

[intro] Échappement: quelles stratégies adopter?

Les résultats des études sur l'abacavir testé sur des patients lourdement pré-traités ont montré l'importance du croisement de résistances au sein même de la classe des analogues nucléosidiques. Les croisements sont encore plus fulgurants pour les inhibiteurs de protéase, et la prochaine génération est programmée pour être active contre les virus résistants aux seuls ritonavir et indinavir.

Seules de nouvelles classes d'antiviraux, qui devront assurer leur succès par une observance plus aisée et une puissante activité, rendront possible un bénéfice décisif pour les patients en échec thérapeutique complet. Dans ce cas, le concept de trithérapie classique doit donc être dépassé.

Ainsi, diverses stratégies peuvent être développées en suivant l'exemple australien (voir protocoles n° 4). Le moins qu'on puisse dire, c'est que les médecins français manquent singulièrement d'imagination, à voir le peu de stratégies concrètes sorties de la réunion du 6 avril, consacrée par l'ANRS au problème de l'échappement (notre dossier pages 12 à 16).

Des régimes moins lourds que l'essai australien (qui utilise 6 molécules quand même), comprenant les dernières molécules combinées avec des molécules déjà utilisées peuvent être suivis.

D'autres produits comme le dextrim de

sulfate, le ganciclovir ou des cures d'hydroxyurée pourraient être utilisés avec efficacité. Ces propositions, malgré leurs faiblesses concernant notamment l'adhésion à des protocoles contraignants, sont opportunes pour les malades qui connaissent une détérioration importante de leur système immunitaire. Pour eux, il s'agit bien de traitement de sauvetage. Au sein du groupe Dormont, cette expression fait bondir : trop alarmiste, trop démoralisante. C'est pourtant bien de cela qu'il s'agit pour des milliers de patients, qui attendent autre chose des spécialistes qu'un discours politiquement correct.

[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).

2 REPÈRES

ESSAIS INFECTIONS OPPORTUNISTES

- 4 WV 15376
- 5 WV 15705

ESSAIS D'ANTIRÉTROVIRAUX CONTRE LE VIH

- 6 CNA/B 3005

ESSAI TRANSMISSION MATERNO-FŒTALE

- 7 ANRS 083

ESSAIS DÉJÀ COMMENTÉS

- 8 ET TOUJOURS...

ZOOM

- 9 ESSAIS ARRÊTES
- 10 NOUVELLES MOLECULES

- 12 SPECIAL ECHAPPEMENT

- 17 VOTRE AVIS

- 18 GLOSSAIRE

- 20 LE NERF DE LA GUERRE

CRITÈRES	WV 15376	WV 15705	CNA/B 3005	ANRS 083
NAÏFS	OUI	NON	OUI	NON
PRÉ-TRAITÉS	NON	OUI	NON	SANS INN
CHARGE VIRALE	INDIFFÉRENT	INDIFFÉRENT	≥ 10 000	INDIFFÉRENT
NOMBRE DE CD4	INDIFFÉRENT	INDIFFÉRENT	≥ 100	INDIFFÉRENT
INFECTIONS OPPORTUNISTES	OUI: CMV	OUI: CMV	NON	NON
BÉNÉFICE DIRECT	OUI	OUI	OUI	OUI POUR L'ENFANT

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 Francs pour 6 numéros.**

protocoles
est un bulletin édité
par Act Up-Paris.

**Directeur
de la publication**
Philippe Mangeot

**Rédacteur
en chef**
Christophe Martet

Design
Bleu Cobalt

Maquette
Sylvère Beltrando
Didier Billon

**Ont participé
à ce numéro**
Jean Cazentre
Marie de Cenival
Maryvonne Molina
Samuel Somen

Imprimerie
Autographe /Paris

nous contacter

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

01 49 29 04 04

repères

► essais, les lieux

Nous avons indiqué pour chaque essai les coordonnées de l'investigateur principal. La liste des différents centres qui recrutent à Paris comme en province peut vous être communiquée par téléphone au **01 49 29 04 04**, les lundis et vendredis de 15h00 à 19h00.

► réfléchir

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

► 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	CRIVAN®
		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]

WV 15376

[produits roche]

évaluation de la tolérance et de l'efficacité du valganciclovir (oral) en comparaison au ganciclovir (intraveineux) en traitement d'attaque des rétinites à CMV.

► à qui s'adresse cet essai ?

A des patients chez qui l'ophtalmologue vient de diagnostiquer une rétinite active à CMV.

► commentaire

Une bonne nouvelle sur le front des traitements des infections opportunistes, et principalement pour l'une des plus invalidantes, la rétinite à CMV. Certes, cet essai voit le jour au moment où les infections opportunistes sont en baisse. Il n'empêche qu'on ne peut que se réjouir de cet essai qui, s'il s'avère que le traitement oral est aussi efficace que le traitement par voie intraveineuse, devrait grandement faciliter le traitement et **améliorer le confort de vie des malades**. Pour l'instant, seuls les traitements par cidofovir, ganciclovir et foscarnet par voie intraveineuse sont approuvés. Depuis quelques années, une forme orale du ganciclovir était utilisé dans le traitement de maintenance des épisodes de rétinite à CMV, mais la mauvaise biodisponibilité (6-9%) de cette forme orale ne l'indiquait pas pour le traitement d'attaque. Une nouvelle forme, le valganciclovir (Progan®) a été développée par Roche et **présente une biodisponibilité très supérieure (60,9%)**. Parce qu'il s'agit du premier essai d'efficacité du valganciclovir, seuls les patients ayant une atteinte rétinienne ne menaçant pas la vision seront inclus. Enfin, il existe des interactions connues avec certains anti-rétroviraux qui peuvent augmenter leurs effets secondaires. Espérons toutefois que cet essai permettra de montrer clairement l'équivalence des deux traitements.

Qui contacter?

► investigatrice principale

Dr Sophie Matheron

Hôpital Bichat Claude Bernard,

75018 Paris

01 40 25 78 83

0149 29 04 04

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

Pourra-t-il en effet inclure assez de patients?

► quel est l'objectif de cet essai ?

Les objectifs principaux sont :

- évaluer l'efficacité et la tolérance du valganciclovir pour des patients chez qui on vient de diagnostiquer une rétinite à CMV,
- évaluer les effets du traitement d'attaque et de maintenance par valganciclovir sur la charge virale CMV, mesurée par PCR.

► quels sont les critères pour y entrer ?

- patients avec une rétinite à CMV nouvellement diagnostiquée et confirmée par photographie.
- patients de plus de 13 ans
- utilisation d'une méthode contraceptive efficace pendant toute la période de l'essai et dans les 90 jours suivants.
- test de grossesse négatif pendant la période d'inclusion.

► quels sont les traitements proposés ?

Après une première visite pendant laquelle seront effectués les examens sanguins et ophtalmologiques, les patients seront randomisés en deux groupes :

- **groupe 1** : valganciclovir oral: 900 mg (2 comprimés de 450 mg) deux fois par jour à prendre après les repas pendant trois semaines, puis 900 mg (2 comprimés par jour) pendant une semaine.
- **groupe 2** : ganciclovir (5 mg/kg) par voie intraveineuse, à raison d'une perfusion d'une heure 2 fois par jour pendant trois semaines puis d'une perfusion d'une heure par jour pendant une semaine.

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

La période de traitement d'attaque dure **quatre semaines**. A l'issue de cette première période, la phase d'extension prévoit un traitement d'entretien (pour prévenir les rechutes) à raison de deux comprimés de valganciclovir à prendre après un repas, une fois par jour.

► quand aurez-vous connaissance de vos résultats ?

Vous verrez le médecin en consultation chaque semaine pendant les 4 semaines de traitement d'attaque. A cette occasion, un examen clinique, des prélèvements sanguins, des examens du fond d'oeil seront effectués.

4
WV15376

WV 15705

[produits roche]

étude en ouvert de la tolérance du valganciclovir (oral) dans le traitement des rétinites à CMV.

► à qui s'adresse cet essai ?

A des patients atteints de sida et déjà traités pour une rétinite à CMV depuis un minimum de quatre semaines.

► commentaire

Pour les données concernant le valganciclovir, **reportez-vous à la fiche précédente.** Cet essai permet la mise à disposition plus large du valganciclovir oral à des patients déjà traités pour une rétinite à CMV depuis 4 semaines au moins au moyen des médicaments actuellement disponibles. Les patients **doivent être informés** du fait que l'essai comparatif entre la forme orale et la forme intraveineuse est en cours et qu'il n'y a donc pas encore de données de comparaison entre les deux traitements.

► quel est l'objectif de cet essai ?

Les objectifs principaux sont :
- évaluer la tolérance du valganciclovir en traitement d'une rétinite à CMV.

► quels sont les critères pour y entrer ?

- patients avec une rétinite à CMV **traités depuis au moins quatre semaines**, soit par ganciclovir, foscarnet ou cidofovir,
- patients de plus de 13 ans,
- utilisation d'une méthode contraceptive efficace pendant toute la période de l'essai et dans les 90 jours suivants,
- test de grossesse négatif pendant la période d'inclusion.

► quels sont les traitements proposés ?

Les patients présentant une rétinite active prendront le valganciclovir après les repas, à raison de 2 comprimés 2 fois par jour pendant 21 jours en traite-

ment d'attaque

Les patients présentant une rétinite cicatricielle prendront le valganciclovir après le repas, à raison de 2 comprimés une fois par jour en traitement d'entretien.

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

Plusieurs cycles de traitement d'attaque et de traitement d'entretien sont autorisés.

► quand aurez-vous connaissance de vos résultats ?

Vous verrez le médecin en consultation deux semaines après le début du traitement, puis tous les mois. A chaque visite un examen clinique, des prélèvements sanguins, des examens du fond d'oeil seront effectués. **Une interruption du traitement** peut être décidée en cas de baisse des globules blancs.

Qui contacter?

► investigatrice principale

Dr Sophie Matheron
Hôpital Bichat Claude Bernard,
75018 Paris

01 40 25 78 83

0149 29 04 04

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

WV 15705⁵

CNAA/B3005 [glaxowellcome]

évaluation de la tolérance et de l'efficacité de l'association AZT/3TC/abacavir en comparaison à AZT/3TC/indinavir

► à qui s'adresse cet essai ?

A des patients naïfs de traitement

► commentaire

Cet essai vise à comparer l'association de trois analogues nucléosidiques à une trithérapie de référence comprenant deux analogues nucléosidiques et une antiprotéase. L'abacavir fait partie des nouveaux analogues nucléosidiques et les premiers résultats d'essais chez des personnes non traitées montre qu'il a une **activité antirétrovirale importante** et qu'il pénètre bien dans le cerveau. Il peut être intéressant de commencer un traitement antirétroviral sans antiprotéase. Cependant, nous avons déjà souligné à plusieurs reprises que l'association de l'AZT et du 3TC n'était peut être pas la meilleure en première intention, compte tenu du fait que l'AZT pourrait nuire à l'efficacité d'autres médicaments pris en relais et de la même classe (principalement le d4T). Rien ne permet cependant de dire si ce phénomène, qui a été étudié dans des essais de bithérapie se retrouve dans le cadre d'une trithérapie.

Cependant, **l'utilisation de l'abacavir est à surveiller**. En effet, dans le cadre de l'utilisation compassionnelle de ce médicament a été observée chez 3% des patients une réaction de type allergique avec des symptômes tels que vomissements, fièvre (le symptôme à surveiller de très près), diarrhée et éruptions cutanées (rash). A ce jour, tous ces symptômes sont survenus au cours des 28 premiers jours de traitement par abacavir et ont disparu à l'arrêt du traitement. Chez des patients ayant repris le traitement, les symptômes sont réapparus, plus sévères encore, menaçant la vie chez quelques patients. Si ces symptômes devaient survenir lors de votre participation à cet essai, il faut immédiatement arrêter l'abacavir et contacter votre médecin. En aucun cas, **vous ne**

qui contacter ?

► **investigateur principal**
Pr François Raffi
Hôtel Dieu, 44035 Nantes

02 40 08 33 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

devrez reprendre le traitement, sauf avis contraire du médecin.

C'est d'autre part un essai assez contraignant, puisque les patients prendront de fait une fausse (c'est à dire soit un placebo d'indinavir, soit d'abacavir pour chaque bras) quadrithérapie, avec la nécessité d'une bonne compliance et des horaires de prise stricts. N'hésitez pas à en parler avec le médecin.

► quel est l'objectif de cet essai ?

Les objectifs principaux sont :

- comparer la durée de l'effet antirétroviral des deux associations,
 - comparer l'activité antirétrovirale précoce de AZT/3TC/abacavir versus AZT/3TC/indinavir après les 16 premières semaines de traitement en comparant la proportion de patients ayant une charge virale inférieure à 400 copies/ml et l'évolution des lymphocytes CD4,
 - évaluer la tolérance de AZT/3TC/abacavir versus AZT/3TC/indinavir après 16 semaines et 48 semaines de traitement,
- Des mesures de l'apparition de résistances seront effectuées (analyse génotypique et phénotypique).

► quels sont les critères pour entrer ?

- aucun antécédent de traitement antirétroviral,
- lymphocytes CD4 \geq 100/mm³,
- charge virale > 10 000 copies/ml.

► quels sont les traitements proposés ?

Les patients seront randomisés en deux groupes :

- **groupe 1** : AZT/3TC (1 comprimé combiné matin et soir) + abacavir (1 comprimé à 300 mg matin et soir) + placebo d'indinavir (4 gélules de 200 mg à prendre toutes les huit heures),
- **groupe 2** : AZT/3TC (1 comprimé combiné matin et soir) + placebo d'abacavir (1 comprimé matin et soir) + indinavir (4 gélules de 200 mg à prendre toutes les huit heures).

► combien de temps prendrez-vous le traitement ?

Il est prévu une période de traitement de 48 semaines pendant laquelle vous ne saurez pas si vous prenez de l'abacavir ou de l'indinavir.

► quand aurez-vous connaissance de vos résultats ?

Le premier résultat de la charge virale qui vous sera communiqué sera celui de la semaine 16. A ce moment-là et si une charge virale supérieure à 400 copies/ml était confirmée lors d'un second prélèvement, vous aurez la possibilité d'opter pour d'autres traitements ou de garder le traitement en aveugle.

ANRS 083

étude de l'efficacité et de la tolérance de la névirapine pour la prévention de la transmission materno-foetale.

► à qui s'adresse cet essai?

Cet essai s'adresse à des femmes enceintes infectées par le VIH-1, qui sont dans leur troisième trimestre de grossesse.

► commentaire

La prise d'AZT par les femmes enceintes permet de diminuer de façon importante le risque de transmission materno-foetale. Cet essai est très intéressant puisqu'il permettra de savoir si la prise de névirapine en plus de l'AZT prophylactique **permet de réduire plus fortement encore** le nombre de contaminations, en sachant que des études ont montré une bonne tolérance de la névirapine pour la femme enceinte et le fœtus en fin de grossesse. On sait que cette molécule traverse bien la barrière placentaire et donne chez l'enfant des concentrations équivalentes à celles retrouvées chez la mère.

D'autre part la prophylaxie limitée à une prise dans le bras névirapine permet d'éviter l'émergence de virus résistants au produit, qui reste ainsi disponible pour un traitement ultérieur.

Comme dans le cadre de l'essai ACTG 075 (protocole AZT), **l'allaitement est exclu**.

Cet essai a reçu l'accord du CCPPRB, mais devrait commencer à recruter seulement à partir du mois d'août.

► quels sont les critères pour y entrer

Les femmes volontaires doivent :

- être infectées par le VIH-1,
- être enceinte depuis au moins 7 mois,
- ne pas avoir d'antécédent de traitement par analogue non nucléosidique de la transcriptase inverse,
- ne pas participer à un autre essai sur la transmission materno-foetale,

Le consentement éclairés **doit également être signé par le conjoint**, et autre futur parent.

► quelle est la prophylaxie proposée ?

Les volontaires de cet essai seront réparties en double aveugle entre un bras avec névirapine et un bras avec un placebo de névirapine:

- **dans le bras névirapine**, la femme enceinte prend 200 mg de névirapine pendant le travail et 2 mg par kg de névirapine sont administrés à l'enfant entre le deuxième et le troisième jour de vie,
- **dans le bras placebo**, la femme enceinte et son enfant prennent le placebo de névirapine dans les mêmes conditions.

Le suivi du protocole de la prévention de la transmission verticale du VIH avec l'AZT est vivement recommandé aux participantes de cet essai, sans exclure la prise d'autres antirétroviraux.

► quel est le suivi de l'essai?

Les femmes sont incluses une à huit semaines avant l'accouchement. Deux examens cliniques avec une prise de sang sont effectués: l'un avant l'inclusion dans l'essai et l'autre au moment de l'accouchement.

Le suivi de leur enfant est de 6 mois pendant lesquels 5 prises de sang sont réalisées.

► quels sont les objectifs de l'essai?

L'objectif principal est d'évaluer l'incidence de la névirapine, sur la transmission materno-foetale du VIH-1

Les objectifs secondaires sont d'évaluer sa tolérance pour la femme enceinte et l'enfant, d'étudier la relation entre la charge virale à l'accouchement et le taux de transmission du VIH et d'évaluer l'effet de la névirapine sur la charge virale des enfants infectés.

qui contacter?

► investigateur principal

Pr Jean-François Delfraissy,
Hôpital de Bicêtre,
94276 Kremlin-Bicêtre

01 45 21 28 91

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

et toujours...

► 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 CCPRB, le traitement par d4T+3TC a remplacé le traitement par AZT+3TC initialement prévu.

► ANRS 074

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

à qui s'adresse cet essai ?

Cet essai s'adresse à des patients dénutris (perte de poids importante liée au VIH) sans critère de charge virale ou de CD4. 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 20^{ème} patient randomisé, toutefois seulement 6 patients avaient été inclus à la fin mars 98.

► 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 3 inclusions ont été réalisées.

► ANRS 079

Essai randomisé de phase II d'un traitement par interleukine 2 administrée par voie sous cutanée associé à un traitement antirétroviral (d4T/3TC/indinavir) comparé à un traitement antirétroviral seul.

à qui s'adresse cet essai ?

A des patients n'ayant jamais développé de maladies opportunistes et ayant entre 200 et 500 CD4, n'ayant jamais suivi de traitement antirétroviral ou ayant été traités pendant au moins trois mois par des analogues nucléosidiques excluant le d4T et le 3TC.

L'essai est toujours en cours et avait recruté en avril 56 patients sur les 160 prévus.

► 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. Cet essai qui recrute vite (92 patients recrutés en mars 98 pour 120 espérés) devrait voir les inclusions terminées assez rapidement.

► ILSTIM [ANRS 082]

Etude comparative de l'efficacité immunologique et de la tolérance de l'interleukine 2 chez des patients traités ayant entre 25 et 200 CD4/mm³ et une charge virale inférieure à 1000 copies.

à qui s'adresse cet essai ?

A des patients suivant un traitement antirétroviral optimal comprenant une antiprotéase depuis au moins 6 mois n'ayant pu ou pas obtenu de remontée des CD4 (situés entre 25 et 200) malgré une charge virale inférieure à 1000 copies, observant et supportant bien leur traitement.

Dans la première phase de l'essai, l'IL2 sous-cutanée est administrée par cure de 5 jours toutes les six semaines. Pendant la deuxième phase de l'essai, les patients répondeurs (critère d'augmentation du nombre des CD4) espacent les cures et reçoivent une seule injection d'IL2. Suite aux demandes des cliniciens, un amendement permet d'inclure des patients ayant eu moins de 25 CD4 au moment de leur mise sous trithérapie.

► 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 (abacavir), 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.

Les inclusions pour cet essai international avaient débuté au début de l'année en Grande-Bretagne et l'essai a été lancé en France en avril.

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

essais arrêtés

Rebelote!

Moins de deux mois après l'arrêt des essais de l'ANRS sur la prévention de la transmission materno-foetale (voir protocoles 4), l'Agence a publié le 24 mars un communiqué de presse annonçant l'arrêt de l'essai COTRIMO-CI (ANRS 059).

De quel essai s'agit-il?

L'intitulé de l'essai était le suivant : «prophylaxie des événements morbides infectieux par le cotrimoxazole (Bactrim®) chez les patients à un stade paucisymptomatique de l'infection par le VIH dans les formations sanitaires urbaines d'Abidjan, Côte d'Ivoire.»

Le hic de cet essai, qu'Act Up avait déjà dénoncé lors de sa préparation en 1995, est qu'il comportait un bras placebo. Alors que l'efficacité du Bactrim® sur un certain nombre d'infections opportunistes était avérée depuis des années, **l'ANRS s'entêtait à poser des questions inutiles** et à mettre en danger la moitié des participants de l'essai.

Au 31 décembre 1997, après une durée moyenne de suivi de 7 mois chez 509 patients, les résultats intermédiaires faisaient apparaître une réduction de 50% de l'incidence des événements graves dans le groupe cotrimoxazole par rapport au groupe placebo. Et l'ANRS d'ajouter, sans rire, que cet essai «est le premier à démontrer, en Afrique, l'intérêt prophylactique du cotrimoxazole dans la survenue des complications graves chez des patients infectés par le VIH».

► la réaction d'Act Up ne s'est pas faite attendre.

Le jour de la publication du communiqué de presse de l'ANRS, la commission Nord-Sud publiait le communiqué dont voici quelques extraits :

«Par l'utilisation d'un placebo, l'ANRS s'est rendue coupable de manquements aux règles d'éthiques les plus élémentaires. Un essai de ce type **n'aurait jamais dû voir le jour**, car il était symptomatique du cynisme des promoteurs de recherches occidentaux qui abusent trop souvent des populations des pays en voie de développement». Lors d'une mission en Côte d'Ivoire, des membres d'Act Up ont discuté avec des malades inclus dans l'essai. Conscients

d'avoir servi de cobayes, ils s'insurgent contre le fait qu'ils ne recevront du Bactrim® que jusqu'en décembre de cette année. Act Up-Paris exige que l'ANRS leur garantisse d'une manière ou d'une autre et tant qu'ils en feront la demande, la dispensation gratuite de Bactrim.

► quelques jours après l'arrêt de cet essai, l'ANRS interrompait un autre essai du même type que COTRIMO-CI, KOTRIMAF (ANRS 065).

Cet essai visait à montrer l'impact du cotrimoxazole sur la survie et la prévention des infections au cours de l'infection VIH au Sénégal.

Il est aujourd'hui du devoir des médecins engagés dans les recherches en Afrique de faire en sorte qu'aucun essai de ce genre ne puisse avoir lieu à l'avenir. Quant au Bactrim®, sa mise à disposition en Afrique est aujourd'hui un devoir.

nouvelles molécules et leurs études

Dans cet article, nous allons faire le point sur certaines molécules qui sont désormais pour la plupart disponibles en France via des ATU.

► analogues non nucléosidiques

efavirenz (Sustiva®)

Le principal effet secondaire de l'EFZ est une sensation de vertige ou des étourdissements. Il est donc recommandé de prendre ce médicament au coucher.

Une étude, présentée dans l'abstract n° 692 à Chicago.

L'efavirenz (EFZ) a été pris une fois par jour avec l'antiprotéase indinavir (IDV) chez 101 patients qui avaient une expérience d'analogues nucléosidiques (AZT, ddI, ddC, d4T). Dans les 12 premières semaines de cet essai, 59 patients ont reçu la combinaison d'EFZ + IDV, alors que 42 ne recevaient que de l'IDV puis EFZ + d4T. Les résultats après 60 semaines de traitements montrent que 89% des patients ayant reçu la bithérapie dès le départ avait atteint et maintenu une charge virale indétectable à moins de 400 copies/ml et pour 81% en dessous de 40 copies/ml. Les patients ont eu une élévation moyenne des CD4 de 267/mm³. Comme on pouvait s'y attendre, les patients ayant pris EFZ + IDV depuis le début font mieux que ceux qui ont ajouté EFZ + d4T à la 12^{ème} semaine. Chez ces derniers, seulement 68% étaient indétectables et la moyenne d'élévation des CD4 était de 210 CD4/mm³.

EFZ a semblé bien toléré dans cette étude, et seulement trois patients ont dû arrêter à cause de rashes. Cette étude suggère en outre la possibilité d'un traitement avec seulement deux médicaments, plus facile à prendre (quoique... avec l'indinavir), qui peut être tout aussi efficace que le cocktail actuellement en vigueur, la trithérapie.

EFZ + AZT + 3TC

Chez des patients naïfs de traitement, trois doses différentes d'EFZ étaient administrées (ou son placebo) en combinaison avec l'AZT et le 3TC.

Un total de 137 patients étaient inclus et randomisés pour recevoir :

AZT (300mg, deux fois par jour) + 3TC (150mg deux fois par jour) + EFZ (200mg ou 400mg ou 600mg une fois par jour) ou son placebo.

Les patients avec placebo ont ajouté de l'EFZ + indinavir à la 16^{ème} semaine pour ne pas poursuivre une bithérapie.

La médiane des CD4 était de 370 et la charge virale moyenne.

Après 24 semaines de traitement, la charge virale

était indétectable (à moins de 400 copies/ml) :

- chez 96% des patients recevant l'EFZ à 200 mg
- chez 91% des patients recevant l'EFZ à 400 mg
- chez 100% des patients recevant l'EFZ à 600 mg
- et seulement chez 65% des patients recevant AZT + 3TC (puis EFZ + IDV à la 16^{ème} semaine).

Tous les bras avec des doses d'EFZ faisaient également mieux avec le test à 40 copies/ml. Le nombre de CD4 a augmenté pour tous les groupes, le gain le plus important étant dans le bras avec de l'EFZ à 600 mg, avec + 170 CD4.

Ces données suggèrent que l'efavirenz est un nouveau médicament puissant, mais ces études restent partielles et de nouveaux essais plus larges devraient être publiés durant l'été. Ainsi, l'activité de l'efavirenz chez des patients prétraités par d'autres analogues non nucléosidiques n'est pas connue mais elle est sans doute diminuée par l'existence de résistance croisée.

► inhibiteurs de protéase amprenavir

Deux études ont analysé l'activité antirétrovirale de combinaisons contenant de l'amprenavir (141W94).

amprenavir + abacavir

Sur 11 patients naïfs avec des CD4 supérieurs à 400 et une charge virale supérieure à 5000 copies ayant atteint 24 semaines de traitement :

- 80% des patients ont une charge virale indétectable à la 4^{ème} semaine (ils avaient tous une charge virale basse). A la 24^{ème} semaine, 9 des 11 patients ont une charge virale inférieure à 50 copies.

La combinaison était bien tolérée, mais 5 patients ont développé des rashes après 6 à 9 jours de traitement. Trois patients ont pu conserver le traitement.

essai «incestueux»

Une autre étude a inclus 13 patients en phase de séroconversion symptomatique (groupe 1) et 12 séropositifs ayant une charge virale supérieure à 5000 copies/ml (groupe 2) avec une combinaison de 4 drogues (abacavir, amprenavir, AZT + 3TC). Cette association est la même que celle utilisée pour l'essai quest sur la primo infection que nous avons présenté dans protocoles n° 4. A la 20^{ème} semaine, la médiane des CD4 passait de 560 à 793 dans le groupe 1 et de 315 à 520 dans le groupe 2. La charge virale à J0 était de 192 641 copies dans le groupe 1 et de 57 174 copies/ml dans le groupe 2. A la 20^{ème} semaine, 12 patients sur 16 avait une charge virale inférieure à 100 copies/ml. Le traitement a été bien toléré.

amprenavir + inhibiteur de protéase

Une étude comprenait l'amprenavir en combinaison avec d'autres inhibiteurs de protéase ou en monothérapie pendant trois semaines (vous ne rêvez pas, Glaxo l'a fait) puis l'ajout de l'AZT + 3TC. Il s'agit donc

Z O O M

d'une quadrithérapie. Les 33 patients avaient plus de 200 CD4 et une charge virale supérieure à 10 000 copies/ml.

À la 16^{ème} semaine, la réduction de la charge virale était de :

- 2,49 log dans le bras saquinavir
- 3,75 log dans le bras indinavir
- 1,84 log dans le bras nelfinavir
- et enfin -2,79 log dans le bras amprenavir + 3TC + AZT.

Dans ce dernier bras ainsi que le bras indinavir, plus de 70 % des patients avaient une charge virale inférieure à 20 copies à la 16^{ème} semaine.

Bien qu'il s'agisse d'un nouvel inhibiteur de protéase, l'amprenavir ne diffère pas des autres médicaments de cette même classe. Il y a donc des risques que les résistances croisées existent. Il semble que son efficacité est équivalente à celle des autres antiprotéases.

► nucléosides

abacavir

C'est un nouvel antiviral de la famille des analogues nucléosides.

Bien qu'il paraisse avoir une activité plus forte que les autres nucléosides, son profil de résistance est croisé avec celui du 3TC. Les informations concernant des traitements de sauvetage avec l'abacavir sont pour l'instant assez décevantes (seulement 25% de bons répondeurs).

Un document de l'Agence du Médicament a été distribué lors d'une réunion avec le TRT-5 le 6 mars dernier. Il porte sur les problèmes liés à la prise d'abacavir et notamment l'hypersensibilité au médicament. La lettre d'information aux patients indique: « Nous tenons à attirer votre attention sur le fait que l'abacavir peut entraîner généralement en début de traitement, une réaction allergique. Les premiers symptômes peuvent être les suivants : fièvre, malaise, nausées, vomissements, diarrhées. Dans certains cas, ces symptômes peuvent être associés à une éruption cutanée survenant immédiatement ou quelques jours après. Ces symptômes régressent à l'arrêt de l'abacavir. La reprise de l'abacavir risque

d'entraîner l'apparition d'effets indésirables plus graves que lors du premier épisode, pouvant menacer la vie et conduire, dans certains cas, au décès ». Dès que vous suspectez une réaction allergique à l'abacavir, vous devez en informer votre médecin. Si celui-ci n'est pas joignable, l'Agence conseille d'arrêter le traitement. Ne jamais reprendre l'abacavir si vous l'avez arrêté.

Ces informations montrent qu'il est nécessaire d'être très vigilants au démarrage d'un traitement avec de l'abacavir.

préveon®

Ce nouvel antirétroviral du laboratoire américain Gilead Sciences tient lui aussi plutôt mal ses promesses. Lors des essais in vitro, ce médicament présentait une bonne efficacité mais qui ne semble pas confirmée par les essais cliniques rendus publics par le laboratoire.

Voici les résultats intermédiaires à 20 semaines de l'essai GS411, réalisé aux Etats-Unis sur 85 patients naïfs de traitement et randomisés en cinq bras.

Le tableau ci-dessous montre que préveon® a une activité antirétrovirale équivalente au bras contrôle, avec même un bras (préveon® + 3TC + IDV) supérieur. Seul « avantage » pour l'instant de ce médicament, il est pris en une seule dose quotidienne. Mais son avenir semble un peu compromis par des résultats bien tièdes.

Après 20 semaines de traitement	PREVEON + IDV + ZDV + 3TC	PREVEON + IDV+ZDV	PREVEON + IDV +3TC	PREVEON + IDV + D4T	BRAS CONTROLE : IDV+ZDV+3TC
variation charge virale	-2,31	-2,12	-2,50	-2,34	-2,15
charge ≤ 400 copies	80% 8/10	83% 10/12	80% 12/15	79% 11/14	80% 12/15
variation CD4	+99	+82	+89	+129	+66

échappement quelles stratégies adopter ?



Jaque Catelain, Le Vertige, film de M. L'Herbier, décors de Mallet-Stevens (1926).



Le 6 avril dernier s'est tenue à l'ANRS une réunion de cliniciens et de chercheurs pour tenter de mieux définir l'échec thérapeutique et proposer des solutions concrètes aux patients se retrouvant dans cette situation. Les associations étaient présentes et voici le compte-rendu de cette journée de réflexion, rédigé par Maryvonne Molina membre de la commission Traitements & Recherche.

► tests des résistances

Françoise Brun Vézinnet (virologue à l'hôpital Bichat) rappelle les principaux tests utilisés pour la mesure des résistances aux antiviraux et la complexité de leur interprétation. Elle propose leur utilisation dans l'immédiat pour la détection des résistances primaires, c'est-à-dire au moment de l'instauration d'un traitement de la primo-infection, pour les femmes enceintes et pour les enfants dont la mère a été traitée.

► échec virologique aux antiprotéases

François Clavel (virologue) détaille les échecs virologiques aux antiprotéases. Plusieurs cas sont étudiés: **les échecs précoces**

Ils apparaissent avec une charge virale > 200 copies après avoir été indétectable et dont le moteur principal ne serait pas dans l'apparition de résistances. En effet, les virus résistants sont encore minoritaires, la résistance est en " gestation " : dans ce cas, les tests ne sont pas assez sensibles.

les échecs confirmés

Ils apparaissent avec une charge virale > 10 000 copies après une réponse complète. L'ers mutants sont détectables, la résistance est mesurable, souvent limitée à une classe. C'est la meilleure utilisation des tests.

les échecs avancés

avec une large résistance de classe et une charge virale réfractaire à tout traitement. Y a-t-il encore de la place pour les antiprotéases? Le risque de résistances croisées augmente avec le nombre de mutations et avec le niveau de résistance.

Le génotype n'est sans doute pas un bon outil, l'ajustement du traitement pourrait peut-être se faire au

mieux avec le phénotype. Le test phénotypique développé par Pasteur appelé RVA ou Recombinant Virus Assay nécessite la création d'un virus recombinant infectieux placé en culture en présence de plusieurs concentrations d'antirétroviraux.. Pour le moment, seules les résistances aux antiprotéases sont en développement. Un gros travail reste à faire concernant la reproductibilité du test, la sensibilité aussi, et la corrélation génotype/phénotype. Pour aller plus loin dans la validation clinique du RVA, des essais comparatifs seront nécessaires, sur des cas d'échecs peu avancés. Ces essais pour valider la valeur prédictive du RVA devront comporter deux orientations thérapeutiques bien définies.

► propositions pour les patients en premier échec thérapeutique

Le groupe 1, coordonné par Patrick Yéni, devait faire des propositions pour les patients sous trithérapie avec deux nucléosides et une antiprotéase dont la charge virale, après avoir été indétectable pendant 6 mois au moins, remonte entre 50 et 2000 copies. La question posée est de savoir quand changer de traitement, précocément ou non, avec deux nucléosides et une nouvelle antiprotéase, associés ou pas à un non nucléoside. Est-ce possible avec un seul essai ou avec un essai introduisant les nouvelles molécules plus tardivement? Cette proposition sera revue par l'AC5 (l'Action Coordinée de l'ANRS sur les essais thérapeutiques après discussion, car la question est importante.

► propositions pour les patients ayant subi plusieurs échecs thérapeutiques

Le groupe 2, coordonné par Pierre-Marie Girard propose un essai concernant les patients ayant un échec à une antiprotéase (et non plusieurs), une charge virale supérieure à 10 000 copies, et n'ayant jamais pris de névirapine, ni d'abacavir, ni d'efavirenz, ni d'amprénavir (voir tableau page 15). Cet essai semble n'être qu'un test de validation du RVA, et peu de patients pourraient répondre aux critères d'inclusion. Les patients n'ayant pas de concentrations efficaces d'antiprotéase après dosages plasmatiques seraient suivis dans une cohorte en vue d'optimiser la pharmacologie du traitement. Savoir si le RVA est un outil utile à la décision thérapeutique est peut être important, mais l'essai proposé devra être largement revu par l'AC5.

► physiopathologie de l'échec thérapeutique

Christine Katlama de la Pitié-Salpêtrière a présenté les réflexions d'un groupe de travail sur cette question. La cause des échecs thérapeutiques est peut-être plus complexe qu'un simple mécanisme de résistances. Il faut aussi faire appel à la pharmacologie et au polymorphisme génétique de l'hôte.



La définition de l'échec est primordiale.

Comment définir l'échec et le succès thérapeutique? Certainement en fonction de la valeur minimale technique. Les tests à 20 ou 50 copies seront utilisés à l'avenir et non plus 200 ou 500 copies. On peut quantifier l'échec. Il serait minime s'il correspond à une charge virale < 5000 copies, modéré si la charge virale est < 50 000 copies et important au dessus. L'échec est dit primaire s'il n'y a pas de réponse au traitement, secondaire s'il y a échappement. On voit ainsi apparaître une notion de quantité et de dynamique.

L'échec virologique pédiatrique se constate fréquemment en Europe et aux USA. Enfin, une prise en charge en milieu hospitalier permet une meilleure réponse.

L'épidémiologie de l'échec thérapeutique reste à faire.

Pour déterminer le profil des patients en échec, on dispose de peu de statistiques interprétables. Combien de patients, à quel stade de la maladie, quels traitements antérieurs, quel traitement actuel? On remarque statistiquement que plus on a de CD4, mieux on contrôle la charge virale. Il existe une différence entre le patient déjà traité qui a bien répondu et qui ne répond plus et celui qui n'a jamais bien réduit sa charge virale. L'essai PREDIVIR a permis de constater que les événements cliniques indésirables se produisent chez les patients qui ne sont jamais descendus en dessous de 10 000 copies. Toutes ces interprétations sont capitales. Des cohortes de patients existent, il serait utile de créer au sein de l'ANRS une structure permettant la mise en commun de tous ces groupes qui travaillent sur le même sujet et de réaliser une étude transversale permettant de dégager les notions nécessaires pour aller vers des réponses pratiques.

► les mécanismes de l'échec thérapeutique

Une mauvaise observance devrait conduire à la nécessité de proposer des traitements plus faciles à prendre et mieux tolérés.

L'étude de la phosphorylation des nucléosides ne pourra se faire sur les prélèvements déjà réalisés dans les essais en cours car ceux destinés à ce type d'analyses sont particuliers. Ils devront à l'avenir être programmés spécialement. Le métabolisme des antiprotéases chez les enfants devra être étudié (en effet, chez les enfants, il faut multiplier par trois les doses d'IP pour avoir un taux efficace) de même que sur le fœtus. Un gros effort d'investissement sera nécessaire pour que pendant les essais et hors essais, les dosages antiprotéases soient systématiquement réalisés, car il semble bien que l'on puisse corréliser les concentrations plasmatiques et le succès thérapeutique. Des marqueurs spécifiques des antiprotéases restent à trouver.

Les réponses paradoxales

Ceci concerne tous les cas où la courbe des CD4 et celle de la charge viral évoluent de façon difficilement interprétable. Certaines situations sont étudiées aujourd'hui. Lorsque la charge virale remonte et reste

élevée avec des CD4 bas, mais sans manifestation clinique, un suivi à long terme est utile, d'autres situations correspondent à un "état de grâce" qui durera combien de temps? Dans tous les cas, il faudra une évaluation de l'efficacité fonctionnelle des CD4.

En conclusion, ce groupe propose, entre autres, de créer des structures capables de mieux évaluer l'échec thérapeutique du point de vue épidémiologique, de développer certains aspects de la pharmacologie clinique et de s'attacher à la compréhension de situations marginales.

► quel bilan dresser d'une journée qui a rassemblé beaucoup de monde?

De mon point de vue, il y a eu peu de vraies pistes pour le traitement des personnes en échec, celles qui ont été proposées vont être passées au crible mais peut être rester dans les tiroirs. Il nous appartient de faire en sorte que les idées débattues ce jour-là permettent la mise en place des structures et des protocoles capables répondre aux vrais besoins des patients.

► délivrance des antirétroviraux

La délivrance de médicaments par les pharmacies qu'elles soient de ville ou hospitalières est limitée à un mois. Cependant, **dans le cas où le patient est appelé à se rendre à l'étranger** pour une période supérieure à un mois, il est possible d'obtenir une délivrance correspondant à la durée de ce séjour.

Cet arrangement exceptionnel est soumis à l'accord préalable de la caisse de Sécurité sociale. Le médecin traitant doit donc adresser au médecin conseil de la caisse une demande d'entente préalable en précisant bien la durée souhaitée. Au vu de cet accord, le pharmacien pourra délivrer les traitements. Nous vous conseillons de procéder à ces démarches sans attendre la dernière minute.

(Références : circulaire CNAMTS du 31/03/1980 et lettre ministérielle du 07/03/1981).

propositions pour les patients ayant subi plusieurs échecs thérapeutiques

Patients en échec d'antirétroviraux

- ayant reçu au moins un IP
- pendant plus de 6 mois
- "répondeurs initiaux"
- charge virale > 10-15 000 copies
- CD4 < 300
- non exposés à abacavir, névirapine, efavirenz, amprénavir

évaluation initiale
 seconde détermination de la charge virale et des CD4
 dosage plasmatique de l'inhibiteur de protéase prescrite

dosage plasmatique IP inférieur aux concentrations efficaces

optimisation pharmacologique

adaptation posologique
 renforcement de l'observance
 prise en compte des interactions

suivi de cohorte
COHORTE P

dosage plasmatique IP en zone d'efficacité

RVA (test de résistance)

patients exposés à Saquinavir

abacavir,
efavirenz,
amprénavir

suivi de cohorte M3
COHORTE H

patients non exposés à Saquinavir

abacavir,
efavirenz,
amprénavir

abacavir,
efavirenz,
Rito/Saqui

RANDOMISE





Dans protocoles n°4, nous vous parlons de cette étude rétrospective américaine¹ qui regardait ce qui se passait chez des patients en échappement virologique.

Dans une interview au journal *Aids Treatment News* (n°289, février 1998), l'un des auteurs de l'abstract revient sur ces résultats. Il explique notamment que pour les personnes en échec virologique (défini comme le retour d'une charge virale détectable), l'augmentation des CD4 se traduit néanmoins par un bénéfice clinique prolongé.

A la question de savoir si le fait de rester sous trithérapie avec une charge virale détectable ne présente pas le risque de développer des résistances, le DR DEEKS répond :

- « Oui sans doute cela favorise-t-il l'apparition de résistances, mais les CD4 restent à un niveau élevé, ce qui peut vouloir dire deux choses :

► l'échec virologique et la résistance

à un inhibiteur de protéase pourrait conférer une virulence affaiblie au virus.

Plusieurs études ont déjà suggéré cette hypothèse: un virus résistant serait moins destructeur sur les CD4.

D'autres études indiquent que le virus paye le prix de sa résistance à un inhibiteur de protéase par un moins bon «fitness». Il serait en moins bonne forme pour se répliquer.

► une réponse virologique, même partielle

peut conduire à un bénéfice immunologique soutenu. Si les destructions par le virus interviennent précocément dans le développement de la maturation du système immunitaire, on peut penser que même une période relativement courte pendant laquelle le virus n'est plus présent permet au système immunitaire de se régénérer. Ainsi, la fonction immunitaire serait plus soutenue quand le virus refait surface et ceci expliquerait le bénéfice clinique.

Néanmoins, il est clair que l'évolution clinique arrivera en fin de compte. Mais le problème est de savoir quand. Si l'on regarde les données des essais sur les analogues nucléosidiques, la réponse des CD4 est plus prolongée que la réponse virologique. Ce que nous observons n'est peut-être pas associé aux anti-protéases, mais aux antirétroviraux en général».

► Une autre étude, suisse cette fois,

et publiée dans *Le Lancet*, a montré que les patients traités pendant 48 semaines obtenaient des augmentations importantes des CD4, même si la charge virale n'était jamais indétectable. En revanche, les patients dont le traitement avait été interrompu avaient un gain de CD4 beaucoup plus faible. Ces résultats suggèrent que la trithérapie serait bénéfique même si on n'obtient pas une charge virale indétectable.

Au démarrage de la trithérapie, les 98 patients avaient une moyenne de 162 CD4, et 66% d'entre eux n'avaient pas une charge virale indétectable. Tous avaient pris des traitements antirétroviraux sur une longue période. 82 ont reçu une trithérapie avec antiprotéase pendant 48 semaines, les 16 autres ont eu des interruptions de traitement (55 jours en moyenne).

Chez les patients dont la CV est devenue indétectable, l'augmentation des CD4 est de 138. Chez les patients dont la CV a été indétectable temporairement, l'augmentation était de 132. Ceux qui n'avaient pas obtenu de CV indétectable malgré la prise continue du traitement avaient une augmentation moyenne de 105 CD4.

Les 16 patients qui avaient interrompu le traitement avaient une augmentation moyenne de 57 CD4. Aujourd'hui, l'objectif d'un traitement est d'obtenir une charge virale indétectable; la raison en est qu'une charge virale détectable signifie que le virus poursuit sa réplication en présence du médicament et qu'il peut donc devenir résistant. Mais le paradoxe de cet essai est que la moitié des patients, tous lourdement prétraités et n'ayant pu atteindre l'indéteabilité ont pourtant bénéficié du traitement en terme d'augmentation des CD4.

► lors de la dernière RéPI sur les résistances

et le problème des échappements, les médecins présents ont souligné qu'un échec virologique ne signifiait pas un échec au traitement. Ainsi, Sophie Matheron de l'hôpital Bichat a insisté sur cette notion et observe chez certains patients une montée continue des CD4 après le retour d'une charge virale détectable, mais qui se stabilise. De la même façon, François Clavel, virologue, a admis que ce paradoxe pouvait s'expliquer effectivement par une moindre capacité répliquative du virus. Il paraît cependant nécessaire d'orienter des recherches dans ce domaine pour mieux diriger le traitement.

¹ Viral Load and CD4+ T Cell Changes in Patients Failing Potent Protease Inhibitor Therapy. DEEKS S*, BEATTY G., COHEN PT, GRANT R, VOLBERDING P., UCSF AIDS Program, SF CA; Gladstone Institute of Virology, SF CA.

► retrouvez tous les résumés (en anglais) de la conférence sur le site : <http://www.retroconference.org/>

VOTRE AVIS

protocoles existe 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, B.P. 75525 Paris cedex 11.

► **lisez-vous protocoles :**

- régulièrement, occasionnellement
 pour vous même, pour un proche

► **êtes-vous abonné à protocoles :**

- oui
 non

► **si vous n'êtes pas abonné, où le trouvez-vous :**

- à l'hôpital
 dans une association
 chez des amis

► **pour chacune de 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

- 1 2 3 4

- les fiches par essai sont claires et précises

- 1 2 3 4

- les commentaires sont utiles pour se faire une idée

- 1 2 3 4

- les termes utilisés sont trop compliqués

- 1 2 3 4

- je suis mieux armé pour négocier mon entrée dans un essai

- 1 2 3 4

- la lecture de la protocoles m'a permis de retrouver du pouvoir face à mon médecin

- 1 2 3 4

- ça donne envie de faire partie d'un essai

- 1 2 3 4

► **êtes-vous rentré dans un protocole après la lecture de la revue :**

- oui
 non

► **si oui, lequel ?**

► **commentaire, remarques :**

► **votre âge**

► **votre sexe**

► **votre ville de résidence**

Merci d'avoir répondu à ce questionnaire !

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®, CRIVAN®, NORVIR®, VIRACEPT®.

► antivirogramme

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

► aveugle

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

► B.P.C. (Bonnes Pratiques Cliniques)

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

► biodisponibilité

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

► biopsie

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

► CCPPRB

Comité de Consultation pour la Protection des Personnes se prêtant 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 les détruire ou les empêcher de se multiplier. La résistance croisée signifie que deux médicaments produisent le même type de résistances.

► synergie

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

► toxicité

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

► transcriptase inverse

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

► versus

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

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

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

50F

100F

200F

autre montant :

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

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

200F

300F*

500F

autre montant

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

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

ACT UP-PARIS
 BP 287
 75525 Paris cedex 11
 Tél: 01 40 28 44 75
 Fax: 01 40 09 16 74
 CCP Paris (129 81m)
 Email: aduppl@compuserve.com
 Web: http://www.actup.org
 tel: 034 035 520 0025 - APE: 913E

Par carte bancaire :

500F

300F

200F

autre montant :

numéro de carte :

date d'expiration : mm/aa

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

Signature :

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

LES INFORMATIONS CONTENUES DANS LA PRESENTEE ENQUETE NE SERONT UTILISEES QUE POUR LES BEUDES REQUISES DE LA GESTION ET POUR DONNER LIEU A UN EXERCICE DU DROIT INDIVIDUEL D'ACCES ET DE MODIFICATION, DANS LES CONDITIONS PREVUES PAR LA REGULATION N° 98 DU 14/08 DE LA COMMISSION INFORMATIQUE ET LIBERTES. VOTRE REponse SERA RECHERCHEE ACT UP.

soutien

AUTORISATION DE PRELEVEMENT :
 J'AUTORISE L'ASSUREMENT TENEUR DE MON COMPTE A PRELEVER SUR CE DEBITEUR SA QUANTITE LE PERMET. TOUT LES PRELEVEMENTS ORDONNES PAR LE CREDICITEL DESUS EN QUOTE LITRE SUR UN PRELEVEMENT JE POURRAI ENFARE SUSPENDRE L'EXCUTION MME SIMPLE DEMANDA L'ASSUREMENT TENEUR DE MON COMPTE. JE REGULARISE DIFFERENDS EVENTUELLE DE CREANCIER.

N° NATIONAL DE METTEUR
421 849

NOM, PRENOMS ET ADRESSE DU DEBITEUR:

NOM ET ADRESSE DU CREANCIER:

ACT UP-PARIS
 BP 287
 75525 PARIS CEDEX 11

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

CODE EVENEMENT CODE GUICHET N° DE COMPTE CLERE

DATE

Signature :

AUTORISATION DE LA POSTE :
 PA / B / 07 / 96

PRERE DE RENVOYER CET IMPRIME A ACT UP, ENV JOIGNANT
 SVP, UN RELEVÉ D'IDENTITÉ BANCAIRE (RIB), POSTAL (RIP) OU DE
 CARTE BANCAIRE (RCE).