensations anormales autour de la bouche • Neuropathies périphériques • Hypertriglycéridémie • Hyperglycémie • Hypercholestérolémie.	Astémizole, cisapride, dérivés de l'ergot de seigle, terféladine, pimozide, rifampicine, efavirenz, midazolam, rifabutine, triazolam.	- À prendre au cours du repas. - Le ritonavir est recommandé à faible dose en association à une autre antiprotéase, comme booster. - À conserver au frais.
<b>PREZISTA®</b> (TMC 114/darunavir) 2 comprimés, 2 fois/jour Tibotec/Janssen-Cilag - AMM 21/02/07	INHIBITEUR DE LA PROTÉASE	• Maux de tête • Nausées • Diarrhées.	Terféladine, dérivés de l'ergot de seigle, millepertuis, rifampicine et certains anti-arythmiques (bépridil, quinidine).	- Doit être associé à de faibles doses de ritonavir. - À prendre au cours du repas.
<b>RESCRIPTOR®</b> (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, terféladine, carbamazépine, phénytoïne, phénobarbital.	- Surveiller l'apparition d'éruption cutanée sévère (rash). - Surveillance régulière des fonctions hépatiques et rénales par bilans sanguins).
<b>RETROVIR®</b> (AZT/zidovudine) 1 comprimé, 2 fois/jour GSK - AMM du 13/03/87	INHIBITEUR NUCLÉOSIDIQUE DE LA TRANSCRIPTASE INVERSE	• Anémie (baisse des globules rouges) • Leucopénie et neutropénie (baisse des globules blancs dont neutrophiles) • Maux de tête • Fatigue • Chez les nouveaux-nés risque de cytopathies mitochondriales si la mère a reçu AZT+3TC.	Stavudine, ribavirine.	- Suivi sanguin pour surveiller l'apparition éventuelle d'anémie ou de neutropénie.
<b>REYATAZ®</b> (ATZ/atazanavir) 2 gélules, 1 fois/jour BMS - AMM du 02/03/04	INHIBITEUR DE LA PROTÉASE	• Troubles digestifs • En début de traitement, peut entraîner une jaunisse (par l'augmentation de la bilirubine sanguine) • Troubles de la vision.	Nombreuses interactions avec d'autres médicaments éliminés par le foie.	- À prendre au cours du repas. - Prévenir son médecin en cas de jaunisse. - Associé à une gélule de ritonavir.
<b>SUSTIVA®</b> (EFV/éfavirenz) 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, terféladine, triazolam, éthynil-oestradiol, ritonavir, névirapine.	- À prendre au coucher. - En cas de troubles psychiques, en parler à son médecin. - Surveillance de la fonction hépatique. - Contre indiqué durant la grossesse.
<b>TELZIR®</b> (APV/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.
<b>TRIZIVIR®</b> (RETROVIR®+EPIVIR®+ZIAGEN®) 1 comprimé, 2 fois/jour GSK - AMM du 28/12/00	INHIBITEUR NUCLÉOSIDIQUE DE LA TRANSCRIPTASE INVERSE	• Allergie grave: hypersensibilité à l'abacavir (voir Ziagen®) pouvant entraîner l'arrêt du traitement • Effets indésirables de zidovudine (voir Rétrovir®), de lamivudine (voir EpiVir®) et d'abacavir (voir Ziagen®).	Stavudine, alcool, emtricitabine, ribavirine, zalcitabine, ne pas débiter le traitement en même temps que névirapine (voir Ziagen®).	- Voir Ziagen®. - La lamivudine agit aussi contre le VHB, en tenir compte en cas de co-infection, aussi bien à l'initiation qu'à l'arrêt du traitement.
<b>TRUVADA®</b> (EMTRIVA® + VIREAD®) 1 comprimé/jour Gilead - AMM du 21/02/05	NUCLÉOSIDE ET NUCLÉOTIDE	• Troubles digestifs (vomissements, nausées, diarrhées, flatulences) • Fatigue • Diminution du phosphate sanguin • Maux de tête, vertiges • Insuffisance rénale • Risque d'acidose lactique • Possibilité d'éruption cutanée • Coloration de la paume des mains.	didanosine, antibiotiques de la famille des aminosides, foscarnet sodique, amphotéricine B, vancomycine, iséthionate de pentamidine, ganciclovir.	- À prendre au moment du repas. - Surveillance de la fonction rénale recommandée. - Le tenofovir et l'emtricitabine agissent aussi contre le VHB, en tenir compte en cas de co-infection, aussi bien à l'initiation qu'à l'arrêt du traitement.
<b>VIDEX®</b> (ddI/didanosine) 1 gélule/jour BMS - AMM du 05/05/92	INHIBITEUR NUCLÉOSIDIQUE DE LA TRANSCRIPTASE INVERSE	• Troubles digestifs • Troubles hépatiques et risques de pancréatite aiguë en association avec Zérit® (arrêt immédiat) • Neuropathies périphériques (fourmillements et diminution de la sensibilité au niveau des pieds et des mains).	Ganciclovir, stavudine, 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.
<del><b>VRACEPT®</b> (NFV/hélinavir) 3 comprimés, 3 fois/jour Roche - AMM retirée le : 21/06/07</del>		<b>Attention, ce médicament a connu des problèmes d'impureté chimique sur des lots produits en 2007. Il ne sera à nouveau disponible que début 2008.</b>		
<b>VIRAMUNE®</b> (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 coinfection.
<b>VIREAD®</b> (TDF/tenofovir) 1 comprimé/jour Gilead - AMM du 05/02/02	INHIBITEUR NUCLÉOTIDIQUE DE LA TRANSCRIPTASE INVERSE	• Troubles digestifs (vomissements, nausées, diarrhées, flatulences) • Diminution du phosphate sanguin • Insuffisance rénale.	zalcitabine, didanosine, antibiotiques de la famille des aminosides, foscarnet sodique, amphotéricine B, vancomycine, iséthionate de pentamidine, ganciclovir.	- À prendre au moment du repas. - Surveillance de la fonction rénale recommandée. - Le tenofovir agit aussi contre le VHB, en tenir compte en cas de co-infection.
<b>ZERIT®</b> (d4T/stavudine) 1 gélule, 2 fois/jour BMS - AMM du 08/05/96	INHIBITEUR NUCLÉOSIDIQUE DE LA TRANSCRIPTASE INVERSE	• Toxicité hépatique et pancréatique • Neuropathies périphériques • Troubles métaboliques: diabète, lipodystrophie, etc.	Didanosine, zidovudine, zalcitabine, doxorubicine.	- Vigilance sur l'apparition de neuropathies périphériques. - Risque de pancréatite, surtout en cas de consommation d'alcool. - Risque majoré de lipodystrophie.
<b>ZIAGEN®</b> (ABC/abacavir) 1 comprimé, 2 fois/jour GSK - AMM du 08/07/99	INHIBITEUR NUCLÉOSIDIQUE DE LA TRANSCRIPTASE INVERSE	• Fatigue • Troubles digestifs • Risque d'allergie grave surtout les 1 <sup>ers</sup> mois ; toux, symptômes: rougeurs cutanées, nausées, démangeaisons, fièvre, vomissements, diarrhées, fatigue, courbatures, malaise général, maux de gorge, essoufflement • Risque d'acidose lactique devant être traité d'urgence (lire Combivir®).	Alcool (éthanol), ne pas débiter le traitement en même temps que névirapine.	- Non recommandé chez la femme enceinte, et si insuffisance hépatique. - En cas d'hypersensibilité : contacter le médecin ou les urgences avec l'avertissement fourni dans la boîte. - En cas d'arrêt du traitement, pour hypersensibilité, ne jamais reprendre l'abacavir ; risque mortel.

\* 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.**