

INTRO

Comment la Sécu favorise l'échappement



Photo: Alain Llobregat

Un grand essai a comparé la posologie standard de 9 comprimés de nelfinavir (Viracept) en trois fois 3 toutes les 8 heures, à une posologie de 10 comprimés en deux fois 5 toutes les 12 heures. L'évolution des CD4 et de la charge virale n'est pas significativement différente entre les deux groupes. La FDA américaine a validé cette nouvelle posologie en novembre dernier.

Un mois de 30 jours représente 270 comprimés avec l'ancienne posologie contre 300 avec la nouvelle. La différence est de 30. Comme le précise le rapport d'experts de 1999, la posologie en deux fois par jour se généralise. Mais aujourd'hui, des centres de sécurité sociale refusent la prise en charge des 30 comprimés supplémentaires en se retranchant derrière l'absence d'Autorisation de Mise sur le Marché française des deux prises quotidiennes. C'est particulièrement fâcheux : chacun est convaincu de la nécessité de ne pas dépasser deux prises par jour pour une bonne adhésion au traitement qui réduit le risque de résistance... Pire encore : conscients de la meilleure observance à deux fois par jour, certains prescrivent deux prises quotidiennes à raison d'une de 4 comprimés et d'une de 5. Or, 12 heures après une prise de 5 comprimés de nelfinavir, la concentration du médicament dans le sang est déjà inférieure en moyenne à celle obtenue 8 heures après une prise de 3 comprimés. Elle risque d'être encore plus faible 12 heures après une prise de 4 comprimés seulement, prise qui en plus se renouvelle toutes les 24 heures. Le risque de concentrations insuffisantes pour inhiber le virus avec à la clef la sélection de résistance doit être réel.

Nous attendons que l'AFFSAPS (ex-Agence du Médicament) régularise au plus vite la situation. Il a été dit et répété que la cause principale des échappements résistants dans une mauvaise observance des patients. Que les structures officielles favorisent donc l'observance et pas le contraire...

Serge Le Coz

THERAPEUTIQUE

traiter en première intention

Le tout premier traitement antirétroviral, appelé traitement de première intention ou traitement de première ligne (first line therapy), est proposé en fonction de critères clairement définis par les groupes d'experts. Les deux questions essentielles qui se posent sont les suivantes : quand traiter et comment traiter ? C'est un moment particulièrement fort dans la vie du séropositif et il est important de bien l'accepter dans un premier temps puis de bien commencer. A cet égard la qualité de la relation médecin/patient est fondamentale.

Comment traiter ?

C'est la nouveauté du rapport d'experts 99 : une validation officielle de la possibilité de commencer par une trithérapie avec un inhibiteur de protéase ou un non-nucléoside. Les bithérapies ne sont pas recommandées. Les experts distinguent un choix préférentiel, une alternative d'expérience limitée et des associations non recom-

THERAPEUTIQUE

Traiter en première intention 2

QUALITE DE VIE

Triglycérides, bon et mauvais cholestérol, suivez le guide... 5

QUALITE DE VIE

Les acides gras poly-insaturés : de bonnes graisses 6

PORTRAIT

Donald de Gagné, 8 un séro très positif !

DEBAT

Indemniser les participants des essais à risques ? 9

QUALITE DE VIE

Interactions, attention, danger ! 11

NOUS CONTACTER

 01 4367 6600 et sur notre site web <http://services.worldnet.fr/actreat>

 InfoTraitements
190, bd de Charonne
75020 Paris

TEL °43676600 FAX °43673700

 E.MAIL actreat@worldnet.fr

Directeur de la publication

Xavier Rey-Coquais

Rédacteur en chef

Bruno Jaeger

Coordinateur scientifique

Serge Le Coz

Comité de rédaction

ActionsTraitements : Yves

Béhar, Jean-Marc

Bithoun, Gonzalo Brauchy,

Caroline Corvez, Florence Depierre,

Jean-Louis Fraysse, Pierre-Jean

Lamy, Bruno Le Ba, Frank

Rodenbourg, Lotfi Setoufi

Direction artistique

Silvère Beltrando

appel à solidarité

Débarassez-vous de vos médicaments désormais inutiles, et faites un geste pour les pays du Sud ! Faites-nous parvenir les médicaments que vous n'utilisez plus et qui présentent un intérêt dans l'infection à VIH : antibiotiques, antifongiques et antiviraux classiques pour soigner les infections opportunistes ou prévenir leurs rechutes et bien sûr antirétroviraux.

Qu'il s'agisse de nous-mêmes ou de personnes de notre connaissance, nous avons souvent des médicaments rangés dans une armoire et que nous n'utilisons plus. Ces médicaments qui dorment seront d'une grande utilité dans les pays où leur accès est excessivement restreint et où nous avons des contacts. Vous pouvez nous donner ces médicaments qui seront très utiles à Donald de Gagné.

Celui-ci a développé des contacts directs avec des personnes atteintes impliquées dans des structures de prise en charge en Afrique et en Asie et participe à des projets : il leur expédie des médicaments ou leur amène lors des missions qu'il est amené à effectuer. Vos dons de médicaments ont déjà permis à Donald d'apporter directement aux personnes touchées actives dans les centres de traitement et de prise en charge une aide dont elles ont immédiatement bénéficié.

Ces quelques boîtes peuvent paraître dérisoires face à l'énormité des besoins des pays du Sud. Mais il faut bien savoir, d'une part, que le réseau développé rassemble des destinataires eux-mêmes atteints et impliqués dans la prise en charge dans leurs pays respectifs, d'autre part, que la qualité et le sérieux de ces contacts nous assurent que ces médicaments vont directement aux personnes qui en ont le plus besoin. Notre action rejoint une dynamique développée par d'autres structures en France et de par le monde.

THERAPEUTIQUE

► ce qu'il est bon de savoir avant d'aborder la mise sous traitement antirétroviral

traiter en première intention

Tableau1. Quand traiter ?

A MOINS DE 350 CD4/MM³

Instauration du traitement recommandée.

ENTRE 350 ET 500 CD4/MM³

Instauration du traitement le plus souvent indiquée :

- si les CD4 sont stables,
- si la charge virale est stabilisée à moins de 10 000 copies.

Possibilité de différer le traitement sous réserve de surveillance trimestrielle.

A PLUS DE 500 CD4/MM³

Différer l'instauration du traitement sous réserve de surveillance trimestrielle :

- si la charge virale est stable et inférieure à 30 000 - 50 000 copies.

Instauration du traitement recommandée :

- si la charge virale est supérieure à 30 000 - 50 000 copies.

Les recommandations françaises¹ sont très proches de celles des experts américains.

Tableau2. Comment traiter ?

CHOIX PRÉFÉRENTIEL

- Combinaison de deux analogues nucléosidiques + une antiprotéase.
- Combinaison de deux analogues nucléosidiques + un non-nucléosidique.

COMBINAISONS NUCLEOSIDIQUES ANTIPROTÉASES NON-NUCLEOSIDIQUES

[AZT+ ddI]	Indinavir	Efavirenz
[AZT+ 3TC]	Ritonavir	Nevirapine
[d4T+ ddI]	Nelfinavir	
[d4T+ 3TC]		

L'ALTERNATIVE, UNE EXPERIENCE LIMITEE

- Deux analogues nucléosidiques + saquinavir SGC (Fortovase).
- Deux analogues nucléosidiques + ritonavir (Norvir) + saquinavir HGC (Invirase).
- AZT + 3TC + abacavir.

combinaisons nucléosidiques [AZT+ ddI] [AZT+ 3TC] [d4T+ ddI] [d4T+ 3TC].

NON RECOMMANDE

- Bithérapie d'analogues nucléosidiques.

mandées (Tableau 2). La quadrithérapie qui associe le Norvir au Crixivan est de plus en plus utilisée mais les experts considèrent qu'ils manquent de données solides pour la recommander (Tableau 3).

Quelques remarques sur AZT + 3TC + abacavir

Puissance antirétrovirale. Cette combinaison de trois analogues nucléosidiques a fait ses preuves dans un essai où elle se montre aussi efficace qu'une trithérapie avec antiprotéase,

que ce soit en examinant le nombre de patients qui maintiennent leur charge virale à moins de 200 copies ou ceux qui la maintiennent à moins de 50 copies. Toutefois, cela n'est vrai que lorsque la charge virale ne dépassait pas 100 000 copies à l'initiation du traitement.

Avantages. Cette trithérapie représente un gros progrès en ce qui concerne la "convivialité" des traitements. Elle est actuellement prescrite en associant deux médicaments : Combivir, soit AZT-3TC, plus Zidovudine, soit abacavir. Ces deux médica-

ments se prennent matin et soir sans aucune contrainte alimentaire. Mieux encore, on attend pour les mois à venir l'accès au Trizivir qui proposera les trois molécules dans la même gélule à raison d'une gélule matin et soir et toujours sans contraintes alimentaires !

Il n'est malheureusement pas rare aujourd'hui, spécialement dans les grandes villes, de découvrir un sida à l'occasion du diagnostic d'une tuberculose pulmonaire. Pour ces personnes atteintes, l'urgence c'est de traiter cette tuberculose. La quadrithérapie d'antituberculeux utilisés pose des problèmes majeurs d'interactions médicamenteuses avec les non-nucléosidiques et plus encore avec les antiprotéases. Avec AZT + 3TC + abacavir, il devient possible d'initier le traitement antirétroviral en même temps que la quadrithérapie d'antibiotiques antituberculeux puisqu'il n'y a pas d'interaction.

Question en suspens. Cette trithérapie pourrait passer en choix préférentiel dans le prochain rapport d'experts mais avec une mise en garde. En effet, son activité est inférieure à celle d'une trithérapie avec antiprotéase lorsque la charge virale est supérieure à 100 000 copies.

Une question aujourd'hui sans réponse est de savoir quels sont les risques toxiques à moyen et long terme associés à une trithérapie d'analogues nucléosidiques. On peut légitimement s'interroger sur les risques de toxicité mitochondriale, même si les études de laboratoire ne révèlent pas de forte toxicité pour les mitochondries avec abacavir et 3TC. Avec l'AZT, on est toujours sous la menace d'une toxicité mitochondriale musculaire. D'après les travaux de Patrick Chariot de l'hôpital Henri Mondor à Créteil, une supplémentation en sélénium (marque Granion, une am-

1 Les recommandations du groupe d'experts français sont consignées dans un livre édité aux éditions Flammarion : *Prise en charge thérapeutique des personnes infectées par le VIH - Rapport 1999*, sous la direction du Professeur

J.F. Delfraissy. Recommandations du groupe d'experts. Le rapport peut également être consulté en ligne à l'adresse suivante : http://www.sante.gouv.fr/htm/dossiers/sidahop/index_delfra.htm

poule par jour) protège la fibre musculaire. En revanche, on ne connaît pas de méthode préventive pour se protéger de l'effet secondaire le plus fréquent (qui n'est pas mitochondrial) de l'AZT : la toxicité hématologique (baisse plus ou moins importante des globules blancs ou des globules rouges).

La trithérapie d4T + ddi + 3TC

Les résultats obtenus dans l'essai Atlantic montrent à première vue une équivalence d'efficacité des associations d4T + ddi + 3TC, d4T + ddi + indinavir ou d4T + ddi + névirapine donc une équivalence entre la triple combinaison d'analogues nucléosidiques et les combinaisons incluant un inhibiteur de protéase (indinavir, Crixivan) ou un non-nucléosidique (névirapine, Viramune).

Ces résultats sont obtenus pour les patients dont la charge virale passe à moins de 200 copies. En revanche, si l'on retient le critère de moins de 50 copies, d4T + ddi + 3TC est significativement moins efficace.

Pour cette raison, il est probable que cette association ne sera pas retenue comme traitement de première intention recommandé. Toutefois, elle pourrait représenter un traitement alternatif intéressant pour les personnes dont le foie tolère mal les antiprotéases ou les non-nucléosidiques par exemple, et pour lesquelles on préférerait garder l'abacavir comme solution de rechange.

En ce qui concerne les toxicités mitochondriales cette fois, cette trithérapie risque de se montrer beaucoup plus désagréable que la précédente : toxicité neurologique cumulée de la d4T et de la ddi et risque de lipoatrophie à moyen à long terme avec la d4T. En fait on n'est pas encore sûr de la responsabilité de cette molécule mais le faisceau de données qui incrimine la d4T se resserre de congrès en congrès. Selon certains chercheurs, la prise de carnitine (Levocarnil) pourrait protéger les mitochondries.

Compléments aux antirétroviraux : IL-2 et hydroxyurée

Ces médicaments complémentaires ne sont utilisés en première intention que dans le cadre d'essais thérapeutiques. D'une part, l'interleukine-2 ou IL-2 (Macrolin) permet d'accroître le nombre de CD4 et peut-être d'améliorer la récupération immunitaire. D'autre part, l'hydroxyurée (Hydrea) est très intéressante pour sa forte potentialisation de l'activité antirétrovirale de la d4T et de la ddi.

Ces médicaments ont des inconvénients : injections sous-cutanées avec risque de syndrome pseudo-grippal

quant à la précocité du traitement. Divers arguments opposent les partisans du "précoce" et du "plus tard". Le tableau 4 s'inspire de celui que l'on trouve dans le rapport d'experts à la page 52.

Le point sur la qualité de vie est à comprendre surtout dans le sens où les personnes traitées tôt sont en bon état de santé. Ce bon état est censé durer le plus longtemps possible dans la mesure où les personnes qui commencent un traitement aujourd'hui se voient proposer des thérapies efficaces avec plusieurs possibilités de relais. Normalement, et à condition que la gestion des échappements et des changements thérapeu-

Tableau 3. Résumé des principales options thérapeutiques pour le traitement de première intention (recommandées ou non par les experts en 1999)

QUADRITHÉRAPIES

- deux analogues nucléosidiques + ritonavir (Norvir) + saquinavir (Invirase)^A
- deux analogues nucléosidiques + ritonavir (Norvir) + indinavir (Crixivan)^{NR}

TRITHÉRAPIES

- deux analogues nucléosidiques + une antiprotéase^{CP} (choix A si l'antiprotéase est Fortovase)
- deux analogues nucléosidiques + un non-nucléosidique^{CP}

AUTRES TRITHÉRAPIES

- AZT (Retrovir) + 3TC (EpiVir) + abacavir (Ziagen)^A
- d4T (Zerit) + ddi (Videx) + 3TC (EpiVir)^{NR}

CP choix préférentiel A choix alternatif NR non recommandé

"L'entrée en traitement est définitive, au moins tant que la recherche sur les interruptions de traitement et les vaccinations thérapeutiques n'aura pas plus avancé"

pour l'IL-2, toxicité hématologique pouvant faire chuter les globules blancs pour l'hydroxyurée. Ils ne sont donc pas recommandés en première intention mais sont précieux, particulièrement l'hydroxyurée, lorsqu'il faut débiter le traitement avec une charge virale très élevée.

Le débat sur la précocité de la mise sous traitement

Les recommandations actuelles sont en retrait par rapport à l'édition précédente qui était plus volontariste

tiques soit bien menée, cela fait des années de tranquillité. De plus, les multithérapies proposées aujourd'hui sont un peu moins contraignantes en ce qui concerne les antiprotéases et plus encore avec les non-nucléosidiques (voir *InfoTraitements* 77 p. 4). En fait, tous cela reste très théorique. Pour nous à Actions Traitements, ce qui fait la différence, finalement, c'est l'émergence des toxicités à long terme : anomalies métaboliques, diabètes, lipodystrophies, lipoatrophies, toxicités mitochondriales etc... J'oubliais le petit dernier : les problèmes d'ostéoporose et d'ostéonécrose !

amit

Les après-midis Info Traitements : rejoignez-nous chaque premier samedi du mois entre 15h et 17h.

Nous invitons dans nos locaux un intervenant qui propose un débat autour d'un thème lié à l'infection par le VIH. La prochaine Amit aura lieu le 1^{er} avril (amenez vos poissons). Questions diverses et thèmes suscités par les participants. Pour plus d'informations, merci d'appeler le 0143676600.



abonnement

Abonnement annuel à InfoTraitements (11 n^{os})

Abonnement : 200 F.
Demandeurs d'emploi, retraités et étudiants : 110 F.
Etranger : 240 F.

3
Veuillez compléter et détacher ce bulletin, et le renvoyer accompagné de votre règlement à l'ordre d'InfoTraitements (service abonnements) 190 bd de Charonne 75020 PARIS

▲ NOM

▲ PRÉNOM

▲ ADRESSE

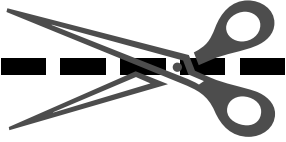
▲ CODE POSTAL

▲ VILLE

▲ TÉLÉPHONE

▲ DATE

▲ SIGNATURE



cotisation

□ **Adhésion annuelle : 150 F.** Elle vous permet de participer à la vie de l'association, aux séminaires qu'elle organise régulièrement, vous donne accès aux services exclusifs comme la consultation par e-mail d'une revue de la presse spécialisée internationale, et vous donne le droit de voter à son assemblée générale annuelle.

4 Veuillez compléter et détacher ce bulletin, et le renvoyer accompagné de votre règlement à l'ordre d'Actions Traitements
190 bd de Charonne
75020 PARIS

▲ NOM

▲ PRÉNOM

▲ ADRESSE

▲ CODE POSTAL

▲ VILLE

▲ TÉLÉPHONE

▲ DATE

▲ SIGNATURE

Tableau 4. Avantages et inconvénients de la mise sous traitement précoce

SUR LA RÉSISTANCE DU VIH

- Suppression maximale de la réplication du VIH.
- Bénéfice attendu :** faible risque de sélection de virus résistants aux antirétroviraux.
- **Mais :** Risque de sélection précoce de résistance aux antirétroviraux.
- Conséquences d'une sélection de résistance : limitations des options thérapeutiques ultérieures.

SUR LE STATUT IMMUNITAIRE

- Prévention du déficit immunitaire.
- Bénéfice attendu :** préservation et restauration immunitaire.
- **Mais :** Incertitude sur la durée de l'efficacité des traitements actuels.
- Or, préservation et restauration immunitaire sont liées au maintien d'une charge virale la plus basse possible, donc à l'efficacité des traitements.

SUR LA QUALITÉ DE VIE

- Augmentation de la durée de vie et de la qualité de vie des patients.
- **Mais :** Dégradation possible de la qualité de vie en raison des contraintes et des effets secondaires des traitements.

SUR LA TOLÉRANCE AUX TRAITEMENTS

- Meilleure tolérance aux traitements entrepris chez des patients en bon état général.
- **Mais :** Méconnaissance sur les effets indésirables à long terme des antirétroviraux, qu'il s'agisse d'analogues nucléosidiques, de non-nucléosidiques ou d'antiprotéases.

SUR LE RISQUE DE TRANSMISSION DU VIH

- Diminution possible du risque de transmission du VIH.
- **Mais :** Risque de transmission de souches résistantes de VIH.

De plus la mise sous traitement est normalement définitive, au moins tant que la recherche sur les interruptions de traitement et les vaccinations thérapeutiques n'aura pas avancé. Il nous semble préférable aujourd'hui de différer autant que possible le traitement tant qu'il n'y a pas de réel danger, avec des bilans réguliers, bien entendu, plutôt que d'abi-

La relation médecin-patient

Elle est capitale et le démarrage d'un traitement de première intention est l'un des moments privilégiés et cruciaux de la relation qui s'instaure entre les deux partenaires. Certains points sont particulièrement importants : Au début de l'infection à VIH, la mise

"Il nous semble préférable aujourd'hui de différer le traitement tant qu'il n'y a pas de réel danger, plutôt que d'abîmer la qualité de vie d'une personne qui va bien"

mer la qualité de vie d'une personne qui va bien. Ceux qui connaissent Actions Traitements depuis plusieurs années noteront l'évolution de nos positions mais à l'époque, lipodystrophies, lipoatrophies et problèmes osseux n'étaient pas à l'ordre du jour.

sous traitement n'est jamais urgente (sauf primo-infection nettement symptomatique). Si le médecin sent que le patient n'est pas prêt, il y a intérêt à différer le traitement plutôt que de donner une bi-thérapie à quelqu'un qui refuse une trithérapie. De même, il est préférable de repousser l'instauration du traitement et de poursuivre le dialogue avec le patient plutôt que de lui impo-

ser une trithérapie qu'il suivra mal au risque de développer des résistances et de réduire son capital thérapeutique pour l'avenir.

Il faut effectuer avec la personne atteinte un travail préparatoire d'information et de choix concerté. Ce travail vise à faire comprendre l'intérêt du traitement de façon à le faire mieux accepter dans l'optique d'une adhésion optimale au traitement. Un accompagnement et une écoute réguliers devront ensuite être mis en place pour favoriser l'observance. Chez la femme, un éventuel désir de grossesse doit être entendu afin d'anticiper les particularités de la mise sous traitement et du suivi dans ce contexte.

A noter que ces remarques restent valables pour toutes les années qui vont suivre le traitement initial, notamment lorsqu'il faut en changer pour cause d'échec ou d'intolérance. A noter aussi que la relation idéale évoquée ci-dessus n'est pas toujours au rendez-vous. Les associations qui gèrent des permanences téléphoniques, comme Actions Traitements, en savent quelque chose quand il faut gérer le désarroi d'appelants dont la mise sous traitement ne s'est pas bien passée.

Serge Le Coz