

[intro] retour de Chicago

La conférence de Chicago, qui s'est tenue du 1er au 5 février, n'a pas été celle des grands effets d'annonce. En cela, on pourrait se dire déçu et pourtant, c'était somme toute assez prévisible. Si les connaissances sur le VIH sont de plus en plus grandes, la recherche piétine aussi face à un virus et une épidémie plus complexes que prévu. L'exemple le plus parlant des limites de la recherche reste le vaccin, toujours promis et toujours repoussé. A la conférence un chercheur a affirmé sans rire que nous aurions peut être un bon candidat vaccin, dans dix ans.

Cette conférence fut donc plutôt l'occasion de confirmer ou d'affiner ce que l'on savait déjà, tout en constatant un peu amèrement que de nombreuses zones d'ombre subsistent.

Ainsi, des progrès dans la compréhension de la pathogénèse du VIH ont été faits pourtant on ne sait toujours pas avec précision quel est le meilleur moment pour traiter.

De nombreux exposés ont porté sur l'importance du suivi lié à la charge virale. En revanche des questions demeurent sur la place à accorder aux tests de résistances. Des dizaines de posters ont confirmé les bons résultats des combinaisons avec antiprotéase, mais certains ont souligné leurs effets à long terme, notamment sur le métabolisme.

Et pour tous ceux qui échappent aux traitements disponibles, le besoin de nouvelles molécules est urgent.

Pourtant aucune de celles qui ont été présentées ne sera disponible avant plusieurs mois.

Bien sûr de nouvelles pistes et de nouvelles cibles sont développées, comme par exemple l'immunothérapie. Mais sa place reste encore à définir dans le traitement.

Enfin, plus les connaissances s'affinent, plus le traitement et son suivi deviennent coûteux et donc hors de portée des 90% des séropositifs vivant dans les pays du Sud. A cet égard, le fait qu'ONUSIDA n'ait pas été représenté lors de la plénière, alors que c'était le cas à Washington l'an dernier, est un signe. Aux malades du Nord, un espoir mesuré, aux malades du Sud, l'attente et la mort.

Dernière minute : un essai dont le promoteur est le laboratoire Bristol Myers Squibb vient d'être lancé. Il vise à comparer l'efficacité de la ddl prise en une fois ou en deux fois par jour. Contrairement à ce qui se fait habituellement, les associations n'ont pas pu discuter du protocole de cet essai, qui en l'état ne nous satisfait pas. Nous vous déconseillons donc d'y participer.

[la grille]

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

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

CRITÈRES	BVI22	PENTA V	QUEST	TRIANON	SILHOUETTE
NAÏFS	NON	OUI	OUI	NON	OUI
PRÉ-TRAITÉS	SANS SAQUINAVIR NI EFVIRENZ	NON	NON	SANS ANTIPROTEASE NI INNTI	SANS ANTIPROTEASE
CHARGE VIRALE	> 10 000	INDIFFÉRENT	PRIMO-INFECTION	> 5 000	INDIFFÉRENT
NOMBRE DE CD4	INDIFFÉRENT	INDIFFÉRENT	INDIFFÉRENT	> 100	INDIFFÉRENT
INFECTIONS OPPORTUNISTES	NON	NON	NON	NON	NON
BÉNÉFICE DIRECT	OUI	OUI	OUI	OUI	OUI

2 REPÈRES

ESSAIS D'ANTIRÉTROVIRAUX
CONTRE LE VIH

3 BVI 22

4 PENTA V

5 QUEST

6 TRIANON

ETUDE

7 SILHOUETTE

8 ESSAIS ARRÊTÉS

ESSAIS DÉJÀ COMMENTÉS
ET TOUJOURS...

10 ZOOM

12 SAUVETAGE

14 SPÉCIAL

CHICAGO

23 QUESTIONNAIRE

ZOOM

24 ÉTHIQUE

26 GLOSSAIRE

28 NOUS

CONTACTER

repères

► essais, les lieux

Nous avons indiqué pour chaque essai les coordonnées de l'investigateur principal. La liste des différents centres qui recrutent à Paris comme en province peut vous être communiquée par téléphone au

01 49 29 04 04,
les lundis et vendredis de 15h00 à 19h00.

► réfléchir

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

► adhérence

Il est important que vous demandiez à votre médecin quels sont les effets secondaires que vous risquez de ressentir et les contraintes de prise des traitements proposés dans un essai. En effet - et c'est particulière-

ment important avec les antiprotéases - il est indispensable de suivre son traitement en respectant rigoureusement les doses et les horaires de prise pour éviter au maximum les risques de résistances, voire d'échec, qui surviennent lorsque ces conditions ne sont pas remplies. De même, ne réduisez pas les doses et n'arrêtez pas votre traitement, ne serait-ce que pour une seule journée, sans en parler d'abord avec votre médecin.

► bilans

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

► résultats complets

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

appellations

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

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

Protocoles
est un bulletin édité
par Act Up-Paris.

Directeur de la publication
Philippe Mangeot

Rédacteur en chef
Christophe Martet

Design
Bleu Cobalt

Maquette
Sylvère Beltrando
Didier Billon

Ont participé à ce numéro
Jean Cazentre
Marie de Cenival
Hugues Fischer
Bruno Jaeger
Gaëlle Krikorian
Didier Lestrade
Maryvonne Molina
Samuel Somen

Imprimerie
Autographe/Paris

BVI 22

[Hôpital Broussais]

Etude de l'efficacité et de la tolérance de l'association saquinavir-ritonavir en combinaison avec efavirenz

► à qui s'adresse cet essai?

Cet essai s'adresse à des séropositifs de plus de 18 ans **en échec à une thérapie comprenant de l'indinavir ou du ritonavir.**

► quel est le traitement proposé?

Une pentathérapie : saquinavir 1000 mg 2x/j, ritonavir 100 mg 2x/j, efavirenz 600 mg une fois par jour et deux inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse à choisir.

► commentaire

Le protocole de cet essai propose une alternative aux patients en échappement à un inhibiteur de protéase. L'essai permettra de savoir si l'association d'antirétroviraux prévue est suffisante pour contenir la charge virale ou s'il faut passer à la vitesse supérieure avec encore plus de molécules.

Avoir choisi comme critère de charge virale minimum 10000 copies/ml est regrettable car de nombreux patients en échappement qui veulent changer de traitement ne satisfont pas à ce critère, et plus le changement est rapide, plus l'efficacité du traitement de relais est assurée.

Les moyens mis en oeuvre dans cet essai permettent d'améliorer la pratique médicale. Les interactions de l'efavirenz avec les deux inhibiteurs de protéase sont inconnues. Pour cela, les tests de concentration plasmatique utilisés permettent d'augmenter l'activité du saquinavir et du ritonavir. Afin de diminuer la probabilité d'échappement les doses seront augmentées si elles s'avèrent insuffisantes ou diminuées pour réduire les contraintes des patients qui absorbent bien le produit. Les génorésistances seront recherchées afin de déterminer les corrélations entre les mutations du VIH et sa résistance au traitement. Un antivirogramme sera réalisé à la sortie de l'essai afin de faciliter le choix thérapeutique. En revanche, celui réalisé au début de l'essai ne sera pas utilisé dans cette optique ce qui n'est pas éthique puisqu'il aurait pu servir au choix des inhibiteurs nucléosidiques.

► quel est l'objectif de cet essai?

L'objectif principal est d'évaluer l'**efficacité virologique** de l'association antirétrovirale proposée. Les objectifs secondaires sont d'évaluer l'efficacité immunologique de cette association, sa tolérance, et l'apparition des résistances.

► quels sont les critères pour y entrer ?

- être majeur
- avoir été traité antérieurement par un inhibiteur de la protéase mais pas par saquinavir.
- être naïf d'efavirenz
- avoir une contraception mécanique pour les femmes en âge de procréer.

► comment va se dérouler l'essai?

L'essai durera six mois. Il requiert six visites médicales: une visite de pré-inclusion pour vérifier les critères d'entrée, une visite le premier jour du traitement, une visite après un mois de traitement où seront effectués des prélèvements supplémentaires, puis une visite à 2, 4 et 6 mois.

► quand aurez-vous connaissance de vos résultats?

Les résultats de la charge virale et du nombre de CD4 vous seront communiqués au fur et à mesure que les prélèvements sanguins auront été analysés. En ce qui concerne les résultats de l'essai, l'investigateur compte avoir des résultats intermédiaires en juin.

qui contacter?

► **investigateur principal**
Dr Christophe Picketty
Hôpital Broussais, 75014 Paris

01 43 95 91 45

01 49 29 04 04

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

penta V

[ANRS 084]

Essai randomisé de phase II, comparant la tolérance, la toxicité et l'efficacité de trois combinaisons de deux inhibiteurs analogues nucléosidiques de la transcriptase inverse et du 1592, associés ou non à une antiprotéase, le nelfinavir (Viracept®).

► à qui s'adresse cet essai ?

A des enfants de 3 mois à 16 ans infectés par le VIH soit à la naissance, soit par du sang ou des produits sanguins et qui n'ont jamais reçu de traitement antirétroviral. **Ces enfants seront à un stade peu symptomatique ou en phase avancée.** Les parents, les tuteurs ou les enfants eux-mêmes, si cela est possible, seront prêts et capables de donner un consentement, de respecter les contraintes du protocole et d'assurer la prise régulière des médicaments.

► commentaire

120 enfants sont prévus pour l'Europe dont une quinzaine pour la France. **Act Up-Paris et Sol En Si ont demandé que ce protocole soit proposé à des investigateurs de Guyane et des Antilles françaises où les cas pédiatriques sont nombreux.** La toxicité et la tolérance du 3TC ont été étudiées dans PENTA IV. Ce produit semble bien accepté par les enfants, son association avec l'AZT est présentée comme une bonne option. Le 1592 est un nouvel antirétroviral de Glaxo-Wellcome. Pour lui il faut craindre l'apparition rapide des résistances et vérifier son efficacité chez les jeunes enfants. Si le 1592 se révélait peu actif pour ceux-ci, le traitement se trouverait être une simple monothérapie ou une bithérapie. Après l'échec d'un premier traitement, que pourra-t-on proposer à ces enfants, étant donné le nombre restreint des formes pédiatriques d'antirétroviraux actuellement disponibles ?

qui contacter ?

► **investigatrice principale**
Dr Marianne Debré,
Hôpital Necker-enfants malades,
75014 Paris

0144 49 48 23

0149 29 04 04

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

► quel est l'objectif de l'essai ?

- comparer la toxicité, la tolérance, l'activité de trois inhibiteurs de la transcriptase inverse (AZT, 3TC et 1592) chez des enfants recevant nelfinavir ou un placebo de nelfinavir.
- évaluer la tolérance et la toxicité du Nelfinavir. L'activité sera évaluée par la mesure de la charge virale.

► quels sont les critères pour y entrer ?

Enfants de 3 mois à 16 ans, n'ayant jamais été traités par des antirétroviraux, mais pour lesquels un traitement est maintenant indiqué, compte tenu de chaque cas particulier. Ils seront répartis en deux groupes:
 groupe A : enfants peu symptomatiques.
 groupe B : enfants plus évolués dans la maladie, soit à un stade sida, soit une maladie symptomatique, ou ayant une charge virale élevée (> à 50 000 copies) et des CD4 bas pour leur âge. **Ils recevront tous une antiprotéase.**

► quels sont les traitements proposés ?

Groupe A: Les enfants reçoivent par tirage au sort soit AZT+3TC+nelfinavir ou AZT+1592+Nelfinavir ou 1592+3TC+nelfinavir
 soit AZT+3TC+Placebo ou AZT+1592+Placebo ou 1592+3TC+Placebo.

Groupe B: AZT+3TC+nelfinavir ou AZT+1592+nelfinavir ou 1592+3TC+nelfinavir

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

Inclusions sur 12 mois.

Visites 15 jours et 1 mois après le début du traitement, puis tous les mois pendant 6 mois, puis tous les 2 mois jusqu'à 18 mois.

Ensuite le meilleur traitement sera choisi avec le médecin qui suit l'enfant.

► quand aurez-vous connaissance de vos résultats ?

A chaque visite, en même temps qu'un examen clinique, les charges virales seront communiquées au pédiatre, ainsi que les CD4 et le glucose sanguin. On connaît encore mal l'évolution de la charge virale chez les jeunes enfants infectés par transmission materno-foetale. Pour les CD4, il faut une interprétation en fonction de l'âge.

4
 penta V

quest

[GLAXO WELLCOME]

Évaluer la possibilité de supprimer durablement la charge virale chez les patients récemment infectés.

► à qui s'adresse cet essai ?

Cet essai s'adresse à des patients majeurs **en primo-infection symptomatique ou non** et naïfs de tout traitement antirétroviral.

► commentaire

Certains chercheurs se demandent aujourd'hui s'il est pertinent de traiter aussi tôt alors que la perspective d'obtenir une éradication du virus semble s'éloigner.

Néanmoins, **la possibilité de donner un coup de pouce à l'immunité juste après la contamination, durant les 2 années que dure cet essai, n'est pas négligeable.** En plus de maintenir la charge virale indétectable, il s'agirait de protéger le répertoire immunitaire avec un traitement puissant et procéder simultanément à des analyses très élaborées.

On ne rappellera jamais assez l'importance de la **bonne observance du traitement afin d'assurer son succès dans la durée.** Le candidat à Quest doit s'engager au préalable à faire preuve de la plus grande rigueur, chaque jour sans exceptions, durant 24 mois. La durée du suivi post-traitement nous paraît un peu courte.

Enfin, comme cela s'est déjà vu pour d'autres essais dans le cadre de la primo-infection, il se peut que vous n'ayez pas envie d'arrêter le traitement au bout de deux ans. **Il convient d'aborder tous ces points avec le médecin qui vous proposera cet essai.**

► quel est l'objectif de cet essai ?

Évaluer si une puissante association d'antirétroviraux débutée en primo-infection et maintenue deux ans peut, après arrêt du traitement, entraîner une suppression durable de la charge virale.

Déterminer l'effet d'un traitement précoce et puissant sur le système immunitaire.

Déterminer si la réponse au traitement est influencée par la structure génétique du virus et évaluer l'observance du traitement.

► quels sont les critères pour y entrer ?

Être âgé de plus de 18 ans et **être en cours de primo-infection symptomatique ou non.** Le caractère récent de l'infection doit être confirmé avec par exemple le résultat d'un test Western Blot qui doit avoir au plus 3 bandes positives. Pour les femmes, ne pas être enceinte pendant toute la durée de l'essai.

► quels sont les traitements proposés ?

Traitement d'attaque pendant 9 mois

(quadrithérapie) :

1592U89 (1 comprimé dosé à 300 mg 2 fois par jour) + 141 W 94 (8 comprimés dosés à 150 mg 2 fois par jour) + Combivir®, forme combinée d'AZT/3TC, 1 comprimé (AZT 300 mg/3TC 150 mg) 2 fois par jour.

Puis si votre charge virale plasmatique est inférieure à 50 copies/ml :

Traitement d'entretien, pendant 15 mois, randomisé en deux groupes : **groupe 1** (trithérapie) : 1592U89 + Combivir® (AZT/3TC), aux mêmes doses que précédemment.

groupe 2 (quadrithérapie) : 1592U89 + 141 W 94 + Combivir® (AZT/3TC), aux mêmes doses que précédemment.

1592 U 89 et Combivir® (AZT/3TC) appartiennent à la classe des analogues nucléosidiques et le 141 W 94 est une antiprotéase. **Ces quatre molécules appartiennent au même laboratoire pharmaceutique.**

► quelles analyses seront effectuées ?

Cet essai prévoit un suivi immunologique et virologique qui se situe au top de ce qui peut être proposé aujourd'hui. Les prélèvements suivants seront effectués à deux reprises, en fonction de la disponibilité du patient entre le 10^{ème} et le 11^{ème} mois la première fois et entre le 21^{ème} et le 24^{ème} mois la seconde fois : **le prélèvement de liquide céphalo-rachidien** se fait par ponction lombaire, **le prélèvement de cellules de la muqueuse intestinale** se fait dans le colon à l'aide d'un endoscope, **le prélèvement de tissu lymphoïde** se fait par prélèvement chirurgical d'un ganglion, **le prélèvement de sécrétions génitales** consiste chez l'homme à recueillir du sperme et chez la femme en un lavage vaginal.

La charge virale plasmatique, la charge virale cellulaire, la culture virale cellulaire ainsi que le dosage de plusieurs types de lymphocytes (CD3, CD4, CD8, CD16, CD28, CD38...) seront effectués régulièrement.

A l'inclusion, le profil phénotypique du virus et un test de résistance génotypique seront effectués. Les résistances génotypiques seront recherchées ensuite à quatre reprises durant l'essai.

La durée du suivi post-traitement est de six mois après l'arrêt de tous les traitements antirétroviraux.

qui contacter ?

► **investigateur principal**

Pr Bruno Hoen,
Hôpital St-Jacques, 25030 Besançon

03 81 21 85 33

01 49 29 04 04

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

trianon

[ANRS 081]

comparaison de l'activité antirétrovirale de névirapine + d4T + indinavir versus 3TC + d4T + indinavir.

► à qui s'adresse cet essai ?

Patients naïfs ou prétraités par AZT, ddl et/ou ddC.

► commentaire

Cet essai présente un **réel intérêt pour les patients déjà traités par une bithérapie classique** à base de deux nucléosides (AZT+ddl ou AZT+ddC). Pour cette catégorie de patients, il est effectivement intéressant, en cas de besoin de changement de traitement pour un régime plus énergique, d'utiliser des molécules nouvelles. Le d4T et l'indinavir sont ici choisis comme base, et l'essai pose la question de savoir quel serait le meilleur candidat à leur associer : **le 3TC**, qui présente une bonne tolérance et un profil de résistance intéressant ou **la névirapine**, qui peut présenter l'intérêt d'associer une molécule agissant sur un troisième type de cible du VIH et donc de l'attaquer de trois façons différentes. Cette molécule comme toutes celles de la famille des Inhibiteurs Non Nucléosidiques de la Transcriptase Inverse (INNTI) est susceptible en revanche d'autoriser **l'émergence rapide de résistances**. Ce risque est minimisé par la présence d'une antiprotéase dans le cadre d'une trithérapie. Nous manquons d'informations sur **l'efficacité à long terme de la névirapine** et cet essai doit permettre de nous renseigner à ce sujet. L'intérêt de cet essai serait renforcé si un troisième bras proposait une trithérapie sans antiprotéase (ex: d4T + 3TC + névirapine). Sur ce point, les investigateurs innovent de trop grandes difficultés d'organisation pour l'instant.

► quel est l'objectif de cet essai ?

Il vise à comparer les associations 3TC + d4T + indinavir et névirapine + d4T+indinavir sur l'évolution de la charge virale après 18 mois de traitement, ainsi que la tolérance des deux associations.

Les objectifs secondaires consistent à comparer les deux associations :

- sur l'évolution du nombre de CD4,
- la survenue d'événements cliniques,
- la compliance aux traitements dans les deux groupes,
- l'émergence de souches virales résistantes dans chaque groupe.

► quels sont les critères pour y entrer ?

Il faut avoir plus de 100 CD4/mm³, une charge virale $\geq 5\ 000$ copies/ml et pas de traitement antérieur par :

- inhibiteur de protéase,
- inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse,
- d4T et 3TC.

► quels sont les traitements proposés ?

Les participants à l'essai sont répartis en deux groupes :

groupe 1 3TC (150 mg / 2 fois par jour) + d4T (30 mg / 2 fois par jour, 40 mg par jour si le patient pèse plus de 60 kg)+indinavir (800 mg / 3 fois par jour).

groupe 2 névirapine (200 mg par jour pendant deux semaines puis 400 mg par jour) + d4T (30 mg / 2 fois par jour, 40 mg par jour si le patient pèse plus de 60 kg) + indinavir (1000 mg / 3 fois par jour).

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

Le traitement est prévu pour durer **12 mois**.

► quand aurez-vous connaissance de vos résultats ?

Les résultats pourront vous être communiqués au fur et à mesure de vos bilans.

qui contacter ?

► **investigatrice principale**
Dr Odile Launay,
Hôpital Bichat, 75018 Paris

01 40 25 70 02

01 49 29 04 04

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

antiprotéase et silhouette

Etude des modifications corporelles et métaboliques après mise sous traitement antirétroviral comprenant un inhibiteur de protéase.

► à qui s'adresse cet essai ?

A 15 hommes et 15 femmes de plus de 15 ans devant initier un traitement antirétroviral.

► commentaire

Enfin la science s'intéresse à notre silhouette !

Cette étude est sans bénéfice direct pour le patient, mais outre son intérêt scientifique, c'est l'occasion d'avoir un bilan nutritionnel (avec conseils diététiques si nécessaire) et hormono-lipidique. Sur le plan collectif, elle permettra peut-être d'expliquer pourquoi certains patients ne gagnent pas de poids ou ont des modifications de la silhouette sous antiprotéase qui les font ressembler à une patate sur deux allumettes !

A Chicago (voir notre cahier spécial dans ce numéro), de nombreuses études ont déjà montré que les modifications corporelles liées à la prise d'antiprotéase sont fréquentes. Cette étude viendra sans doute approfondir nos connaissances sur ce point.

► quel est l'objectif de cette étude ?

Les récents progrès dans le traitement de l'infection par le VIH ont modifié les données de la dénutrition, qui est une complication fréquente et de mauvais pronostic.

Environ 25% des malades sous trithérapie n'améliorent pas leur état nutritionnel. Ceux qui reprennent du poids gagnent le plus souvent de la masse grasse. Enfin des modifications caractéristiques de la silhouette ont été rapportées, avec trouble du métabolisme pouvant à terme faire courir des risques sur le plan cardio-vasculaire. L'objectif principal de cette étude est de caractériser les modifications de composition corporelle sous inhibiteur de protéase.

Secondairement, cette étude permettra de comparer les modifications corporelles selon le sexe, de déterminer si ces modifications sont en rapport avec le niveau de réponse à la trithérapie et de voir s'il existe un lien entre modification corporelle et anomalie du métabolisme des graisses.

► quels sont les critères pour y entrer ?

Il faut être naïf d'antiprotéase mais être sur le point de démarrer une combinaison antirétrovirale comprenant une antiprotéase.

N'avoir ni infection opportuniste en cours (à l'exception de taches de Kaposi en nombre inférieur à 10 et ne nécessitant pas de chimiothérapie), ni diabète.

Ne pas être un usager de drogue actif (les personnes utilisant des produits de substitution dans un centre depuis au moins trois mois peuvent être incluses).

N'avoir ni parasitose intestinale, ni diarrhée (avec plus de trois selles par jour).

Ne pas suivre de traitement susceptible de modifier la composition corporelle : thalidomide, corticoïdes, progestatifs (sauf pilule contraceptive), androgènes.

Ne pas être enceinte.

► quels seront les examens pratiqués ?

Avant la mise sous inhibiteur de protéase, **chaque volontaire aura un examen clinique, un examen de la composition corporelle (non invasifs), un bilan alimentaire** (interrogation par une diététicienne pour évaluer les apports nutritionnels quotidiens de la personne et éventuellement les manques à l'hôpital Cochin. Le bilan sanguin sera réalisé dans son propre hôpital par chaque volontaire. Tous ces examens seront pratiqués trois mois plus tard.

Pendant cette période, des examens complémentaires non invasifs pourront être pratiqués à l'hôpital Cochin le vendredi matin.

► quand aurez-vous connaissance de vos résultats ?

Le Dr Melchior, investigateur principal, ainsi que les docteurs Bayol et Tauléra donneront les résultats des mesures d'impédance en direct. Ces mesures permettent de connaître la répartition corporelle entre masse maigre (les muscles) et masse grasse. A l'issue de la deuxième visite, **un compte-rendu global sera remis au volontaire.**

*Personnes à contacter en vue d'une inclusion

Docteurs Géraldine Bayol et Olivier Tauléra

Centre Hospitalier Cochin, 75014 Paris

Tel : 01 43 29 78 15

qui contacter ?

► investigateur principal *

**Dr J.-C. Melchior,
Bichat-Claude Bernard, 75018 Paris**

01 40 25 85 17

01 49 29 04 04

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

8 essais arrêtés

En l'espace de deux mois, trois essais menés par l'Agence Nationale de Recherches sur le Sida (ANRS) ont été interrompus suite à leurs résultats préliminaires. Ces essais, qui posaient des questions intéressantes, ont été lancés au courant de l'année dernière, à un moment où la place des bithérapies dans le régime thérapeutique n'avait pas été rendue complètement obsolète par les recommandations du Groupe Dormont. Dans un sens, l'ANRS a su saisir au vol des opportunités de recherche à un moment où un certain flou persistait sur ce qu'il fallait proposer en première intention aux séropositifs naïfs de tout traitement. Aujourd'hui, grâce aux résultats de ces essais, et d'autres essais équivalents à travers le monde, on dispose enfin de réponses un peu fines qui permettront aux séropositifs et à leurs médecins de juger de l'intérêt de telle ou telle prescription.

► trilège

Le premier essai interrompu est Trilège (ANRS 072, voir protocoles n°1). Cet essai avait pour but d'examiner si, après une trithérapie (AZT+3TC+indinavir) ayant abaissé dans un délai de trois mois la charge virale à moins de 500 copies/ml de plasma, il était possible d'alléger le traitement sans perte d'efficacité sur le long terme. Les patients ayant au deuxième mois moins de 500 copies et qui demeuraient observants et tolérants se voyaient randomisés au troisième mois dans l'un des trois traitements de maintenance : soit la trithérapie initiale, soit le traitement par AZT+3TC soit le traitement par AZT+Indinavir.

Dans les numéros 2 et 3 de Protocoles, Act Up avait déjà souligné les défauts de cet essai. Nous écrivions :

- que la durée de trithérapie initiale de trois mois était trop court pour s'assurer d'une réelle efficacité en terme de diminution de la charge virale
- que le test de charge virale utilisé (500 copies/ml) n'était pas assez précis pour conduire les décisions d'allègement de traitement,
- que le bras " allégé " contenant AZT + indinavir ne représentait pas réellement un allègement pour le patient. Mais sur ces points les investigateurs n'avaient pas cru bon de modifier l'essai. 379 patients avaient été recrutés, mais il a été arrêté de manière

anticipée le 17 décembre dernier quand il est devenu évident qu'un nombre important d'échappements apparaissaient chez les personnes ayant reçu un traitement allégé. Il y a eu **6 échappements** (défini comme un retour à une charge virale supérieure à 500 copies) sur 92 personnes dans le bras de trithérapie AZT+3TC+Indinavir contre **22 échappements** sur 92 personnes dans le bras AZT+3TC et **16 échappements** sur 93 personnes dans le bras AZT+Indinavir. Tous bras confondus, près de la moitié des échappements intervient moins de trois mois après la randomisation. Devant cette constatation, le Comité indépendant de surveillance a demandé l'arrêt d'un des bras d'allègement et émis des réserves sur la poursuite de l'autre bras. Le Conseil scientifique de l'essai, réuni le même jour, a décidé d'arrêter l'essai sous sa forme actuelle. Dans un premier temps, **des mesures de charge virale utilisant un test plus sensible (50 copies/ml)** seront effectuées chez tous les volontaires qui n'étaient pas en échappement dans les bras allégés. Ces mesures devraient permettre de guider la décision, selon qu'ils ont plus ou moins de 50 copies. Dans tous les cas, **le conseil souligne qu'il n'est pas favorable à une poursuite du traitement allégé** et propose deux options : soit le rajout de la molécule qui avait été enlevée, soit le changement complet de traitement. Pour ceux qui ont échappé au traitement, des options restent possibles, en sachant que les recommandations du rapport Dormont insistent sur la nécessité de changer toutes les molécules. Enfin, pour les personnes en trithérapie sans échappement, il est conseillé de poursuivre le traitement. Cet essai qui posait une question intéressante donne une réponse décevante : l'allègement tel qu'il a été réalisé n'est pas possible sans diminution de l'efficacité. Des tests virologiques plus précis seront réalisés chez tous les patients de l'essai (ARV VIH 20 copies) et une surveillance étroite sera poursuivie pendant les 18 mois initialement prévus.

Trilège recoupe les données d'un essai d'allègement présenté à Chicago. L'équipe américaine proposait six mois de trithérapie initiale à des patients ayant plus de 200 CD4 et une charge virale > 1000 copies/ml. Le traitement de maintenance (trois bras : AZT + 3TC + indinavir ou AZT + 3TC ou indinavir) était initié si la charge virale était inférieure à 200 copies/ml. Il y a eu 3 échappements sur 104 personnes dans le bras AZT + 3TC +IDV, 18 sur 104 personnes dans le bras AZT + 3TC et 16 sur 101 personnes dans le bras IDV seul.

essais arrêtés

► albi

Cet essai (ANRS 070) avait pour but d'évaluer la tolérance, la baisse de la charge virale et l'évolution du nombre de CD4 de 151 patients répartis en trois bras : AZT+3TC versus d4T+ddl pendant trois mois puis passage systématique à AZT+3TC versus d4T+ddl.

groupe 1	groupe2	groupe3
AZT+3TC	switch	d4T+ddl

%CV <500 copies à M6

43%	59%	90%
-----	-----	-----

Augmentation CD4 à M6

+62/mm3	+115/mm3	+125/mm3
---------	----------	----------

En terme de charge virale, qui était le critère principal de l'essai, la réduction en dessous du seuil de détection (après six mois) est nettement plus importante dans le bras d4T+ddl (90% des patients) contre 59% dans le bras d4T+ddl puis AZT+3TC contre seulement 43% dans le bras AZT+3TC. **Le bon score du bras d4T+ddl en matière de baisse de charge virale** permet de penser que ce traitement pourrait être administré en première intention aux séropositifs ayant un bon système immunitaire, une charge virale moyenne et ne voulant pas d'une antiprotéase dans leur traitement, bien que le traitement de référence reste la trithérapie. En matière de tolérance, la grande surprise c'est que, du fait de troubles digestifs, la combinaison AZT+3TC, habituellement considérée comme très convenable, est moins bien supportée que la combinaison d4T+ddl. Mais il faut sûrement garder à l'esprit que les neuropathies, prévisible dans le bras d4T+ddl, ne surviennent en général qu'après six mois ou un an de traitement. **Ce dernier bras est peut-être biaisé et donc privilégié.** D'une manière générale, les conclusions de cet essai montrent qu'il n'y a pas de bénéfice à changer le traitement précoce, ni sur la charge virale, ni sur les CD4. Il y a une forte différence entre les deux bithérapies : la combinaison AZT+3TC, qui était il n'y a pas si longtemps le traitement de référence, prend du plomb dans l'aile. Dans la bataille industrielle, le laboratoire pharmaceutique Glaxo Wellcome subit de très mauvais datas face au laboratoire Bristol Myers Squibb. Mais des analyses génotypiques sont en cours qui pourraient expliquer pourquoi le bras AZT+3TC a si mal répondu. Plus de 10% des séropositifs naïfs de traitements sont déjà résistants à l'AZT suite à des contaminations à partir de souches résistantes. Ceci pourrait expliquer pourquoi les résultats sont si mauvais. Enfin, si on ne peut pas additionner algébriquement des puissances anti-rétrovirales, on peut raisonnablement penser que toute trithérapie associant d4T+ddl sera plus puissante qu'une autre associant AZT+3TC. **L'essai Albi intronise en quelque sorte la combinaison d4T+ddl face à un AZT+3TC** qui sera vraisemblablement administré désormais en deuxième intention, avec une ou deux antiprotéases.

► vidréa

Ce dernier essai (ANRS 064) avait été lancé en mai 1996 suite à la publication tapageuse de très bons résultats obtenus dans la combinaison de la ddl et de l'hydroxyurée (HU, Hydréa). Après un recrutement qui a beaucoup stagné (**en raison de l'arrivée des antiprotéases, qui ont rendu cet essai de bithérapie un peu faible**), 90 patients sur les 120 prévus ont été recrutés, surtout dans les hôpitaux de Lyon et de Saint-Etienne. Les patients étaient naïfs de traitement et avaient entre 250 et 500 CD4. Ils ont été randomisés en ouvert entre quatre groupes : ddl + HU (500mg) pendant 6 mois, ddl + HU (1000mg) pendant 6 mois, ddl seule pendant 3 mois puis ddl + HU (1000mg) pendant 3 mois, AZT + ddl. Les résultats ont montré que l'hydroxyurée potentialise l'effet de la ddl sur la charge virale de façon dose dépendante, ce qui était la principale question de cet essai. En effet, les résultats sont meilleurs dans les bras utilisant la double dose d'hydroxyurée. A 1000 mg, **l'efficacité de l'association ddl/hydroxyurée est sensiblement équivalente à celle de l'association AZT+ddl.** La tolérance des médicaments de l'essai a été satisfaisante avec seulement deux événements indésirables ayant entraîné l'arrêt définitif des traitements. Par contre l'essai montre aussi que les CD4 augmentent nettement moins sous ddl+hydroxyurée, sans que l'on puisse se prononcer sur les conséquences cliniques de cette constatation qui n'était pas attendue. De fait, les différences de CD4 entre les bras sont telles que l'essai, avec 90 patients seulement, possède assez de puissance statistique pour conclure. Cet essai est pratiquement le seul essai de phase II au monde qui compare l'association ddl+hydroxyurée et un traitement de référence (quoique) : AZT+ddl. **Ce type d'essai n'est plus possible aujourd'hui, vu les recommandations thérapeutiques actuelles,** mais il apporte des bases d'observation intéressantes. Même si la prescription de l'hydroxyurée semble de plus en plus courante aux États-Unis, dans l'espoir de potentialiser l'effet de la ddl (et peut-être même des autres nucléosides) certains médecins considèrent qu'il convient de réserver cette molécule aux patients ayant un nombre de CD4 élevé.

et toujours...

► MKC 302

évaluation du MKC 442, nouvel antirétroviral inhibiteur de la transcriptase inverse, chez des patients débutant un premier traitement par d4T+ddl.

à qui s'adresse cet essai ?

A des personnes n'ayant jamais pris d'antirétroviraux, ayant une charge virale modérée ou élevée (de 50 000 à 300 000 copies/ml) et plus de 300 lymphocytes CD4/mm³.

► investigateur principal

Pr François Raffi,
Hôpital Hôtel Dieu, 44035 Nantes
02 40 08 33 33

► kadrivir

[ANRS 069]

comparaison de l'efficacité et de la tolérance de ritonavir+saquinavir contre ritonavir seul

► investigateur principal

Dr Christian Michelet
Hôpital Pontchaillou, 35033 Rennes
02 99 28 42 87

► EP 12 [ANRS]

Evaluation de la présence du VIH-1 dans le sperme au cours d'un traitement incluant une antiprotéase

La durée de cette étude est de 18 mois. Elle nécessite la poursuite du traitement durant cette période, et requiert 6 visites.

► investigateur principal

Dr Emmanuel Dulioust
Hôpital Cochin, 75014 Paris
01 42 34 50 07

► virgo [CRH de Nantes]

Etude de l'effet virologique de la névirapine et de sa tolérance chez des personnes traitées par d4T et ddl

à qui s'adresse cet essai ?

A des séropositifs naïfs d'inhibiteurs de la reverse transcriptase, ayant plus de 200 lymphocytes CD4/mm³ et une charge virale supérieure à 5 000 copies/ml.

quels sont les traitements proposés ?

Tous les patients inclus seront traités par la trithérapie suivante : d4T (2 gélules par jour : dosées à 40 mg si le poids est \geq 60 kg, à 30 mg si le poids est $<$ 60 kg) + ddl (2 comprimés à 150 mg, plus 1 comprimé de 100 mg si le poids est \geq 60 kg) + névirapine (1 comprimé par jour pendant 14 jours, puis 2 par jour si tout se passe bien). Le recrutement était fin janvier, de 35 patients sur les 60 prévus.

► novavir [ANRS 073]

Comparaison de l'activité antirétrovirale du d4T+3TC versus AZT+3TC en association avec l'indinavir.

Deux amendements aux critères d'inclusion ont déjà été rapportés dans protocoles 2 : la charge virale doit être comprise entre 5.000 et 200.000 copies, il n'y a plus de limite de CD4.

Par ailleurs, l'échec virologique a été redéfini : dès que la charge virale dépasse 5.000 copies, et ce quel qu'ait été son niveau lors de l'inclusion, le traitement initial est remplacé. Aucune obligation n'est faite quant au traitement de relais.

► MKC 301

Evaluation de l'intérêt du MKC 442, nouvel antirétroviral inhibiteur de la reverse transcriptase, chez des patients débutant un premier traitement par d4T+3TC

à qui s'adresse cet essai ?

A des séropositifs naïfs d'inhibiteurs de la reverse transcriptase, ayant plus de 200 lymphocytes CD4/mm³ et une charge virale supérieure à 5.000 copies/ml.

Suite à un amendement du CCPPRB, le traitement par d4T+3TC a remplacé le traitement par AZT+3TC initialement prévu.

► pharmacia UpJohn 0074

Essai ouvert randomisé de la delavirdine, de l'indinavir, de l'AZT et du 3TC en triple association ou en quadri association.

Suite à un refus du laboratoire de modifier le schéma d'administration en réduisant le nombre de comprimés à prendre quotidiennement, l'investigateur principal s'est retiré de l'essai, lequel n'a pas démarré en France.

Par contre, l'essai Pharmacia UpJohn 0073 a, lui, effectivement démarré, en France comme aux Etats-Unis, mais sans plus de précisions.

► restimop [ANRS 078]

Interruption du traitement d'entretien anti-CMV chez les patients ayant une élévation des CD4 sous association antirétrovirale contenant un inhibiteur de la protéase à qui s'adresse cet essai ?

A des patients ayant eu une rétinite à CMV cicatricielle, et sous traitement d'entretien anti-CMV.

Des résultats intermédiaires ont montré que le taux de récurrence de rétinite à CMV est largement inférieur aux critères préétablis pour assurer la sécurité, cela permettant alors de poursuivre activement le recrutement. L'objectif de 54 patients n'ayant pu être atteint, l'essai est ouvert depuis le mois de février à 2 autres centres européens, l'un en Italie, l'autre en Belgique.

et toujours...

► ANRS 074

Traitement de la dénutrition liée au sida par l'anticorps monoclonal anti-interleukine 6

Cet essai a pour objectif d'évaluer l'effet de l'administration d'anti-IL 6 sur le poids, la masse maigre et la qualité de vie de patients séropositifs ayant une dénutrition. 40 patients seront randomisés en 2 groupes, le premier recevant l'anticorps monoclonal anti-interleukine 6, le deuxième bénéficiant uniquement des conseils et des suppléments diététiques. A la suite d'un amendement, les patients de ce groupe pourront, au terme du suivi de 36 jours, bénéficier d'une administration d'anti-IL 6 à titre compassionnel. Une analyse intermédiaire doit avoir lieu au 20ème patient randomisé, toutefois seulement 4 patients ont été inclus au cours de l'année 1997.

► ANRS 076

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

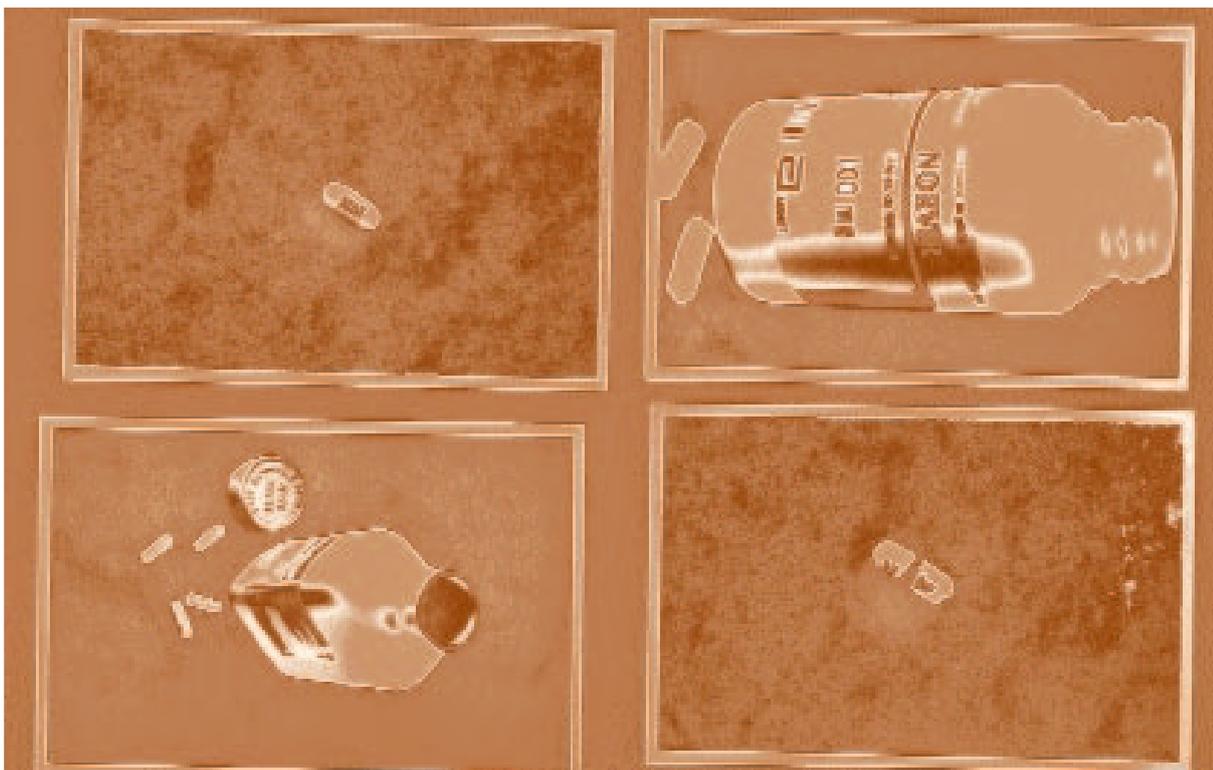
Cet essai a pour objectif principal d'évaluer l'efficacité et la tolérance de l'association d'une chimiothérapie et d'un anticorps monoclonal anti-interleukine 6 chez des patients séropositifs présentant un lymphome non hodgkinien de type B et de haut grade de malignité.

Le traitement se décompose en 4 cures de 3 semaines chacune, dispensées par 17 centres. Il est prévu d'inclure 35 patients, de septembre 1997 à mars 1999. A ce jour, seules 2 inclusions ont été réalisées.

► cinq à zéro

Evaluation de la tolérance et de l'efficacité d'un traitement combinant quatre antirétroviraux (d4T, ddl, névirapine, saquinavir) + une dose réduite de ritonavir.

Cet essai a pour objectif de démontrer qu'une association de 5 molécules peut atteindre des cellules peu ou pas accessibles par une trithérapie classique. Il est estimé qu'après 5 mois de traitement à pleine dose la charge virale devrait être indétectable, et que cette indétectabilité maintenue jusqu'au 7ème mois permette un arrêt du traitement dans le cadre strict du protocole.



traitements de sauvetage, alternatives à un échappement viral sous trithérapie

De nombreux séropos qui suivent un traitement antirétroviral depuis plusieurs années sont en échappement virologique et/ou clinique à leur trithérapie. Ajout d'une seule molécule à un traitement défaillant, résistances déjà présentes, beaucoup d'explications peuvent être données.

Depuis le congrès de St Pétersbourg en juin dernier, les dangers de la réplication virale sous trithérapie ont été mieux définis : les résistances sont fortement croisées entre les inhibiteurs de protéase, et l'accumulation de mutations virales avec un inhibiteur de protéase hypothèque l'efficacité d'un traitement de relais en comprenant un autre. C'est pourquoi plus le changement de traitement est rapide après l'échappement, plus l'efficacité antivirale du nouveau traitement est assurée. Toutes ces données avaient conduit, en septembre 1997, le groupe interassociatif TRT-5 à alerter les autorités médicales et l'industrie pharmaceutique au sujet des 8000 séropositifs qui risquaient de se trouver en impasse thérapeutique. Depuis, les experts médicaux n'ont pas vraiment réagi à cette alerte.

► l'exemple étranger

Pourtant rapidement, un essai mené en Australie a montré l'efficacité d'une thérapie de sauvetage. Les premiers résultats de cet essai ont été présentés à la conférence de Hambourg en octobre 1997. **Il consistait à administrer six antirétroviraux dont seulement deux n'avaient jamais été pris auparavant.** Sur 12 patients inclus, les neuf ayant supporté le traitement étaient indétectables 3 mois après le début de l'essai (alors que la charge virale initiale allait de 1200 à 1 400 000 copies/ml).

Dans les semaines qui suivirent, s'affirmait **l'intérêt d'utiliser le ritonavir en minidose en association avec le saquinavir**, pour les patients qui n'avaient pas reçu trop longtemps de saquinavir auparavant. La mise en oeuvre d'essais destinés aux séropos en échappement lourdement prétraités s'est avérée judicieuse. L'encadrement est meilleur dans les essais qu'en pratique courante, et les outils plus performants. Par ailleurs les patients inclus dans ces protocoles bénéficient d'une thérapie dont les investigateurs de l'essai pensent qu'elle sera efficace. Il est absurde d'attendre les résultats définitifs des essais pour généraliser les protocoles testés : il s'agit avant tout d'avoir accès à un traitement qui marche.

Aujourd'hui, **quelques médecins ont adapté leurs prescriptions par des pratiques innovantes.** La plupart prescrivent un cocktail de 3 nouveaux antirétroviraux (souvent l'association abacavir+ efavirenz+ nelfinavir) à leurs patients en échappement qui ont déjà pris tous les antirétroviraux commercialisés. L'efficacité d'un tel traitement est pourtant très

compromise en tant que thérapie de sauvetage.

► la recherche prend son temps

Les laboratoires pharmaceutiques n'ont aucunement la volonté de promouvoir des essais de traitements de sauvetage qui ne présenteraient pas leurs molécules sous leur meilleur jour. La responsabilité des institutions chargées de la recherche clinique est donc très grande concernant le développement et la promotion de ces essais. Mais le niveau de motivation qui anime l'Agence Nationale de Recherches sur le Sida n'est pas propice à son efficacité. **La plupart des médecins chargés de son fonctionnement apprécient particulièrement la tranquillité et associent congénitalement la réflexion à la lenteur.** Un document du 24 novembre sur les priorités à retenir par l'AC 5 (groupe chargé des essais thérapeutiques à l'ANRS) met en exergue l'importance de la mise en oeuvre des stratégies thérapeutiques dans les situations d'échecs aux traitements comprenant un inhibiteur de protéase. Il avait été demandé de définir des priorités afin de soulager l'activité de l'ANRS qui avait été trop intense pour la capacité de travail de ceux considérés comme la crème de nos chercheurs. L'ANRS est en fait passée d'une pseudo fébrilité à une atonie générale. A l'ANRS, aucune priorité ne peut avoir valeur d'urgence. En attendant **les séropos peuvent toujours griller toutes les cartouches antivirales.** Lors de la réunion des membres de l'AC 5 le 9 décembre cette priorité donne lieu à un débat au cours duquel seul F. Boué insiste sur la rapidité avec laquelle des réponses doivent être mises en oeuvre pour les patients en échec sous inhibiteur de protéase. Il lui a été répondu qu'il fallait réfléchir et que des propositions de protocoles devront être apportées ultérieurement. Il faut réfléchir. A la réunion suivante, le 14 janvier le sujet est totalement éludé sauf pour dire qu'une prochaine réunion se tiendra le 20 janvier. Trois mois après qu'un essai a montré un protocole intéressant pour les patients en échec, il faut encore réfléchir, l'ANRS est débordée.

Logiquement, des essais s'adressant aux séropos en échec à un traitement comprenant un inhibiteur de protéase se sont développés en dehors de l'ANRS : **l'essai CNAAB 3008 propose l'abacavir à des patients sans alternative thérapeutique dont le nombre de CD4 est inférieur à 100/mm³.**

L'abacavir est administré avec un inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse (INNTI), un inhibiteur de protéase, le nelfinavir, et un inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse (IN) que le patient a pris auparavant. Reprendre un ou plusieurs antirétroviraux d'anciens traitements est intéressant si les résistances cellulaires ou génétiques ne sont plus présentes. Cependant, les antirétroviraux choisis dans cet essai ne semblent pas être à même de maintenir la charge virale indétectable. En effet, on connaît l'importance du croisement des résistances entre le ritonavir,

ZOOM

l'indinavir et le nelfinavir, ce qui hypothèque l'efficacité de ce dernier. Il en est de même pour l'abacavir avec les autres IN : après un traitement qui a sélectionné des virus résistants à l'AZT ou au 3TC, l'efficacité de l'abacavir est très réduite voire nulle. Il en est de même pour des mutations acquises avec d'autres IN. Celles-ci se développent beaucoup plus rarement avec le d4T ou la ddl, la résistance virale à ces IN étant souvent due à d'autres facteurs que la mutation virale.

► l'essai BVI 22

Après un échec au ritonavir ou à l'indinavir, l'association du ritonavir (100 mg 2 fois par jour) au saquinavir (en 2 prises quotidiennes à forte dose) avec d'autres antirétroviraux paraît la plus fiable. Le saquinavir est en effet le seul inhibiteur de protéase **dont le profil de résistance diffère de celui des autres antiprotéases**. Le défaut du saquinavir étant sa faible biodisponibilité, l'ajout de ritonavir en minidose permet de booster la concentration plasmatique du saquinavir en bloquant la fonction hépatique qui l'élimine. L'association d'une minidose de ritonavir avec du saquinavir est choisie dans l'essai BVI 22 (voir page 3). Les deux inhibiteurs de protéase sont combinés avec de l'efavirenz et 2 IN à choisir. **Les investigateurs ont choisi l'efavirenz plutôt que d'autres INNTI car la compliance au produit semble facile** mais aussi peut être en raison d'un marketing plus efficace du laboratoire.

Deux IN peuvent être ajoutés en plus de ce qui est prescrit dans le protocole, afin d'assurer une meilleure efficacité du traitement pour les patients lourdement prétraités. Cette option est envisageable pour des patients qui peuvent adhérer au traitement et supporter les éventuels effets secondaires. Pour les autres, la combinaison de l'essai BVI 22 s'avérera peut-être suffisante en attendant de nouveaux antirétroviraux vraiment différents. D'autres associations d'inhibiteurs de protéase que le ritonavir avec le saquinavir peuvent être utilisées dans une thérapie de sauvetage comme le montre l'essai australien (saquinavir à 1800 mg/j et nelfinavir à 3000 mg/j).

► après un échec à un premier traitement

Les séropos en échec à leur première trithérapie qui disposent de plusieurs antirétroviraux jamais pris sont **dans une situation plus simple mais pas très différente de ceux lourdement prétraités**. La nuance majeure concerne ceux qui échappent à leur trithérapie en raison d'un défaut d'observance. Si tel est le cas, il faut déterminer les raisons de ce défaut d'observance (nombre de prises, effets secondaires, contraintes alimentaires, nombre de gélules) et discuter avec son médecin pour suivre une nouvelle trithérapie qui soit plus facile à observer. Les effets secondaires ne sont pas prévisibles pour un individu ; une démarche empirique peut être entreprise pour y remédier. En effet, lors du changement de traitement, l'usage d'un phénotest rapide (un test qui permet de signaler la résistance du virus aux différents produits, autrement appelé antivirogramme) permet de déterminer si un ou deux produits qui ne posent pas de problèmes d'observance peuvent être réutilisés dans la

trithérapie de seconde ligne. Sans ce test, **le choix des antirétroviraux est restreint** pour de nombreux patients, diminuant les chances de succès. Un patient peut avoir besoin d'une quadrithérapie pour suivre une trithérapie effective. Si c'est votre cas, n'hésitez pas à en discuter avec votre médecin. La compliance à certaines quadrithérapies est facilitée par rapport aux trithérapies. Si une trithérapie bien suivie par le patient ne permet pas de contenir le virus, il peut s'agir d'une résistance cellulaire à l'un des produits utilisés ; cette résistance doit être identifiée pour changer le traitement.

Autrement, une combinaison thérapeutique plus puissante doit être envisagée pour limiter la réplication virale. Dans ce cas, plusieurs options existent en fonction des antirétroviraux déjà pris et des résistances sélectionnées. Des combinaisons possibles sont ritonavir en minidoses + saquinavir + deux nouveaux IN + 1 INNTI, ou 3 nouveaux IN + 1 INNTI pour les échecs aux inhibiteurs de protéase ou bien deux inhibiteurs de protéase pour les échecs à un INNTI. Toutefois, on peut être dubitatif quant au succès virologique des bithérapies d'inhibiteurs de protéase chez les patients naïfs d'inhibiteur de protéase, car leur toxicité est probablement plus importante que celles des autres produits.

D'autres choix sont possibles et plus le nombre d'IN (sauf d4T+3TC) ajouté est élevé, plus l'activité antivirale de la thérapie est importante. L'efficacité antivirale d'un traitement est jugée en fonction du seuil de charge virale minimale atteint, lequel est prédictif du succès virologique. L'échappement virologique est le plus souvent défini comme **une charge virale qui redevient supérieure à 400 copies lors de deux tests successifs**, mais les avis sont très partagés sur ce point. Des tests de charge virale avec un seuil de détection bas sont en tout cas utiles afin de voir s'il est intéressant d'ajouter (ou non) un antirétroviral à la combinaison thérapeutique suivie.

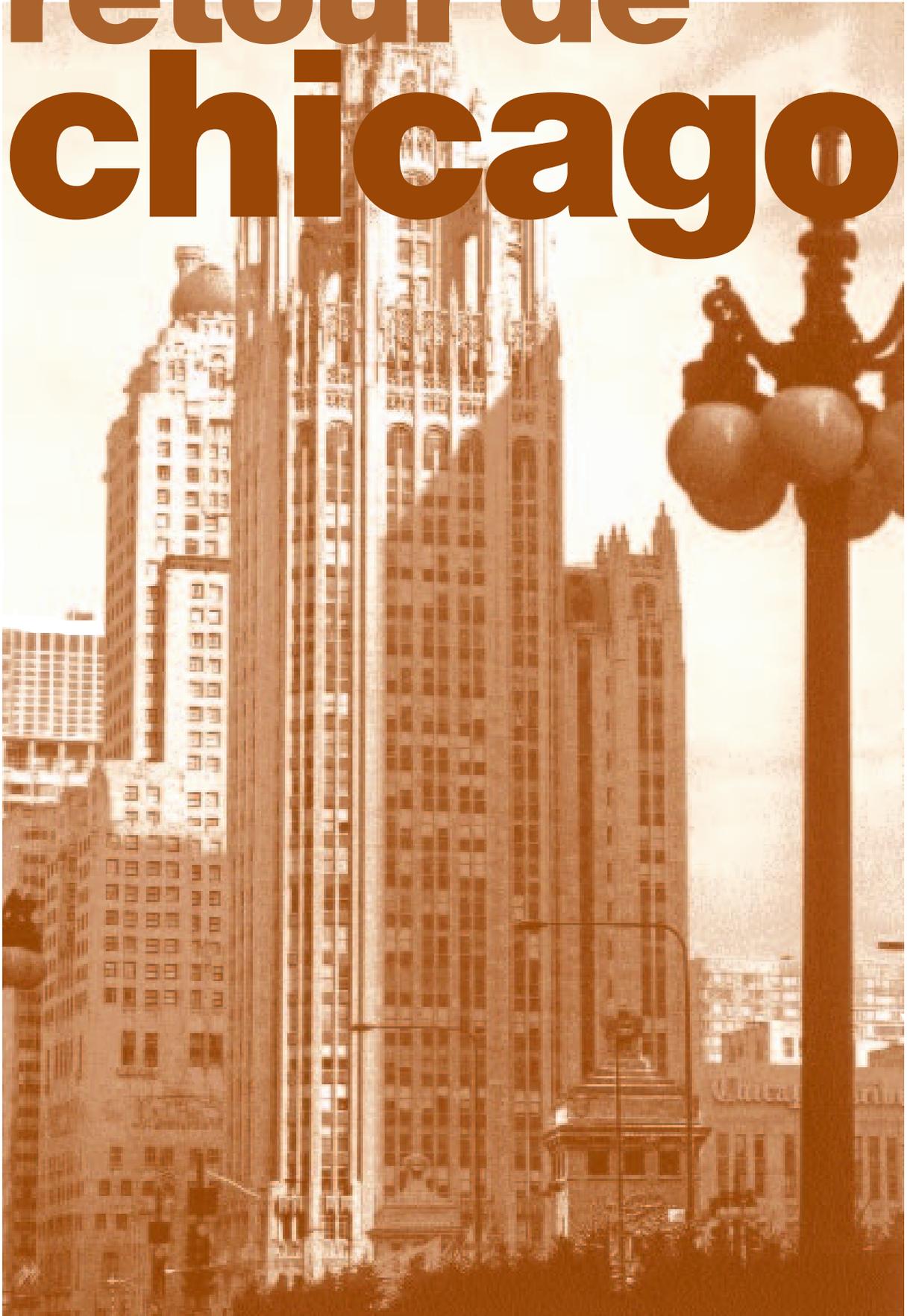
► de nouveaux essais doivent être mis en oeuvre

La plupart de ces exemples de thérapie de relais ne sont validés par aucun résultat définitif d'essais thérapeutiques. D'autres combinaisons ont peut être une efficacité comparable ou supérieure, et le contexte thérapeutique évoluera avec l'arrivée de nouveaux antirétroviraux. Il faut que des essais soient mis en oeuvre afin que l'information concernant leur viabilité puisse être connue par les personnes concernées, et que tous les séropos aient enfin des traitements qui marchent.

retour de chicago



14 Colson
at Chicago and
Chicago School



► primo-infection

Depuis Vancouver en 1996, on a acquis de plus en plus d'informations sur la période dite de primo-infection, qui intervient trois à quatre semaines après la contamination et se traduit dans près de 70% des cas par des signes cliniques (fièvres, syndrome grippal, éruptions cutanées). Cette période est également marquée par une forte activité virale (la charge virale atteint des niveaux très élevés) et parallèlement par une réponse très importante du système immunitaire. De nombreuses études de traitement de la primo-infection ont lieu. Même si l'on ne parle plus tellement de la possibilité d'éradiquer ainsi le virus, il semble que le traitement à ce stade peut être bénéfique.

Le mardi 3 février, lors d'une séance plénière, Bruno D. Walker de l'hôpital de Charleston a estimé que le traitement initié très tôt permet une réponse immunitaire forte et permanente, similaire à celle que l'on trouve naturellement chez les non progresseurs à long terme. Dans la même veine, une équipe française de la Pitié Salpêtrière conduite par G. Garcelain a confirmé qu'une trithérapie initiée dès l'apparition des symptômes de la primo-infection pouvait corriger les désordres immunologiques. Quand le virus s'attaque aux cellules du système immunitaire, la réponse de ce dernier peut être partielle, ce qui permet une forte réplication virale et une diminution progressive des défenses. En revanche, chez une nombre restreint de personnes (environ 5% des séropos), la réponse immunitaire reste forte et variée, sur une longue période, c'est ce qu'on appelle les non progresseurs à long terme. Le traitement permettrait de provoquer cette réponse en étant initié très tôt.

Aujourd'hui, on ne sait pas encore si les personnes traitées lors de la primo-infection peuvent arrêter le traitement sans risque, et à quel moment. En France, Pierre Marie Girard a mené un essai qui a montré que la trithérapie parvenait à rendre la charge virale indétectable (< 500 copies/ml) chez dix des douze patients traités pendant 12 mois. Mais un mois après l'arrêt du traitement, seulement 2 patients sur 9 gardaient une charge virale indétectable, et elle est redevenue détectable au mois 15 et au mois 21.

Enfin, les problèmes liés à l'adhésion et à la compliance prennent dans le cadre du traitement de la primo-infection une importance accrue. Ainsi, dans l'essai 053B de l'ANRS (voir protocoles n° 1), plus d'un patient sur 3 a quitté l'essai pour des questions de difficultés de prise des médicaments.

► résister aux résistances, mais comment?

Autant la 4ème conférence sur les rétrovirus avait été dominée par cette question, à l'époque émergente, des résistances, autant cette année les communications nombreuses sur ce sujet n'ont pas réussi à faire toute la lumière sur l'utilisation dans la pratique clinique des tests de résistances. Les chercheurs accumulent un nombre considérable d'informations sur les résistances croisées, sur celles qui sont acquises lors de l'infection, mais l'interprétation des tests pour guider par exemple la mise en route d'un traitement s'avère difficile. Et ce pour plusieurs raisons: principalement la fiabilité des tests (ils ne détectent pas tous les variants), leur faisabilité (il faut plusieurs semaines pour obtenir des résultats) et leur coût.

Le constat en tout cas est franchement désolant: la recherche n'avance pas vraiment dans ce domaine.



► restauration immunitaire

Une équipe française a examiné l'ampleur et la qualité de la restauration immunitaire. Elle confirme que l'utilisation d'une trithérapie, en diminuant fortement la charge virale, limite les dégâts immunopathologiques liés à la réplication du VIH et permet une reconstitution immunitaire durable et significative des CD4 et des CD8 chez les adultes, même s'ils sont traités à des stades avancés de la maladie. Mais d'autres études semblent indiquer que le répertoire complet de nos défenses immunitaires ne se reconstitue pas sous traitement antirétroviral. Ceci milite pour un traitement précoce, voire dès la primo-infection, car une fois que le VIH a détruit certaines défenses, elles disparaissent à jamais. Enfin, le rôle de l'apoptose (la mort programmée des cellules CD4) dans la pathogénèse du VIH est confirmé par une étude qui montre clairement que les phénomènes d'activation de l'apoptose sont proportionnels au niveau de la charge virale et diminuent quand la charge virale diminue sous traitement.

► réservoirs

De nombreux exposés ont remis en question la théorie des réservoirs, ces endroits du corps (comme le cerveau) qui abriteraient des cellules inaccessibles au traitement, expliquant la présence d'une réplication virale résiduelle même dans le cadre d'un traitement puissant. En fait, les cellules dormantes, qui portent du matériel génétique du virus, se retrouvent un peu partout dans l'organisme, et elles peuvent être réactivées quand la pression antirétrovirale exercée par les médicaments se relâche. Robert Siciliano a même pu démontrer que ces cellules s'installent très tôt puisqu'elles étaient déjà présentes chez des patients traités en période

de primo infection et qu'elles n'étaient pas résistantes aux antirétroviraux. Comment dès lors atteindre ces cellules dormantes ? Une piste, suivie en France par le docteur Leibowitch (voir protocoles n°3) consiste à attaquer le virus avec 5 médicaments (cinq à zéro). Une autre approche est l'immunothérapie active. En excitant le système immunitaire, on parviendrait à réveiller ces cellules qui, une fois activées, seraient éradiquées par le traitement.

► traitement de première intention

Si la trithérapie a confirmé qu'elle restait le traitement de référence, la conférence de Chicago n'a pas apporté d'informations majeures permettant de mieux définir le moment le plus opportun de traiter et le choix de telle ou telle combinaison. En ce sens, les recommandations officielles du groupe d'experts présidé par Jean Dormont ne devraient pas être modifiées sensiblement.

avec ou sans inhibiteur de protéase ?

Des essais cliniques menés aux Etats-Unis ont montré l'intérêt d'associer en traitement initial 2 analogues nucléosidés et un non nucléoside. Il s'agit notamment des suites de l'essai INCAS. Les patients qui dans l'essai INCAS avaient reçu névirapine + ddl + AZT pouvaient continuer ce traitement en ouvert à l'issue de l'essai. Chez les 13 patients pour lesquels on dispose d'informations sur une période de plus de 130 semaines de traitement, 69% d'entre eux conservaient une charge virale indétectable (< 20 copies/ml) et la baisse de la charge virale restait importante : -2,55 log par rapport à la charge virale initiale. Ceci renforce l'idée qu'il peut être possible de commencer par une trithérapie ne comprenant pas d'inhibiteur de protéase pour les garder en option de relais ou pour les personnes qui ne toléreraient pas les antiprotéases.

indinavir en deux ou trois prises

Une étude américaine menée par le laboratoire Merck, qui produit l'indinavir (Crixivan®) a comparé la prise de l'indinavir en 3 fois (toutes les huit heures) et en deux fois (toutes les 12 heures) en association avec l'AZT et le 3TC.

Cinq groupes de patients ont été randomisés :

- le groupe 1 recevait l'indinavir (800mg) toutes les 8 heures
- le groupe 2 et 3 recevaient l'indinavir (1000mg) toutes les 12 heures
- les groupes 4 et 5 recevaient l'indinavir (1200mg) toutes les 12 heures.

Tous les patients étaient naïfs d'antiprotéase et de 3TC. Après 32 semaines de traitement, il apparaît

que la prise de l'indinavir toutes les 12 heures est aussi efficace que la prise toutes les huit heures. Les effets secondaires n'étaient pas différents d'un groupe à l'autre. Une étude plus large est en cours pour confirmer ces résultats, qui pourraient permettre d'améliorer le confort de vie des personnes en traitement.

buffalo bump & protease paunch

De nombreux abstracts ont examiné les effets de la prise d'antiprotéase sur les modifications corporelles et le métabolisme. Il existe notamment un phénomène, appelé en anglais le « buffalo bump » (que l'on pourrait traduire par la bosse du bison). Les patients étudiés se retrouvent en effet avec une accumulation anormale de graisse sur le ventre et sur les épaules.

D'autres ont une accumulation anormale de graisse autour du ventre, appelée « protease paunch » (la bedaine de l'antiprotéase) et certains optent pour des liposuctions (pas franchement recommandées cependant). La Food and Drug Administration a résumé ces effets secondaires et signale qu'elle conduit de nouvelles investigations. Ainsi, une étude sur 299 patients sous antiprotéase a montré que l'hyperglycémie et le diabète étaient rares mais leur apparition pouvait être sévère. D'autres études devraient être conduites pour vérifier si l'incidence de ces modifications métaboliques augmente avec le temps.

de l'importance de l'adhésion au traitement

Les problèmes liés à la compliance (nous préférons utiliser le terme d'adhésion parce qu'il implique la participation active et éclairée du patient) ont été très peu évoqués lors de la conférence. L'attitude de certains chercheurs et des médecins face aux patients peut se résumer dans cette formule : gobe et tais-toi.

Une équipe de San Francisco a confirmé que l'adhésion est un facteur déterminant dans la réussite du traitement. Leur étude regroupait des informations sur 388 patients à qui un questionnaire a été proposé. Les questions étaient les suivantes :

- **combien de doses de l'antiprotéase qui vous a été prescrite ont été oubliées dans les 3 derniers jours ?**
- **prenez-vous moins de médicament que ce que le docteur vous a prescrit ?**

En parallèle dans l'étude, la charge virale était mesurée (limite de détection 500 copies).

Les résultats sont éclairants : la proportion de patients avec une charge virale indétectable était deux fois plus élevée chez ceux qui prenaient 100% de leur traitement que chez ceux qui en prenaient moins de 80% (soit parce qu'ils oubliaient des prises ou qu'ils prenaient moins de comprimés par prise). Mais aucune étude n'a porté sur l'amélioration de la compliance et de l'adhésion. Espérons que la conférence de Genève sera plus explicite.



l'échec virologique

Les avis sont très partagés en ce qui concerne la définition de l'échappement et de l'échec thérapeutique. De nombreuses présentations ont porté sur l'interprétation de l'échec virologique. Certains médecins ou chercheurs insistent pour distinguer entre l'échec virologique et l'échec clinique. On peut ne pas répondre parfaitement à un traitement (c'est-à-dire conserver une charge virale détectable) et garder un bon niveau d'immunité. Ainsi, une étude américaine a regardé ce qu'il se passait quand on était en échec virologique avec une charge virale qui repasse la barre des 500 copies/ml sur deux tests successifs après 20 semaines de traitement. 8 à 9 mois après l'apparition de l'échec virologique, la médiane du nombre de CD4 était de 103 CD4/mm³ au dessus du nombre initial. Une proportion significative de patients avec une charge virale détectable conservait cependant une réponse virologique assez forte (-1 log après 12 mois de traitement).

► surveillance du traitement

Chicago a permis de mieux définir les paramètres de surveillance du traitement et d'ajuster les mesures de charge virale.

Il semble désormais acquis que pour améliorer cette surveillance, le test à 50 copies est plus indiqué et devrait devenir la référence dans le suivi d'un traitement. L'étude ACTG 320 aux Etats-Unis a montré que le meilleur marqueur pronostique de la suppression virologique à la 24^{ème} et à la 40^{ème} semaine était le niveau de charge virale atteint à la 4^{ème} semaine. Ceci confirme ce que l'on pressentait : plus la réponse virologique est rapide, meilleure elle restera dans le temps. Ceci fournit d'ailleurs des clefs pour l'évaluation des nouveaux traitements. En effet, alors que le traitement standard est la trithérapie, comment évaluer l'effet isolé d'une nouvelle molécule sans compromettre les chances des patients ?

Dans une présentation en fin de conférence, David Ho a affirmé que l'on pouvait tester une molécule avec des mesures de charge virale les dix premiers jours, car c'est de la réponse pendant cette période que dépend l'efficacité à long terme d'un médicament. Et l'utilisation d'une seule molécule pendant un si court laps de temps ne devrait pas conduire à l'apparition de résistances.

nouveaux médicaments : c'est pour quand ?

Chicago a laissé une désagréable impression de déjà vu en ce qui concerne les « drugs du jour ». Déjà à Washington l'an dernier, on avait accumulé

un certain nombre de données sur le 1592, le 141W94 (amprenavir), l'ABT -378, etc... Un an plus tard, nous ne sommes pas beaucoup plus avancés sur ces produits, si ce n'est que les données sur le 1592 montrent qu'il ne marcherait que chez 25% des personnes ayant échoué aux autres antiviraux. Le besoin de nouvelles molécules devient chaque jour plus urgent, avec l'accroissement du nombre de personnes en échec thérapeutique. Mais la mise sur les marchés des médicaments sus cités ne semble pas pour tout de suite.

De toute façon, même si ces médicaments arrivaient aujourd'hui sur le marché, ils ne permettraient pas de répondre à toutes les situations, tant leur profil ressemble aux médicaments déjà utilisés de la famille des inhibiteurs de la protéase ou de la reverse transcriptase. Ce dont nous avons besoin, ce sont de nouvelles classes de molécules pour compléter l'arsenal thérapeutique contre le virus.

nouvelles cibles

De nouvelles cibles, qui correspondent à autant de blocages possibles de protéines du virus ont été évoquées : zinc finger, fusine, inhibiteur de l'intégrase. Mais les essais sur des molécules en sont encore au stade préliminaire (phases I-II) et on ne doit pas attendre d'applications concrètes avant plusieurs mois. Peut être lors de la prochaine conférence américaine ?

hydroxyurée

D'autres communications ont porté sur la place que pouvait avoir l'hydroxyurée (Hydréa®) dans le traitement antirétroviral. En association avec la ddl et le d4T, dans une étude conduite par une équipe italo-américaine d'une durée de 28 semaines chez des patients naïfs ou non, ce traitement augmente le pourcentage des CD4 et permet d'obtenir une diminution de la charge virale.

« Par son action unique, commentent les chercheurs, l'hydroxyurée semble agir contre les cellules dormantes et les macrophages (infection latente). De plus, en association avec la ddl et le d4T, l'hydroxyurée augmenterait le nombre et la diversité des lymphocytes. Mais ce médicament est formellement contre-indiqué pour les femmes enceintes et pour celles qui allaitent ».



► les interleukines

Si l'utilisation des traitements antiviraux reste encore la voie la plus utilisée contre le VIH, une autre approche thérapeutique consiste à chercher à renforcer le système immunitaire des personnes atteintes afin que leurs défenses naturelles soient à même de combattre le virus. C'est le domaine de l'immunothérapie.

Depuis le début de l'épidémie, cette voie a été souvent choisie par des équipes de recherche avec des résultats divers et continue de susciter un très vif intérêt dans la communauté médicale. L'arrivée de thérapies antivirales efficaces a permis à ce type d'approche de donner des résultats plus prometteurs car bien souvent les échecs passés étaient dus au fait que le système immunitaire des patients était submergé par l'activité virale et donc incapable de se défendre. Avec la réduction drastique de la charge virale que procurent les trithérapies, les traitements stimulant le système immunitaire lui permettent d'atteindre une efficacité qu'il avait perdue. La piste la plus prometteuse actuellement est celle de l'interleukine 2.

qu'est ce que l'interleukine 2 ?

L'interleukine 2 ou IL2, initialement décrite comme un facteur de croissance des lymphocytes T est une cytokine (substance messager chimique) aux effets immunomodulateurs. La production d'IL2 et son interaction avec les récepteurs membranaires de l'IL2, exprimés par les cellules de l'immunité, sont un processus normal de la réponse immunitaire de tout individu. Chez les personnes infectées par le VIH, on observe une réduction de la production naturelle d'IL2 et un déficit de l'activité des récepteurs d'IL2. Bien que les mécanismes précis en soient encore mal connus, les études *in vitro* suggèrent que l'IL2 contribue à la restauration des fonctions du système immunitaire altérées par l'infection à VIH. Spécifiquement, l'IL2 induit la prolifération des CD4 et des CD8, stimule l'activité prédatrice (cytolytique) des monocytes (précurseurs des macrophages), augmente la production d'interféron gamma et stimule la prolifération d'immunoglobulines par les lymphocytes B. On a également observé que l'IL2 est capable de restituer l'activité des cellules «Natural Killers» affaiblies (cellules NK, capables de reconnaître et de tuer les cellules infectées par des virus), ainsi que la cytotoxicité spécifique au CMV des lymphocytes (défense des lymphocytes contre le Cytomégalovirus, responsable notamment de rétinites) chez les personnes infectées par le VIH. Ces effets ont conduit les cliniciens à envisager l'utilisation de l'IL2 en immunothérapie.

Découvert par le laboratoire américain de Robert GALLO en 1975, une imitation de l'interleukine 2 est

produite grâce aux méthodes du génie génétique, appelée IL2 recombinante par le laboratoire CHICON et commercialisé sous l'appellation « PROLEUKIN ».

études cliniques préliminaires et résultats.

Les premiers essais de l'IL2 chez les personnes infectées par le VIH ont été menés avant l'arrivée de l'AZT. Ces essais étaient généralement menés avec de faibles doses, soit en injection intraveineuse, soit en perfusion continue. En générale, ces études préliminaires n'ont montré ni bénéfice immunologique persistant, ni bénéfice clinique.

Les premiers essais de combinaison IL2 + AZT menés chez des patients ayant plus de 400 CD4 ont montré une augmentation des CD4 et des CD8, maximale après 2 semaines de traitement. Cependant, chez certains patients, ces valeurs sont revenues à leur valeur initiale (baseline) au bout de 4 semaines après l'arrêt du traitement. L'utilisation de l'IL2 a également provoqué une augmentation de l'activité des cellules « Natural Killers » et du nombre de récepteurs à l'IL2. Pour ces études, les patients ont reçu de l'IL2 en perfusion intermittente : 5 jours par semaine pendant 4 semaines. D'autres essais proposaient un traitement par l'AZT associé à des perfusions d'IL2 toutes les 8 semaines.

Enfin Kovacs et al. ont obtenu les premiers résultats prometteurs par des perfusions de 5 jours d'IL2 répétées toutes les 8 semaines. 60% des patients traités montrèrent une augmentation de plus de 50% de CD4. Chez certains d'entre eux, ce résultat fut maintenu plus de 24 mois avec des cycles répétés d'IL2.

Malheureusement, la prise d'IL2 provoque de multiples effets secondaires. Dans le but d'améliorer le confort des patients, et de réduire les coûts d'hospitalisation, l'IL2 a été administrée par voie sous-cutanée : la tolérance et le confort en ont été améliorés. Le mécanisme précis de l'augmentation des CD4 par l'administration d'IL2 est inconnu. Toutefois Schwartz et Merigan ont proposé plusieurs explications mettant en jeu les cellules préexistantes à l'infection, la prolifération des lymphocytes périphériques (autres que T4 / T8) ou la production de nouveaux CD4. Quoiqu'il en soit, il apparaît que les CD4 produits par l'administration d'IL2 sont fonctionnels et équivalents à des CD4 standards. Par là-même, leur augmentation protège des maladies opportunistes.

La réponse à l'IL2 semble dépendre de l'immuno-compétence initiale des patients : les meilleures réponses étant observées chez ceux ayant plus de 200 CD4. Toutefois, une réponse chez les patients avec un faible nombre de T4 est possible, mais moins fréquente. Dans ce cas, le traitement à l'IL2 a plus de chances de réussir en l'associant à un agent capable d'augmenter rapidement et à court terme le nombre de CD4, typiquement un inhibiteur de protéase. Malheureusement le traitement à l'IL2 ne réussit pas toujours, même lorsque le nombre de CD4 initial est élevé. Cela peut être dû à une charge



virale élevée, un mauvais dosage ou un système immunitaire qui ne répond pas à la stimulation par l'IL2 ou d'autres facteurs actuellement inconnus.

les effets secondaires.

L'IL2 utilisée en thérapeutique présente une toxicité pour tout l'organisme. Les effets les plus courants sont : rash cutané pouvant couvrir tout le corps, nausées, vomissements réfractaires aux anti-vomitifs (antiémétiques), troubles neurologiques et altérations rénales et hépatiques. Les effets varient énormément selon les patients. Néanmoins toutes les personnes recevant de l'IL2 éprouvent un syndrome pseudo-grippal : fièvres, courbature, fatigue, maux de tête, dans les heures qui suivent l'administration. Ces effets secondaires peuvent être atténués par des traitements, mais parfois, la réduction des doses ou l'arrêt de la prise d'IL2 est nécessaire.

L'effet indésirable attendu le plus inquiétant de l'IL2, comme celui de nombreuses immunothérapies, est le risque d'activation de la réplication virale: l'IL2 stimulant la prolifération des CD4, augmente le nombre possible de cellules susceptibles de produire des virus ainsi que la production des virus par les cellules déjà infectées. Toutefois, on observe que les patients ayant suivi une thérapie à base d'IL2, malgré l'apparition d'un pic de production de virus momentané, n'ont pas subi de détérioration immunologique. Bien évidemment, un traitement antiviral fortement supprimeur de la réplication virale, plus simplement, une trithérapie qui marche, permet de tirer de l'utilisation de l'IL2 le plus grand bénéfice clinique.

Chicago a donné quelques réponses encourageantes concernant le traitement par IL2. Une équipe australienne a notamment analysé les résultats de trois essais, dans lesquels les patients recevaient de l'IL2 en plus d'un traitement antirétroviral ou le traitement antirétroviral seul. Les conclusions font apparaître que les patients recevant de l'IL2 en plus du traitement avaient un nombre de CD4 plus élevé et une charge virale plus basse. Ces changements étaient associés à une tendance vers une amélioration clinique des patients recevant l'IL-2.

d'autres voies d'immunothérapie.

Le VIH provoque d'importants dérèglements dans le système immunitaire. Les interleukines qui régulent l'immunité, apparaissent à des doses anormales. Aussi, certains essais d'utilisation des interleukines ont pour but de tenter de rétablir les

équilibres naturels. Il s'agit bien souvent de mécaniques très compliquées et les essais de ce type sont d'autant plus difficiles à mener que les mécanismes subtils du système immunitaire sont loin d'être bien connus.

Il en est ainsi de l'interleukine 4. Administrée en essai chez des personnes atteintes d'une maladie de Kaposi en plus de l'infection à VIH, elle devrait permettre de rétablir un équilibre perturbé, l'excès d'interleukine 6 et d'une autre protéine, l'Oncostatin M, apparaissant comme des facteurs de croissance des lésions de Kaposi. D'autres essais ont été menés avec l'interleukine 12. Ils ont aussi pour but de modifier les déséquilibres provoqués par le VIH ou de stimuler des fonctionnements altérés. Les schémas de fonctionnement sont ici très complexes et les résultats ne sont actuellement pas à la hauteur des espérances, la stimulation provoquée par l'interleukine 12 provoquant une production accélérée de virus. Une autre piste explorée de longue date chez les personnes présentant des lésions de Kaposi ainsi que dans la lutte contre le VIH est l'utilisation d'une autre cytokine : l'interféron alfa. Outre le fait que les personnes infectées par le VIH présentent une déficience en interféron alfa, cet intermédiaire du système immunitaire a aussi une activité antivirale démontrée in vitro. De plus, il présente aussi une action anti-tumorale. De multiples essais ont été menés avec l'interféron alfa sans que des résultats réellement bénéfiques aient pu apparaître. Trop souvent, les personnes suivant ces essais présentent des résultats très variés et subissent de multiples effets secondaires trop importants par rapport au bénéfice constaté. Toutefois, cette piste reste intéressante principalement pour lutter contre les lésions de la maladie de Kaposi.

D'autres pistes d'immunothérapies sont explorées, à un stade très expérimental. Ainsi en est-il des immunotoxines, des agents toxiques obtenus par génie génétique capables de reconnaître les lymphocytes infectés. Dans le même registre, des chercheurs essaient de développer des anticorps spécifiques des cytokines produites en surdoses tel le TNF, agent naturel provoquant une réponse inflammatoire mais susceptible d'être un cofacteur du développement du VIH. Enfin, les recherches sur les vaccins font aussi partie de l'immunothérapie. Ces recherches se heurtent principalement à l'extrême difficulté à éliminer un virus qui ne se reproduit pas par lui-même, mais intègre le patrimoine génétique des cellules infectées et y existe donc à l'état latent et difficilement décelable. Toutes ces explorations nécessitent des essais thérapeutiques souvent délicats à mener tant pour comprendre les méandres de notre système immunitaire que pour déceler des pistes capables de produire des effets bénéfiques, à l'abri des effets secondaires tant redoutés.



► infections opportunistes

Si l'intitulé même de la conférence consacre une large place aux infections opportunistes, il n'y a pas eu cette année de nouvelles particulièrement importantes sur le front de leurs traitements préventifs et curatifs.

charge virale et infections opportunistes

Certaines études se sont intéressées au lien entre charge virale et infections opportunistes. Il semble acquis qu'une charge virale élevée est généralement associée à une augmentation du risque de survenue d'infections opportunistes. Même si des différences significatives existent en fonction des infections.

Ainsi, dans une étude rétrospective conduite à Baltimore sur une cohorte de 734 séropositifs ayant 500 CD4, on a regardé ce qui se passait en ce qui concerne trois infections opportunistes : pneumocystose, CMV, MAC.

La méthode consistait à regrouper les informations sur :

- la charge virale initiale
- les CD4
- hémoglobine
- lieu géographique
- âge
- symptômes de l'infection

La date butoir pour cette étude était le 31 juillet 1988 pour éviter les effets liés au premier traitement et à la prophylaxie de la pneumocystose.

Pour la pneumocystose, une charge virale supérieure à 30 000 copies et des CD4 inférieurs à 350 était synonyme d'augmentation du risque.

Pour le CMV, des CD4 inférieurs à 200, une charge virale supérieure à 90 000 copies ainsi que l'âge contribuait à l'augmentation du risque. Cependant, si le CMV apparaissait après une autre infection opportuniste, seuls l'âge et les CD4 étaient liés à l'augmentation du risque.

Pour le MAC, une charge virale supérieure à 60 000 copies ainsi que les symptômes étaient les facteurs de risques les plus significatifs.

la baisse prévisible

Dans le registre des bonnes nouvelles de la conférence, il faut bien sûr citer la baisse significative de l'incidence des infections opportunistes dans les pays ayant accès aux combinaisons thérapeutiques. Dominique Costagliola, de l'INSERM, a été souvent citée pour la qualité de sa base de données (le fameux DMI2 qui regroupe des informations sur 66 000 patients). Pour les principales infections opportunistes, voici la réduction de l'incidence entre la première moitié de 1996 et la première moitié de 97 en France :

- cryptosporidiose : -82%
- CMV : -80%
- MAC : -73%
- candidose oesophagienne : -69%
- pneumocystose : -68%
- Kaposi : -65%
- toxoplasmose : -64%
- tuberculose : -50%
- lymphome : -44%
- pneumonie bactérienne : -41%
- encéphalopathie : -28%

Si l'utilisation des combinaisons antirétrovirales explique cette diminution massive de toutes les infections, il subsiste des différences importantes. Ainsi, l'incidence des encéphalopathies, des lymphomes, de la pneumonie bactérienne et de la tuberculose ne diminue pas autant que celle des autres infections. Il reste à savoir si cela est du au fait que certaines sont liées au système nerveux central (lymphome et encéphalopathie) ou apparaissent à un niveau plus élevé de CD4 (tuberculose et pneumonie bactérienne). De plus, il convient peut être de relativiser ces données puisqu'elles portent sur la période la plus « favorable » à savoir le premier semestre 97 (où les antiprotéases étaient utilisées massivement). On n'a pas de mesures plus récentes et on ne connaît pas encore l'impact des échappements aux traitements, plus nombreux aujourd'hui qu'il y a un an.

traitement prophylactique de la tuberculose

Un essai particulièrement intéressant a été présenté à Chicago. Cet essai multicentrique qui a recruté aux Etats-Unis, mais aussi au Mexique et en Amérique du Sud, était destiné à comparer la prophylaxie de référence à base de isoniazide (Rimifon®) sur 12 mois à une bithérapie rifampicine (Rifadine®) et pyrazimide (Pirilène®) sur seulement 2 mois. Les résultats montrent que la bithérapie se révèle tout aussi efficace pour prévenir l'apparition d'une tuberculose, et est nettement moins coûteuse. La compliance au traitement est elle aussi améliorée. La tuberculose est responsable d'un tiers des décès des personnes atteintes par le VIH.

VHS + VIH

L'herpès n'est pas à proprement parler une infection opportuniste mais une proportion importante de séropos est également infectée par le virus herpès simplex. Une étude de l'université de Seattle milite pour un traitement préventif des rechutes. En effet, des patients recevant un traitement par acyclovir (Zovirax®) avant l'apparition d'une poussée herpétique avaient une charge virale VIH beaucoup plus basse que les patients ne recevant pas de traitement. Les chercheurs suggèrent que la réactivation du VHS peut être un co-facteur important dans la pathogénèse de l'infection VIH, surtout pendant les périodes de réactivation avant même l'apparition de symptômes.



► Traitement prophylactique de l'exposition au VIH

Le traitement de l'exposition au VIH, réservé il y a encore quelques mois au personnel soignant s'étend aujourd'hui aux personnes exposées lors de relations sexuelles ou de partages de seringues. En juin dernier, ActUp avait publié un encart dans la presse qui n'est pas pour rien dans cette évolution. Nous y dénoncions l'inégalité d'accès à cette prophylaxie. Huit mois plus tard, une équipe française a présenté un premier aperçu de l'impact de cette mesure.

Elisabeth Bouvet de l'hôpital Bichat a lancé une enquête en juillet 1997 sur les pratiques de cet hôpital en matière de traitement post-exposition au VIH. De juillet à décembre, 96 personnes sont venues en consultations, 79 (83%) pour une exposition sexuelle et 17 (17%) pour une exposition par seringue. Pour les exposition sexuelles, 22 (28%) concernaient des femmes et 57 (72%) des hommes. Le temps écoulé entre l'exposition et la visite était inférieur à 72h dans 80% des cas et le statut sérolo-

gique positif des partenaires était connu dans 40% des cas. En ce qui concerne le type d'exposition, il faut noter que dans 1 cas sur 5 pour les femmes, il s'agissait d'un viol.

Le traitement a été prescrit chez 48 personnes (62%) dont 34 bithérapies et 14 trithérapies. Plus des deux tiers des patients ont suivi le traitement sur 28 jours et la compliance a semblé plus importante pour les personnes prenant une trithérapie. Pour les expositions par seringue, le traitement a été prescrit dans 70% des cas.

En conclusion, les auteurs affirment qu'il n'y a pas eu d'augmentation très importante du nombre de consultations pour des expositions au VIH. Au 31 décembre 1997, aucune séroconversion n'a été observée.



Traitement/dosage	Effets secondaires	Principales interactions	Recommandations
Inhibiteur analogue nucléosidique de la transcriptase inverse			
Retrovir® (AZT/zidovudine) Glaxo Wellcome 300-600 mg/jour approuvé pour usage pédiatrique	nausées, vomissements, anémie, neutropénie, rash, démangeaisons, fatigue, perte d'appétit.	d4T, méthadone, ganciclovir, chimiothérapies, Dilantin, fluconazole, dapsone, pentamidine, interféron, rifabutin, rifampin.	prendre de préférence à jeun. Prendre de la vitamine E ou du G-CSF pour prévenir les problèmes sanguins.
Videx® (ddl/didanosine) Bristol-Myers Squibb 400 mg/jour approuvé pour usage pédiatrique	maux d'estomac, diarrhée, pancréatites, neuropathies, maux de tête.	Pentamidine, éthambutol, ddC. Tétracycline, Nizoral, Crixivan, ganciclovir, ciprofloxacine: doivent être pris à 2 heures de la ddl.	éviter l'alcool qui augmente le risque de pancréatite.
Hivid® (ddC/zalcitabine) Hoffmann-La Roche 0,75 mg trois fois/jour approuvé pour usage pédiatrique	rashs, aphtes, nausées, neuropathie, maux d'estomac, pancréatites.	rayons, amphotéricin B, pzrimethamine, ddl, 3TC, d4T, sulfadiazine, Bactrim en IV, ganciclovir, acyclovir, foscarnet, pentamidine.	surveiller les risques de neuropathie et de pancréatite.
Epivir® (3TC, lamivudine) Glaxo Wellcome 300 mg/jour (150 mg deux fois par jour) en solution pour usage pédiatrique	maux de tête, fatigue, neutropénie, neuropathie, perte de cheveux (rare) .	le Bactrim peut potentialiser le 3TC. ddC.	surveiller les risques d'aménie et de neutropénie. Surveiller les triglycérides, spécialement chez les enfants.
Zerit® (d4T/stavudine) Bristol-Myers Squibb 40 mg deux fois/jour en solution pour usage pédiatrique	neuropathie, pancréatite, insomnie, hyperactivité, élévation des transaminases et anémie.	AZT, ganciclovir, pentamidine, ddC. interaction positive : avec le ddl.	surveiller les risques de neuropathie et de pancréatite.
*Abacavir® (1592U89) Glaxo Wellcome 300 mg/jour à l'étude pour usage pédiatrique	fatigue, douleurs abdominales, rash, fièvres, nausées.	encore mal connues.	problèmes d'hypersensibilité qui peut nécessiter l'arrêt du traitement.
Inhibiteur non-nucléosidique de la transcriptase inverse			
*Viramune® (nevirapine) Roxane Laboratoires 200 mg /jour pendant 14 jours puis 200 mg deux fois/jour	Fièvres, rash (pouvant conduire à un syndrome de Steven-Johnson dans de rares cas).	Rifabutin, rifampin, fluconazole, erythromycin, stéroïdes. La nevirapine peut affecter la biodisponibilité des antiprotéases.	surveiller l'apparition de rash.
*Rescriptor® (delavirdine) Pharmacia & Upjohn 400 mg trois fois/jour à l'étude pour usage pédiatrique	rash (pouvant conduire à un syndrome de Steven-Johnson dans de rares cas).	concentration des inhibiteurs de protéase. Eviter rifabutin, rifampin, phénobarbital, carbamazepine, également certaines amphétamines.	surveiller l'apparition de rash.
*Sustiva® (efavirenz, DMP-266) DuPont Merck 600 mg une fois/jour à l'étude pour usage pédiatrique	somnolences, rash, sinusites, diarrées, nausées, symptôme grippal.	diminue les concentrations de Crixivan.	à prendre avant de se coucher pour éviter les somnolences.
Inhibiteur de protéase			
Invirase® (saquinavir) Hoffmann-La Roche 1,800-7,200 mg/jour Fortovase : nouvelle formule à l'étude pour usage pédiatrique	peu. La mauvaise absorption nuit à l'efficacité.	rifabutin, rifampine, neuroleptiques, crixivan.	à prendre pendant le repas. N'est pas recommandé comme premier traitement en raison de sa mauvaise absorption.
Norvir® (ritonavir) Abbott Laboratories 1,000-1,200 mg/jour en solution pour les enfants	nausées, vomissements, fatigue, diarrhées, bouche pâteuse, élévation des transaminases.	nombreux. lire la notice attentive-ment, peu d'interactions avec les antihistaminiques communs et les antidépresseurs comme le prozac.	à prendre pendant le repas. Le yoghourt peut réduire les effets secondaires.
Crixivan® (indinavir) Merck & Company 800 mg trois fois/jour à l'étude pour usage pédiatrique	calculs rénaux, anémie, effets sur le métabolisme.	rifabutin, rifampine, neuroleptiques. Invirase.	à prendre à jeun, avec de l'eau. Boire au minimum 1,5l d'eau pour éviter les calculs rénaux.
Viracept® (nelfinavir) Agouron Pharmaceuticals 750 mg trois fois/jour approuvé pour usage pédiatrique	diarrhées, élévation des transaminases.	réduit l'effet du contraceptif oral ethinyl estradiol de 50%.	surveiller les diarrhées.

* médicament sans AMM à ce jour.

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

LES RéPI existent depuis maintenant près de trois ans, Protocoles depuis un an. Pour nous permettre de mieux répondre à vos attentes, merci de prendre quelques minutes pour répondre à ces questions. Vous pouvez renvoyer ce questionnaire à Act Up-Paris, RéPI, B.P. 75525 Paris cedex 11.

RéPI :

Venez-vous à la RéPI :

- 1 régulièrement, 2 occasionnellement
1 pour vous même, 2 pour un proche

Sur quels critères choisissez-vous d'assister à la RéPI :

- 1 la personnalité des experts invités
2 le sujet abordé
3 autre (précisez)

Lors de la RéPI, vous est-il arrivé de prendre la parole ?

Si oui :

- 1 pour poser des questions
2 pour témoigner
3 pour interpeller les orateurs

Pour ces phrases, êtes-vous :

- 1 tout à fait d'accord
2 plutôt d'accord
3 plutôt en désaccord
4 pas du tout d'accord

- les sujets abordés collent bien à l'actualité
- les orateurs invités sont compétents
- les thèmes abordés concernent ma santé
- les orateurs invités répondent aux questions
- les communications sont trop compliquées
- on donne la parole aux personnes atteintes
- je suis mieux armé pour négocier mon traitement
- la fréquentation de la RéPI m'a permis de retrouver du pouvoir face à mon médecin

Le dossier remis vous semble-t-il :

- complet
- clair
- utile

Consultez-vous le dossier après la réunion ?

Vous est-il arrivé de montrer des documents de la RéPI à votre médecin ?

Le fait que les RéPI soient organisées par des personnes atteintes est-il :

- important pour vous
- indifférent

Protocoles

Lisez-vous protocoles :

- 1 régulièrement, 2 occasionnellement
1 pour vous même, 2 pour un proche

Etes-vous abonné à protocoles :

- oui
non

Si vous n'êtes pas abonné, où le trouvez-vous :

- 1 à l'hôpital
2 dans une association
3 chez des amis

Pour ces phrases, êtes-vous :

- 1 tout à fait d'accord
2 plutôt d'accord
3 plutôt en désaccord
4 pas du tout d'accord

- j'ai appris ce qu'était un essai thérapeutique
- les fiches par essai sont claires et précises
- les commentaires sont utiles pour se faire une idée
- les termes utilisés sont trop compliqués
- je suis mieux armé pour négocier mon entrée dans un essai
- la lecture de la protocoles m'a permis de retrouver du pouvoir face à mon médecin
- ça donne envie de faire partie d'un essai

Etes-vous rentré dans un protocole après la lecture de la revue :

- oui
- non

Si oui, lequel ?

Commentaire, remarques :

Votre âge

Votre sexe

Votre lieu de résidence

Merci d'avoir répondu à ce questionnaire !

transmission mère-enfant dans les pays en développement : la saga des essais non éthiques

En 1994, ne s'embarassant pas de considérations éthiques, l'OMS recommandait la mise en place d'essais cliniques contre placebo visant à réduire la transmission mère-enfant selon des schémas thérapeutiques simplifiés. L'objectif était clair : aboutir à un régime allégé d'AZT par rapport à l'ACTG 076/ANRS 024 qui puisse servir de standard aux pays en développement. S'en est suivi de 1995 à 1997 le lancement par différents organismes et agences de recherche d'une dizaine d'essais menés avec placebo, puis une polémique internationale sur leur caractère non-éthique.

Lors de la conférence d'Abidjan en décembre dernier, des médecins africains se sont ouvertement prononcés contre les essais avec placebo. Le professeur M^o Pelé (OPALS, Congo) insistait pour que l'ACTG 076 soit appliqué en Afrique comme il l'est en Occident, tandis que le Secrétaire d'Etat à la Santé, Bernard Kouchner, reconnaissait lors d'une conférence de presse que les arguments pour justifier de l'utilisation du placebo ne l'avaient pas convaincu.

Le recours au placebo dans le cadre d'essais portant sur des traitements dont l'efficacité est prouvée est inadmissible, quelle que soit la raison d'être de l'essai. La recherche est suffisamment avancée pour que l'on cesse de remettre en cause l'éthique internationale chaque fois que l'on opère hors des pays occidentaux.

Les responsables des essais incriminés ont prétendu qu'il n'était pas possible, pour des raisons de faisabilité - les femmes africaines se présentant généralement tard dans les centres de santé - d'administrer l'AZT au régime 076. Pourquoi alors n'ont-ils pas menés ces recherches en France en comparant le sous régime d'AZT au régime 076? Peut être parce qu'en France personne ne les aurait laissés utiliser de placebo.

Dans les pays en développement on s'autorise des pratiques singulières, pourtant les perspectives sanitaires des pays et l'engagement des compagnies pharmaceutiques, ainsi que le rôle et l'implication des personnes atteintes évoluent. Les standards éthiques doivent être une fois pour toute recadrés afin d'éviter ces « dérapages ».

entre activistes, qui s'est tenu à Abidjan,

les malades africains étaient là pour le dire : le consentement éclairé n'existe toujours pas en Afrique. Les promoteurs d'essais continuent d'inclure des malades sans se soucier de ce qu'ils savent ou comprennent, voire en se réjouissant qu'ils ne posent pas trop de questions. Mais la communauté internationale des personnes atteintes s'organise. Les malades peuvent, quand il s'agit de recherches menées dans les pays en développement, critiquer les protocoles et exiger le respect de l'éthique. Et si les malades africains ne disposent pas encore de toutes les informations pour comprendre ces recherches, juger de l'intérêt qu'ils peuvent avoir à y participer ou des risques qu'on leur fait prendre, les malades occidentaux seront là pour les aider.

► le 18 février 1998, l'essai du CDC

portant sur le régime allégé d'AZT en Thaïlande a communiqué ses résultats. Il semblerait que le schéma de durée courte soit « plus efficace qu'une absence d'intervention » ! et réduise le risque de transmission périnatale de 51 %, en le ramenant de 18,6% sans AZT à 9,6% avec AZT (l'ACTG 076 réduit lui le risque de 70% en le ramenant de 25% à 8%). L'efficacité entre les deux régimes serait équivalente. Cette équivalence doit être confirmée car la recherche de régime allégé n'a de sens que si elle permet, a efficacité égale, de réduire les contraintes d'application des schémas thérapeutiques en s'adaptant aux spécificités des pays. Si tel est le cas, les recommandations internationales doivent intégrer ce nouveau schéma afin qu'il soit utilisé en Occident pour les femmes enceintes, atteintes du VIH et non traitées, qui se présenteraient auprès des structures sanitaires très peu de temps avant l'accouchement.

Suite à l'annonce de ces résultats, l'ANRS, le CDC, le NIH et l'ONUSIDA ont recommandé « de supprimer les groupes placebo dans les études sur la prévention périnatale ou de les remplacer par le schéma court d'AZT de l'essai du CDC », la communauté des personnes atteintes s'en réjouit et veillera à ce que ces directives soient suivies.

Par ailleurs, ces résultats doivent aboutir à de véritables recommandations applicables le plus rapidement possible afin que la population ait accès à ces traitements. Ceci implique autant les agences de recherche que les organismes internationaux qui ont à charge de prévoir le passage de ces essais à une politique d'accès aux soins plus large. Ceci implique également les bailleurs de fonds internationaux et les gouvernements qui se doivent de

► au cours du symposium

ZOOM

mettre en oeuvre les moyens nécessaires à la réalisation de ces politiques de santé.

Pour autant les résultats de ces essais ne répondent pas à toutes les questions en matière de transmission mère-enfant et d'accès au traitement.

Qu'en est-il du devenir thérapeutique de la mère ? Dès lors qu'elle est entrée dans un système de soin, on ne peut imaginer que le traitement préventif de la transmission ne soit suivi par une prise en charge thérapeutique. Elle doit être mise sous bi ou trithérapie.

De même l'enfant, lorsqu'il s'avère séropositif, doit être traité.

Par ailleurs, puisque pour l'heure dans une majorité de pays africains l'allaitement est la règle, il est primordial que des études fournissent des informations précises sur la transmission par le lait et sur l'effet de traitements antirétroviraux puissants sur cette transmission. La question suivante se pose notamment : dans quelle mesure un traitement sous bi ou trithérapie peut-il limiter le risque de transmission par allaitement tout en apportant un bénéfice thérapeutique durable à la mère ?

► à l'époque où les essais ont débuté,

l'intérêt des compagnies pharmaceutiques pour ces recherches n'était pas soutenu par des perspectives financières suffisamment prometteuses pour que ces derniers s'y engagent. Depuis la question de la distribution des traitements dans les pays en développement a été posée. La réunion de consensus sur la place des antirétroviraux en Afrique qui a eu lieu à Abidjan, a marqué l'ouverture du débat.

Le complaisant « puisqu'ils n'auront rien de mieux, c'est mieux que rien » ne peut plus être avancé lorsque l'on parle des pays en développement. Les enjeux de santé s'inscrivent dans une perspective nouvelle et les laboratoires pharmaceutiques sont maintenant désireux d'inscrire durablement leur présence dans ces pays. Des tractations entre laboratoires pharmaceutiques et organismes internationaux sur le coût de l'AZT comme du reste de la panoplie des ARV sont en cours pour rendre disponibles ces médicaments.

Dans ces conditions, est-il encore possible de transgresser complaisamment les règles de l'éthique dans les pays en voie de développement au nom de l'économie ? Par ailleurs, l'arrivée officielle des antirétroviraux en Afrique, en Amérique du sud et en Asie avec le programme pilote de l'ONUSIDA va bousculer la recherche internationale. Les promoteurs d'essais de tous les pays y voient déjà l'opportunité d'entreprendre de multiples recherches sur des régimes allégés pour toutes les combinaisons de traitements imaginables.

Les agences internationales doivent prendre les devants et prévoir un cadre éthique qui assure un contrôle de ces essais afin de juger de la pertinence de ces recherches, de proscrire l'usage de placebo lorsqu'il existe une alternative, et de prévoir systématiquement l'après essai dans les pays concernés. Les responsables de l'ONUSIDA en sont d'ailleurs conscients puisqu'étant à l'origine du programme pilote c'est immédiatement vers eux que se tournent les promoteurs d'essais intéressés.

Mais l'on ne peut pas pour autant confier cette question primordiale aux seuls organismes internationaux. Ce travail doit être mené en collaboration avec les ONG de personnes atteintes.

Suite à un article dans le numéro 3 de **protocoles**, Act Up-Paris avait saisi le CNS sur la question de l'usage non éthique de placebo dans l'essai 049 de l'ANRS et de l'éthique de la recherche dans les pays en développement. Celui-ci a répondu favorablement. Act Up-Paris est convié à la séance plénière du conseil prévu le 14 mars 1998.

► l'allaitement

C'était l'argument fétiche qu'agitaient les responsables de l'ANRS pour légitimer l'usage du placebo : l'allaitement rendrait inopérante toute comparaison avec le traitement de référence.

Dans les faits, les promoteurs de l'essai nous ont expliqués qu'ils s'étaient sentis soudain responsables des contaminations par allaitement des enfants inclus dans leur essai. Ils ont donc tenté de contraindre les femmes à ne plus allaiter, en Côte d'Ivoire comme au Burkina Faso. L'OMS recommandant pour l'heure l'allaitement compte tenu de son rôle protecteur global, cette tentative s'est révélée être un échec : 90% des femmes ont continué à allaiter leur enfant. A ce stade là et devant la polémique mondiale sur le caractère non éthique des essais, les responsables de l'ANRS se sont donc remis à parler de l'allaitement : l'allaitement comme caution du placebo. Nous émettons de sérieuses réserves à l'égard des résultats qui devront nous être présentés prochainement : comment en effet peut-on espérer des résultats exploitables ? S'il paraît indispensable que de véritables essais sur l'allaitement soient entrepris, pourquoi n'ont-ils pas été développés, en dehors de la problématique du sous régime d'AZT, et sur une période suffisamment longue pour fournir des données scientifiques utilisables ?

glossaire

► analogue nucléosidique

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

► ANRS

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

► antiprotéase

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

► antivirogramme

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

► aveugle

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

► B.P.C (Bonnes Pratiques Cliniques)

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

► biodisponibilité

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

► biopsie

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

► CCPPRB

Comité de Consultation pour la Protection des Personnes se prêtant la Recherche Biomédicale. Comité émettant un avis chaque fois qu'un essai thérapeutique est mis en place, en vue de ne pas nuire aux patients participant à l'essai, soit sur le plan moral, soit sur le plan médical. Un tel comité existe dans chaque établissement hospitalier où est conduit un essai, il dispose d'un droit de veto.

► CD4

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

► CD8

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

► charge virale

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

► cohorte

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

► compassionnel (accès)

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

► compliance

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

► consentement éclairé

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

► double aveugle

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

► échappement

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

► escalade de dose

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

► essai clinique

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

► galénique

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

► génotypie

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

► in vitro/in vivo

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

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

► INNTI

Inhibiteurs Non Nucléosidiques de la Transcriptase Inverse. Classe de médicaments agissant au niveau de la transcriptase inverse du VIH mais de manière différente des analogues nucléosidiques. Parmi eux : la delavirdine, le loviride et la névirapine.

► lymphocytes T

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

► MEC

Moniteur d'études cliniques.

► phénotypie

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

► PCR

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

► placebo

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

► primo-infection

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

► protocole

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

► randomisation

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

► résistance

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

► synergie

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

► toxicité

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

► transcriptase inverse

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

► versus

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

les médias d'act up-paris

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

► action

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

► action = vie

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

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

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

► internet

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

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

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

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

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

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

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

► information = pouvoir

Une brochure sur les essais cliniques pour les personnes atteintes par le VIH. Pour mieux comprendre le principe des essais, comment ils sont menés, ce que vous pouvez en attendre, les questions que vous devez vous poser avant d'y participer.

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

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

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

nous contacter

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

01 49 29 04 04