

2 **REPÈRES**

3 **ÉTUDE PROSPECTIVE**

ESSAIS D'ANTIRÉTROVIRAUX CONTRE LE VIH

4 **DELAVIRDINE 073**

5 **DELAVIRDINE 074**

6 **MKC 302**

7 **CINQ A ZERO**

8 **PROA/B 3006**

9 **ESSAI INTERLEUKINE ILSTIM**

10 **ÉTUDE EP 12**

11 **ESSAIS DÉJÀ COMMENTÉS ET TOUJOURS...**

12 **ZOOM RESISTANCES**

13 **ESSAIS EN AFRIQUE**

14 **GLOSSAIRE**

16 **NOUS CONTACTER**

[intro]

faut-il participer à des essais ?

En septembre dernier, lors de la conférence de l'ICAAC, à Toronto, des médecins de ville américains ont présenté des données concernant le suivi de patients séropositifs. De septembre 1990 à novembre 1992, 3324 de leurs patients ont été suivis dans des cohortes et 2410 dans des essais cliniques. Sur cette période, le risque de décès était de 66% inférieur dans les essais. Cette différence - nettement significative - est l'expression claire qu'il existe une sorte de bonus à participer à des essais. Sans doute l'accès à des produits nouveaux jouerait un rôle. Mais pour cette période, l'argument ne tient pas.

Une autre explication pourrait résider dans la nature de ces essais : si tous avaient été effectués chez des patients naïfs, donc peu avancés dans l'infection, et si en revanche les cohortes n'avaient recruté que des personnes plus avancées, alors le résultat final n'aurait pas été surprenant. Or, ça n'a pas été le cas. Il y a bien un intérêt à être suivi dans le cadre d'un essai thérapeutique. Cette

situation peut d'ailleurs se traduire par des inégalités dans le suivi des personnes atteintes. Un exemple : en France, le traitement précoce de la primo-infection a tendance à se généraliser. Mais pour l'instant, seuls les volontaires de l'essai ANRS 053B pourront bénéficier dans le cadre de leur suivi de tests de résistance, qui sont loin d'être disponibles en routine.

Pourtant, de l'aveu même des investigateurs, il ne devrait pas y avoir de différence entre le suivi normal et le suivi dans le cadre d'un essai. La réalité est loin de leur donner raison sur ce point et milite pour la participation des personnes atteintes à des essais cliniques.

[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 (anti-rétroviraux, infections opportunistes, primo-infection, études de médicaments).

CRITÈRES	ETUDE PROSPECTIVE	DELAVIRDINE 0073	DELAVIRDINE 0074	MKC 302	CINQ A ZERO	PROA/B 3006	ILSTIM
NAÏFS	OUI	NON	NON	OUI	OUI	NON	NON
PRÉ-TRAITÉS	SANS ANTIPROTÉASE	NI ANTIPROTÉASE NI D4T, NI INNTI	NI ANTIPROTÉASE NI 3TC, NI INNTI			SANS ANTIPROTÉASE	
CHARGE VIRALE	INDIFFÉRENT	> 20 000	> 20 000	50 000 - 300 000	≥ 30 000	≥ 400	< 1000
NOMBRE DE CD4	INDIFFÉRENT	> 50	> 50	≥ 300	INDIFFÉRENT	INDIFFÉRENT	25 - 200
INFECTIONS OPPORTUNISTES	NON	NON	NON	NON	NON	NON	NON
BÉNÉFICE DIRECT	NON	OUI	OUI	OUI	OUI	OUI	OUI
CRITÈRES	EP 12						
NAÏFS	NON						
PRÉ-TRAITÉS	SANS ANTIPROTÉASE						
CHARGE VIRALE	> 5000						
NOMBRE DE CD4	INDIFFÉRENT						
INFECTIONS OPPORTUNISTES	NON						
BÉNÉFICE DIRECT	NON						

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 avoir signé 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 particulièrement 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	[pas encore]
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
François Houyez
Bruno Jaeger
Gaëlle Krikorian
Didier Lestrade
Maryvonne Molina
Samuel Somen

Imprimerie
Autographe/Paris

étude prospective

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 fait ressembler à une patate sur deux allumettes !

► 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 cardiovasculaire. 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 affection opportuniste en cours (à l'exception de taches de Kaposi en nombre inférieur à 10 taches 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 inclus).

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 (examens 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, donnera 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.**

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

essai 0073

[PHARMACIA-UPJOHN]

Essai ouvert randomisé de la delavirdine, du nelfinavir, de la ddl et du d4T en triple association ou en quadri association.

► à qui s'adresse cet essai ?

A des hommes ou femmes de plus de 14 ans, ayant plus de 50 lymphocytes CD4/mm³ et une charge virale plasmatique supérieure à 20 000 copies/ml.

Les participants devront ne jamais avoir été traités par d4T ni par aucun inhibiteur de protéase ni par aucun inhibiteur non nucléosidique de transcriptase reverse (pas de névirapine, ni de delavirdine, ni d'efavirenz, ni de loviride).

► commentaire

La delavirdine est l'un des antirétroviraux disponibles qui a le moins fait parler de lui. Elle appartient à la classe des inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI).

Pourtant on dispose de plus de 3 ans de recul quant à son utilisation chez l'homme et elle a effectivement été testée chez plus de 3 500 personnes. **Elle est bien tolérée, les phénomènes cutanés, qui se produisent chez 30% des patients sont modérés et n'ont jamais conduit à arrêter le traitement.**

Quel est son intérêt thérapeutique ? Sa place n'est pas en monothérapie ni en bithérapie. Sa puissance est probablement intermédiaire entre les produits de la famille de l'AZT et les inhibiteurs de protéase. Mais une trithérapie sans inhibiteur de protéase et avec la delavirdine fait-elle aussi bien qu'une trithérapie classique ? Du fait de sa bonne tolérance, la proposer dans une quadrithérapie permet-il **de renforcer encore la puissance antivirale du traitement et de prolonger son effet**? C'est ce que cet essai tentera de montrer.

Cependant il semble étrange de ne pas inclure des patients ayant moins de 20 000 copies/ml. C'est justement à moins de 20 000 copies/ml que l'on peut hésiter à utiliser un inhibiteur de protéase et l'on sait qu'une bithérapie ne permet pas fréquemment d'abaisser la charge virale à un niveau indécélable. Une trithérapie incluant la delavirdine serait aussi intéressante pour ces patients-là.

qui contacter ?

► **investigateur principal**
Dr Salmon-Céron,
Hôpital Cochin, 75014 Paris

014234 1694

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 ?

Cet essai vise à évaluer la tolérance de trois trithérapies et d'une quadrithérapie, ainsi que leur efficacité sur la charge virale. Un sous-groupe de patients bénéficiera d'un suivi **un peu plus intensif afin de déterminer les interactions entre la delavirdine et le nelfinavir.** Deux objectifs virologiques seront fixés : le premier vise à montrer le pourcentage de patients atteignant moins de 5 000 copies/ml (seuil en dessous duquel les maladies opportunistes seraient nettement moins fréquentes), le second vise à montrer le pourcentage de patients atteignant moins de 200 copies ou moins de 50 copies/ml (seuil en dessous duquel les mutations du virus sont moins fréquentes).

► quels sont les critères pour y entrer ?

A des hommes ou femmes de plus de 14 ans, ayant plus de 50 lymphocytes CD4/mm³ et une charge virale plasmatique supérieure à 20 000 copies/ml. **Un traitement antérieur par ddl de moins de 6 mois sera toléré.** Tous les autres antiviraux ne devront jamais avoir été pris.

► quels sont les traitements proposés ?

La delavirdine est habituellement prescrite à 400 ou 600 mg trois fois par jour (soit 12 comprimés par jour en 3 fois). Le nelfinavir (Viracept®) est habituellement prescrit à 750 mg trois fois par jour (soit 9 comprimés par jour en 3 fois). Le d4T (Zerit®) est habituellement prescrit à 30 ou 40 mg deux fois par jour (soit 2 à 4 comprimés par jour en 2 fois). La ddl (Videx®) est habituellement prescrite à 200 mg deux fois par jour (soit 4 comprimés par jour).

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

4 groupes seront traités pendant 24 semaines :

Groupe 1 : delavirdine + nelfinavir + d4T

Groupe 2 : delavirdine + nelfinavir + ddl

Groupe 3 : nelfinavir + d4T + ddl

Groupe 4 : delavirdine + nelfinavir + d4T + ddl.

Les 20 premiers participants recevant delavirdine et nelfinavir auront des analyses de sang plus nombreuses pendant le premier mois de traitement. A la fin de ces quatre semaines, une étude complète de pharmacologie incluant une journée entière en hôpital de jour sera nécessaire. Ceci demande une certaine disponibilité au début de l'essai.

4 delavirdine 0073

essai 0074

[PHARMACIA-UPJOHN]

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

► à qui s'adresse cet essai ?

A des hommes ou femmes de plus de 14 ans, ayant plus de 50 lymphocytes CD4/mm³ et une charge virale plasmatique supérieure à 20 000 copies/ml.

Les participants devront ne jamais avoir été traités par 3TC ni aucun inhibiteur de protéase ni aucun inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse (pas de névirapine, ni de delavirdine, ni d'efavirenz, ni de loviride). Moins de 6 mois de traitement par AZT est accepté.

► commentaire

A propos de la delavirdine et de l'essai en général, voir le commentaire de l'essai 0073.

► quel est l'objectif de cet essai ?

Cet essai a les mêmes objectifs que l'essai 0073 (comparaison de la tolérance de 3 trithérapies et d'une quadrithérapie, ainsi que leur efficacité sur la charge virale).

Deux objectifs virologiques seront fixés : le premier vise à montrer le pourcentage de patients atteignant moins de 5 000 copies/ml (seuil en dessous duquel les maladies opportunistes seraient nettement moins fréquentes), le second vise à montrer le pourcentage de patients atteignant moins de 200 copies ou moins de 50 copies/ml (seuil en dessous duquel les mutations du virus sont moins fréquentes).

► quels sont les critères pour y entrer ?

A des hommes ou femmes de plus de 14 ans, ayant plus de 50 lymphocytes CD4/mm³ et une charge virale plasmatique supérieure à 20 000 copies/ml. **Un traitement antérieur par AZT de moins de 6 mois sera toléré.** Tous les autres antiviraux ne devront jamais avoir été pris.

► quels sont les traitements proposés ?

La delavirdine est habituellement prescrite à 400 ou 600 mg trois fois par jour (soit 12 comprimés par jour en 3 fois). L'indinavir (CRIXIVAN®) est habituellement prescrit à 800 mg trois fois par jour (soit 9 gélules par jour en 3 fois). L'AZT (RETROVIR®) est habituellement prescrit à 300 mg deux fois par jour (soit 2 à 6 comprimés par jour en 2 fois). Le 3TC (Epivir®) est habituellement prescrit à 150 mg deux fois par jour (soit 2 comprimés par jour en deux fois).

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

4 groupes seront traités pendant 24 semaines :

Groupe 1 : delavirdine + indinavir + AZT

Groupe 2 : delavirdine + indinavir + 3TC

Groupe 3 : delavirdine + AZT + indinavir + 3TC

Groupe 4 : AZT + indinavir + 3TC

► quand aurez-vous connaissance de vos résultats ?

Pour ces deux essais avec de la delavirdine, la charge virale sera mesurée avant traitement, après 2 semaines, puis 4, 8, 12, 16, 24, 32, 40, 48. Les résultats devraient être communiqués au médecin pour guider les décisions thérapeutiques.

qui contacter ?

► **investigateur principal**
Pr François Boué,
Hôpital Bicêtre, 94 Le Kremlin-Bicêtre

01 45 21 21 21

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

delavirdine 0074⁵

MKC 302

Nous vous représentons cet essai qui est passé devant le CCPPRB début novembre. Il s'agit d'évaluer l'intérêt 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.

► commentaire

Le MKC 442 est un nouvel antirétroviral de la classe de la névirapine. Il ne s'agit ni d'un produit proche de l'AZT ni d'un inhibiteur de protéase. Débuter un traitement par une trithérapie sans inhibiteur de protéase est une stratégie thérapeutique qui peut permettre le relais en cas d'échec. Si ce traitement échoue dans sa tentative d'amener la charge virale à un niveau indétectable, **d'autres options (AZT, 3TC, 1592, inhibiteur de protéase) pourront être mises en œuvre ultérieurement.**

La période de traitement est courte, 24 semaines, le suivi est annoncé comme rapproché (mesures fréquentes de la charge virale) pour ne pas poursuivre trop longtemps un traitement qui risque de ne pas avoir le même effet chez tout le monde. La charge virale sera communiquée en temps réel. En cas d'échec du traitement, une analyse des résistances sera faite.

► quel est l'objectif de l'essai ?

Il s'agit de définir le pourcentage de patients ayant une charge virale indétectable (inférieure à 400 copies/ml) après 24 semaines de traitement.

► quels sont les critères pour y entrer ?

- hommes et femmes âgés de 18 ans et plus
- nombre de CD4 supérieur ou égal à 350/mm³
- charge virale entre 50 000 et 300 000 copies/ml
- test de grossesse négatif pour les femmes dans les 30 jours précédant l'inclusion avec nécessité d'une contraception
- absence d'antécédent de pathologie entrant dans la définition du sida.

qui contacter ?

► **investigateur principal**
Pr Daniel Séreni,
Hôpital Cochin 75014 Paris

01 42 34 13 56

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

► quels sont les traitements proposés ?

d4T et ddl sont prescrits comme d'habitude :

d4T (2 gélules par jour dosées à 30 ou à 40 mg).

ddl (2 comprimés à 150 mg plus un de 100 mg ou 2 comprimés de 150 mg en une prise quotidienne si le poids est inférieur à 60 kg).

Il existe un bras d4T+ddl+placebo (**dans ce cas, il s'agit donc d'une bithérapie**).

Le MKC 442 sera pris en 2 prises quotidiennes, 750 mg à chaque prise. Chaque comprimé est dosé à 250 mg, ce qui représente 6 comprimés par jour, en plus du d4T et de la ddl.

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

La durée du traitement sera de 24 semaines avec au-delà, la possibilité de poursuivre l'association D4T + DDI + MKC-442 en cas de bonne tolérance et d'une charge virale indétectable (inférieure à 400 copies/ml).

Si la diminution de la charge virale plasmatique est insuffisante en cours de traitement, ou si celle-ci reste détectable (supérieure à 400 copies/ml), il sera proposé la trithérapie MKC 442 + d4T + DDI ou l'arrêt du traitement de l'essai et la proposition d'un autre traitement.

► quand aurez-vous connaissance de vos résultats ?

Les lymphocytes CD4 et la charge virale plasmatique seront contrôlés toutes les 4 semaines pendant les 24 semaines de l'étude. Les résultats seront disponibles immédiatement pour le médecin qui vous suit. En ce qui concerne les résultats de l'essai, l'investigateur espère avoir des **renseignements à la fin du printemps 98.**

► pour info

Un autre essai évaluant l'intérêt du MKC 442 (MKC 301, voir Protocoles n°2) vient également de débuter. Mais un amendement a été apporté au protocole : il consistait à remplacer l'association AZT + 3TC par l'association D4T + 3TC.

L'investigateur de l'essai MKC 301 est le Pr Daniel Séreni, Hôpital Cochin, 75014 Paris (tél. 01 42 34 13 56).

cinq à zéro

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

► à qui s'adresse cet essai?

Cet essai s'adresse à des patients naïfs de tout traitement antirétroviral, sans critères de CD4, mais avec une charge virale supérieure ou égale à 30 000 copies/ml.

► commentaire

Cet essai avec bénéfice direct tentera de montrer qu'en associant 5 molécules, on peut atteindre des cellules peu ou pas accessibles avec une trithérapie classique. Le ritonavir à faible dose n'est pas utilisé au titre d'un antirétroviral mais pour retarder l'élimination par le foie du saquinavir et par voie de conséquence augmenter la concentration plasmatique du saquinavir. Le docteur Leibowitch estime qu'au 5^{ème} mois du traitement à pleine dose la charge virale devrait être indétectable. L'indétectabilité maintenue jusqu'au 7^{ème} mois autoriserait un arrêt du traitement dans le cadre strict du protocole. Si la charge virale ne réapparaît pas dans les trois mois suivants, **des traitements intermittents, après un traitement initial très puissant, pourraient être entrepris.** Si le patient garde une charge virale détectable au 5^{ème}/7^{ème} mois du traitement ou si à l'arrêt de ce traitement au 7^{ème} mois, la charge virale réapparaît en moins de trois mois, le patient sortira de l'essai et se verra offrir une trithérapie lui apportant deux produits antirétroviraux neufs. Ce protocole prévoit un suivi clinique et biologique soutenu pour vérifier la tolérance et l'acceptabilité pour le patient de cette approche très audacieuse. Il nécessite néanmoins une **forte motivation des volontaires** et ils doivent garder à l'esprit que pour tout le monde, le traitement sera arrêté après 7 mois.

► quel est l'objectif de cet essai?

L'objectif principal est **d'obtenir une réduction de l'activité virale plasmatique et cellulaire infectieuse en dessous de leurs seuils de mesure** au 5^{ème}, 6^{ème} et 7^{ème} mois de traitements avec les tests les plus sensibles actuellement disponibles. Parmi les objectifs secondaires, il s'agit de vérifier s'il y aura un retour de l'activité virale au 8^{ème}, 9^{ème} et 10^{ème} mois après l'arrêt du traitement. Les données obtenues par l'essai devraient aussi aider à comprendre ce qu'il en est des compartiments cellulaires où le VIH soit se réplique à bas bruit, soit reste latent et s'il existe **des "sanctuaires" de virus à l'abri des traitements.**

► quels sont les critères pour y entrer ?

Avoir plus de 18 ans et une charge virale supérieure ou égale à 30 000 copies/ml.

L'infection du patient doit remonter à 24 mois au minimum, pour éviter d'inclure des gens qui seraient relative-

ment proches d'une primo-infection.

► quels sont les traitements proposés?

Du 1^{er} jour au 3^{ème} jour de traitement :

- le matin, d4T 30 mg ou 40 mg + Norvir 100 mg, Saquinavir 200 mg

- le soir idem + ddl 300 mg (2 comprimés si le poids est > à 60 kg) ou 200 mg (2 comprimés si le poids est < à 60 kg) 2 heures après le repas du soir (au coucher)

En tout, vous aurez à prendre **14 comprimés ou gélules par jour.**

.Du 4^{ème} jour au 19^{ème} jour de traitement :

même traitement + névirapine 1 comprimé le matin

En tout, vous aurez à prendre **15 comprimés ou gélules par jour.**

Du 20^{ème} jour au 6^{ème} mois :

- même traitement, on ajoute deux comprimés de névirapine par jour.

En tout, vous aurez à prendre **16 comprimés ou gélules par jour.**

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

Il est prévu de recruter 36 patients (3 ou 4 par centre) sur dix centres. Les résultats seront communiqués en temps réel selon les dispositions propres à chaque centre.

Le saquinavir doit être pris le matin au moment du petit déjeuner et le soir au moment du dîner. Concernant la ddi, son mode de prise est en train d'évoluer et il faut en discuter avec le clinicien.

Cet essai est prévu pour durer 13 mois. Le suivi aura lieu toutes les semaines pendant un mois, puis tous les 15 jours le mois suivant, puis tous les mois jusqu'au 13^{ème} mois.

qui contacter?

► **investigateur principal**

Dr Jacques Leibowitch

Hôpital R. Poincaré, 92380 Garches

01 47 10 79 60

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

PROA/B 3006

[Glaxo Wellcome]

comparaison de la tolérance et de l'efficacité du 141W94 et de l'indinavir

► à qui s'adresse cet essai ?

A des patients ayant une charge virale ≥ 400 copies/ml, ayant déjà été traités par analogues nucléosidiques, mais jamais par inhibiteur de protéase.

► commentaire

Le 141W94 est un nouvel inhibiteur de protéase. Il s'agit avec cet essai de voir s'il fait aussi bien que l'indinavir, quand ils sont associés à un traitement de référence par analogues nucléosidiques. Il faut savoir que les patients qui ont reçu au préalable un traitement comprenant un médicament de la famille des analogues non nucléosidiques (névirapine, delavirdine) devront **arrêter ce traitement** un jour avant de débiter le traitement de l'essai.

► quel est l'objectif de l'essai ?

Les objectifs principaux sont :

- comparer la proportion de patients ayant une charge virale plasmatique ≤ 400 copies/ml au cours des **48 semaines de traitement** dans les groupes 141W94 et indinavir,
- comparer la proportion de patients ayant une charge virale ≤ 400 copies/ml à la **16^{ème} semaine** (activité antivirale précoce),
- comparer la tolérance du 141W94 et de l'indinavir après 16 et 48 semaines, en association à un traitement de référence par analogues nucléosidiques.

► quels sont les critères pour y entrer ?

- avoir plus de 18 ans,
- le traitement antérieur par analogues nucléosidiques devra être **supérieur ou égal à 12 semaines**
- avoir une contraception mécanique et un test de grossesse négatif pour les femmes en âge de procréer réalisé dans les 14 jours précédant l'inclusion.

qui contacter ?

► **investigateur principal**
Pr Daniel Séréni
Hôpital Cochin, 75014 Paris

014234 1356

0149 29 04 04

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

► quels sont les traitements proposés ?

Les patients seront randomisés pour recevoir, en association à un traitement par analogues nucléosidiques, l'un des traitements suivants :

- 141W94 (150mg) : 1200mg soit 8 gélules toutes les 12 heures
- indinavir (400mg) : 800mg soit deux gélules toutes les 8 heures.

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

Les patients recevront les traitements randomisés jusqu'à ce que le dernier patient ait atteint 48 semaines de traitement. L'antiprotéase pourra être changée par l'investigateur dans les situations suivantes :

- à la 8^{ème} semaine si la charge virale n'a pas diminué de plus de 0,7 log (rapport de 5) par rapport à la valeur initiale
- à la 16^{ème} semaine ou toutes les huit semaines par la suite si la charge virale est supérieure ou égale à 400 copies/ml. Il peut être également décidé de modifier les analogues nucléosidiques. **Faites vous préciser toutes les options par le médecin avant de rentrer dans cet essai.**

► quand aurez-vous connaissance de vos résultats ?

Après la visite de pré-inclusion (J-7) et la visite d'inclusion, vous vous rendrez à l'hôpital toutes les semaines pendant un mois, puis toutes les 4 semaines. A chaque visite seront effectués notamment des tests de charge virale et la mesure des lymphocytes CD4 et vous connaîtrez vos résultats (**sauf pour la charge virale, dont les résultats ne seront connus que tous les deux mois**). Si lors de la 8^{ème} semaine, la charge virale n'a pas été divisée par 5, un prélèvement sanguin supplémentaire devra être effectué dans les 1 à 3 semaines suivantes, afin de contrôler cette valeur. Si la deuxième valeur est comparable à la précédente, votre médecin pourra éventuellement vous proposer de modifier le traitement.

PROA/B3006

ILSTIM

[ANRS 082]

Etude comparative de l'efficacité immunologique et de la tolérance de l'interleukine 2 chez des patients 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 peu 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.

► commentaire

Cet essai fait suite à celui décrit dans Protocoles 2 (ANRS 079) mais s'adresse à un autre groupe de patients : ceux chez qui, malgré un traitement antirétroviral optimal, **les défenses immunitaires ne se reconstituent pas autant** qu'on le constate en général avec une trithérapie efficace. Il constitue d'ailleurs de l'aveu même des investigateurs, une tentative délicate car l'utilisation de l'interleukine 2 chez les personnes très immunodéprimées s'était avérée dangereuse : l'interleukine 2 a pour action de stimuler l'activité des CD4, ce qui peut aussi renforcer l'activité du virus. Mais il s'agissait de malades dont les traitements antirétroviraux étaient insuffisants au regard de ce que l'on en connaît aujourd'hui. Cet essai paraît donc beaucoup plus prometteur. **une charge virale faible (vérifiée à chaque cure) étant une condition à l'emploi de l'interleukine 2.** La participation à cet essai est assez contraignante et demande de la motivation, les cures d'interleukines étant prévues à l'hôpital et ne pourront avoir lieu à domicile chez ceux qui paraîtront réagir au mieux au traitement.

« Même les médecins qui participent à cet essai devront être hyper consentants » nous a déclaré le Pr. Katlama. En contrepartie de la rigueur et de la lourdeur qu'implique leur participation, les personnes recrutées dans cet essai bénéficieront de tous les aménagements possibles pour leur faciliter la tâche.

L'interleukine 2 n'est pas utilisée sans risque d'effets indésirables. En particulier, des **symptômes ressemblant à ceux de la grippe** apparaissent dans les heures qui suivent la prise de l'interleukine 2 chez la plupart des personnes. L'injection se fera par voie sous-cutanée. Divers traitements des effets secondaires seront proposés, même préventivement.

► quel est l'objectif de cet essai ?

L'objectif de cet essai est d'évaluer la capacité de l'interleukine 2 à **augmenter le taux et la fonctionnalité des CD4** chez des personnes dont le traitement antirétroviral réduit la charge virale tel qu'on l'attendait mais dont les défenses immunitaires restent faibles.

► quels sont les critères pour y entrer ?

- patients suivant un traitement antirétroviral optimal comprenant une antiprotéase depuis au moins 6 mois, taux de CD4 moyen entre 25 et 200, charge virale inférieure à 1000 copies
- absence d'infections opportunistes en phase aiguë
- absence de chimiothérapie ou de traitement par des immunomodulateurs
- contraception efficace et test de grossesse négatif
- absence de troubles psychiatriques, d'altération clinique significative : cardiaque, pulmonaire, thyroïdienne, rénale ou neurologique ou troubles sévères de l'hémostase.

► quels sont les traitements proposés ?

En plus de votre traitement habituel vous recevrez lors de la première phase de l'essai et **si la sélection vous a placé dans le premier groupe**, l'interleukine 2 en traitement d'attaque en 4 cycles de deux injections par jour pendant 5 jours toutes les six semaines puis lors de la deuxième phase, un traitement d'entretien de 7 cycles d'une injection par jour pendant 5 jours toutes les 8 semaines.

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

La durée totale de l'essai est de 18 mois.

Les personnes du premier groupe recevront le traitement d'attaque d'interleukine 2 entre le début de l'essai et la 18^{ème} semaine puis le traitement d'entretien entre la 26^{ème} et la 74^{ème} semaine.

Les personnes du deuxième groupe recevront le traitement d'attaque entre la 26^{ème} semaine et la 44^{ème} semaine de l'essai puis le traitement d'entretien entre la 50^{ème} et la 74^{ème} semaine.

► quand aurez-vous connaissance de vos résultats ?

Tout au long de l'essai, des visites régulières vous permettront de **vous tenir informé de votre état de santé ainsi que de l'efficacité des traitements suivis.**

qui contacter ?

► **investigateur principal**
Professeur Christine Katlama
Hôpital Pitié-Salpêtrière 75013 Paris

01 42 16 01 30

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

EP 12

[ANRS]

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

► à qui s'adresse cette étude ?

Cette étude **s'adresse à des hommes de plus de 18 ans** n'ayant jamais reçu un inhibiteur de protéase et chez qui la charge virale dans le sang est supérieure à 5000 copies/ml.

► commentaire

Cette étude est réalisée pour améliorer les connaissances concernant les **variations quantitatives du VIH dans le sperme**. Ses résultats seront utilisés afin de restreindre le risque de contamination au VIH pour les couples voulant procréer, où l'homme seul est séropositif. Si nous vous reparlons de ce protocole, c'est parce qu'il a subi un amendement important. Dans un premier temps, les investigateurs n'avaient pas jugé bon d'informer les participants sur leur résultats de charge virale dans le sperme, **ce qui avait été dénoncé dans protocoles n° 2 comme non éthique**. Emmanuel Dulioust nous a confirmé que ce point avait été modifié. A l'issue de l'étude, il sera possible de communiquer les résultats aux volontaires. « Cette information sera donnée par l'un des médecins investigateurs, avec toutes les précisions souhaitables quant à l'interprétation des résultats » ajoute-t-il. Cette étude est sans bénéfice direct et les médecins n'interviendront pas sur le choix du traitement et ses modifications.

Des magazines, **gays et autres**, seront mis à la disposition des volontaires pour faciliter l'éjaculation. Mais l'imagination des services hospitaliers n'est pas très grande en ce domaine et si vous êtes vraiment branché sur un fantasme particulier, n'hésitez pas à venir avec vos publications préférées. Le test de charge virale utilisé pour l'étude a un **seuil de détectabilité à 20 copies /ml**. Ce test est nécessaire pour juger l'efficacité du traitement entrepris.

► quel est l'objectif de cette étude ?

L'objectif principal est de décrire **l'évolution de la production virale (par charge virale ARN) dans le liquide séminal** et de quantifier le nombre de virus présents dans les cellules spermatiques (par charge virale ADN), au cours du traitement. Les objectifs secondaires sont de comparer la cinétique (soit la tendance de la variation et sa rapidité) des charges virales dans le sperme et dans le sang, de préciser le rôle des différentes catégories cellulaires du sperme (« cellules rondes », spermatozoïdes...) dans la présence de matériel viral, ainsi que d'évaluer les effets du traitement sur la qualité du sperme (numération, mobilité des spermatozoïdes...).

► comment va se dérouler l'étude ?

La durée de l'étude est de 6 mois. Elle nécessite la prise du traitement antiviral comprenant une antiprotéase durant cette période.

La participation à cet essai requiert en outre **cinq visites médicales** :

- une visite de pré-inclusion pour vérifier les critères d'entrée.
- une visite avant le début du traitement par antiprotéase, les suivantes à 30 jours, 90 jours, 180 jours après le début du traitement. Un recueil de sperme et une prise de sang seront effectués lors de ces 4 visites. Le suivi sera prolongé jusqu'à 18 mois après le début du traitement.

► quand aurez-vous connaissance de vos résultats ?

Les résultats concernant la charge virale plasmatique et le nombre de lymphocytes CD4 vous seront communiqués au fur et à mesure que les 4 prélèvements sanguins auront été analysés. A l'issue de l'étude seront communiqués également les résultats sur la charge virale spermatique. Les investigateurs pensent que des résultats seront disponibles vers le mois de juin 1998.

qui contacter ?

► **investigateur principal**
Dr Emmanuel Dulioust, Hôpital
Cochin-Port Royal 75014 Paris

01 4234 12 12
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...

► 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.

Selon les informations fournis par le Professeur Yves Levy, le nombre des pré-inclusions début novembre était de 48 personnes. Parmi les amendements importants, **l'hospitalisation qui était prévue lors de la première cure d'IL2, bien qu'injectée par voie sous-cutanée, est remplacée par une injection en hôpital de jour** (moins contraignante donc) pour le 1^{er} et le 5^{ème} jour.

En attendant les résultats de l'essai ANRS 048 qui seront vraisemblablement communiqués au congrès de Chicago en février, une communication sur un essai de C. Lane à Hambourg a d'ores et déjà démontré un effet supplémentaire sur la diminution de la charge virale à plus long terme chez des patients ayant reçu de l'IL2 comparés à des patients ayant reçu un traitement antirétroviral seul.

► Trilège [ANRS 072]

Après une trithérapie de 3 mois, comparaison de cette trithérapie versus deux analogues nucléosidés versus un analogue nucléoside associé à une antiprotéase.

à qui s'adresse cet essai ?

Cet essai s'adresse aux hommes et femmes n'ayant pas été traités préalablement par les antirétroviraux.

Le recrutement pour Trilège a été prolongé jusqu'à la fin du mois d'octobre afin de prendre en compte une étude

immunologique complémentaire à l'essai, concernant une centaine de patients, et destinée à étudier l'évolution des marqueurs immunologiques en fonction de l'allègement (étude des phénotypes CD4 et CD8, réponse des CD4 à divers stimulants, etc.).

En date du 15 novembre, 377 patients ont été inclus dans l'essai, 332 ont atteint le 3^{ème} du traitement, et parmi eux, 274 ont été randomisés : 58 n'ont donc pu l'être, en raison soit d'une charge virale détectable (supérieure à 500 copies par ml), soit d'une mauvaise tolérance au traitement, soit encore d'une défaillance dans la compliance. Les premiers résultats seront commentés en fin d'année, **mais laissent déjà apparaître des cas d'échappement dès le sixième mois**. De nombreuses questions restent en suspens :

- la durée de 3 mois de la trithérapie initiale était-elle suffisante ? Des éléments de réponse pourront être fournis par l'essai américain ACTG 343 qui a pris l'option d'un traitement initial sur 6 mois),

- si face à un échappement immédiat au sein d'un des bras allégés, le retour à la trithérapie initiale ne pose pas de gros problèmes en raison de la brièveté de l'interruption de ce traitement, quelle est l'alternative de traitement lorsque l'échappement intervient après plusieurs mois de bithérapie ?

► Virgo [CRH de Nantes]

Etude de l'effet virologique de la névirapine et de sa tolérance chez des personnes débutant un traitement par d4T et ddl.

à qui s'adresse cet essai ?

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

qui contacter ?

Pr François Raffi, Hôtel Dieu de Nantes

Tel : 02 40 08 31 46

inclusions terminées

► Primo-infection [ANRS 053B]

Traitement de la primo-infection à VIH par une trithérapie AZT + 3TC + ritonavir.

à qui s'adresse cet essai ?

A des personnes récemment infectées et dès l'apparition des signes d'une primo-infection, avant même la confirmation par un test positif.

A la fin décembre, **7 patients sur les 65 patients recrutés pour l'essai seront arrivés au 18^{ème} mois de traitement prévu par le protocole**. Tous sont compliants. Il est prévu un amendement pour prolonger le traitement de 12 mois. La totalité des patients compliants répondent bien au traitement avec une charge virale à moins de 20 copies. Mais l'un des premiers enseignements de cet essai est que la compliance est difficile à

maintenir sur le long terme. En effet, beaucoup de patients ont « craqué », le plus souvent après plusieurs mois. La plupart des patients invoquent les problèmes liés à la prise du ritonavir (problèmes digestifs notamment). Il faut savoir que près de 50% des participants à l'essai sont non-compliants, un chiffre très élevé alors que les problèmes liés à la compliance devaient être suivis de près dans cet essai.

Lors d'une réunion du conseil scientifique de cet essai, le 21 octobre dernier, il a été prévu que l'information et la communication seront renforcées entre les investigateurs. **L'analyse des tests génotypiques sera communiquée aux cliniciens** en cas d'échappement. Il reste à obtenir que les patients soient eux aussi informés en temps réel de leurs résultats et des différentes analyses effectuées.

le ministre aura-t-il des résistances?

On ne peut pas aborder la question de la bonne observance du traitement sans évoquer le risque d'apparition de résistances. De plus en plus de séropositifs savent aujourd'hui que leur traitement peut perdre de son efficacité lorsque le virus devient résistant à la suite d'apparitions de mutations. Mais pour l'immense majorité des malades, les tests ne sont pas encore disponibles...

Selon le Pr Sérén, les essais thérapeutiques ne doivent pas avantager ceux qui y participent par rapport à ceux qui ne pourraient pas ou ne voudraient pas être inclus dans un essai. Pourtant, cette disparité existe actuellement. De plus en plus de protocoles prévoient l'étude du profil génotypique et phénotypique (voir la définition de ces termes dans le glossaire) du VIH des patients. Il est quasiment impossible d'obtenir ces analyses en dehors du cadre des protocoles, quel que soit le centre hospitalier dans lequel on est suivi.

Un exemple ? La suite de l'essai ANRS 053B (voir page 11) prévoit que le virologue adresse au clinicien un profil des résistances du VIH pour chacun des patients. Il sera accompagné d'une lettre indiquant que dans l'état actuel des connaissances, ces informations doivent être interprétées avec prudence. Pourtant, il est de plus en plus fréquent que le clinicien s'adresse au virologue d'un essai pour tenter d'obtenir rapidement le résultat de tests de résistances de certains patients, estimant que ces informations pourront s'avérer utiles. Rien de tel n'est accessible en routine et **les spécialistes réclament des moyens financiers** leur permettant de progresser dans ce secteur de recherche.

► les analyses du profil de résistances peuvent être utiles dans plusieurs situations...

- avant de commencer un traitement, pour rechercher si le virus de ce patient est déjà porteur de mutations de résistance à un médicament, soit parce que le patient a été contaminé par une personne dont le virus était résistant, soit parce que le virus peut naturellement muter sans avoir encore été en contact avec un médicament.
- au moment de changer de traitement, pour orienter le choix des médicaments de relais en fonction des résistances identifiées. Dans certains cas, la résistance est croisée. **Si le VIH est porteur d'une résistance à un médicament, il sera automatiquement résistant à d'autres médicaments de la même famille** qu'il serait alors inutile de prescrire.

Prenons l'exemple d'un séropositif qui a vu sa charge virale devenir inférieure au seuil de détection avec une trithérapie comprenant un inhibiteur de protéase. Si la charge virale redevient détectable (sur deux prélèvements successifs), **un séquençage génotypique peut montrer l'émergence d'une mutation** propre à l'inhibiteur de protéase. Dans ces conditions, ce patient et son médecin pourrait envisager de changer de traitement avant qu'une série de mutations se succède et compromette les chances d'efficacité des autres inhibiteurs de protéase. Lorsque les tests phénotypiques seront accessibles, un antivirogramme (voir le glossaire) permettra d'évaluer la sensibilité du virus à telle ou telle molécule.

► trop peu de protocoles sont conçus pour analyser l'intérêt de la génotypie.

Il s'agirait de mieux comprendre la relation qui existe entre la présence d'une mutation et les résistances au traitement. C'est ce que va proposer l'étude APROVIR sur 250 patients naïfs de traitements à partir de janvier prochain. De telles études doivent se multiplier et concerner aussi des patients déjà traités. En janvier encore, un petit pas sera franchi à l'hôpital Bichat-Claude Bernard, où une nouvelle unité INSERM créée avec le soutien de l'ANRS permettra de valider de nouvelles techniques d'analyses phénotypiques. Malheureusement, l'accès à ce service ne se fera qu'à travers des études ne pouvant inclure qu'un petit nombre de patients.

Laissera-t-on le secteur privé dominer ce nouveau marché sans pouvoir maîtriser les coûts de ces différentes techniques? Aujourd'hui, il est possible de recourir au service de la société VIRCO implantée en Belgique et en Grande-Bretagne ou encore de réaliser un test génotypique mis au point par la société MUREX. Ce test revient entre 400 et 1000 francs pour rechercher seulement certaines résistances propres aux analogues nucléosidiques, alors qu'un séquençage génotypique complet est accessible pour environ 400 francs dans les laboratoires du secteur public. Comme la demande va être de plus en plus importante et de plus en plus urgente, les pouvoirs publics doivent mettre en place les structures nécessaires pour y faire face. En France, où les inhibiteurs de protéase ont été rendus accessibles largement et rapidement, le ministre de la Santé doit accélérer le développement des tests d'analyse des résistances. Les efforts qui iront dans ce sens seront utiles pour optimiser à l'avenir le traitement de toutes les maladies virales.

Bruno Jaeger

à propos des essais dans les pays en voie de développement

► initiée par un groupe de chercheurs américains

du Public Citizen's Health Research Group, une vive polémique agite la presse internationale depuis le mois d'octobre : une quinzaine d'essais thérapeutiques menés dans les pays en voie de développement sont jugés non éthiques. Parmi ces essais qui ont pour objet de réduire la transmission du VIH de la mère à l'enfant, dix cherchent à démontrer l'efficacité d'une prescription d'AZT inférieure au traitement de référence recommandé en Europe et aux États-Unis ; tous ont le même défaut : ils comportent un bras placebo.

Au total, **ce sont quelques 10 000 enfants qui sont exposés au VIH** au sein de ces essais, alors que l'efficacité de l'AZT prescrit dans les conditions de l'essai ACTG 076/ANRS 024 a été démontrée depuis 1993.

Les organismes promoteurs justifient aujourd'hui leur recherche en arguant du coût trop élevé du traitement défini par l'essai ACTG 076 qui met les pays en voie de développement dans l'impossibilité d'en bénéficier. Selon eux, il serait donc urgent de définir un mode de prescription d'AZT plus économique, et donc plus accessible.

Parmi les essais en cours, l'essai 049 de l'ANRS en Côte d'Ivoire et au Burkina Faso. Cet essai bicentrique, randomisé, en double aveugle contre placebo, a débuté en mars 1993 par le lancement de la phase II qui concernait l'étude de la tolérance et de l'acceptabilité de l'AZT par les femmes incluses. Il était alors annoncé comme un essai de « faisabilité » et avait soulevé de multiples interrogations de la part d'Act Up-Paris : consentement libre et éclairé des personnes incluses critiquable dans sa rédaction, pas ou peu d'implication des associations de personnes atteintes, consultation symbolique d'un comité d'éthique national non représentatif en Côte d'Ivoire, etc. Cet essai est maintenant parvenu en phase III : « efficacité de l'AZT dans la réduction de la transmission mère-enfant, dans une population pratiquant régulièrement l'allaitement maternel ».

L'utilisation d'un placebo n'est pas acceptable,

pas plus que les raisons invoquées par ses défenseurs les plus acharnés. On dispose aujourd'hui de données suffisantes pour définir des protocoles ne comportant pas de bras placebo. Trois essais affichant globalement les mêmes objectifs que celui de l'ANRS comparent le traitement de référence à un traitement moins important, défini d'après les données dont on dispose déjà sur les principaux moments de la transmission au cours de la grossesse.

► quelles raisons sont avancées par les scientifiques face à ces manquements graves à l'éthique ?

- Un protocole sans placebo serait moins précis et demanderait donc un nombre d'inclusions plus important pour des résultats identiques, ce qui allongerait d'autant la durée de celui-ci ? En tout état de cause, cet argument ne saurait justifier le non-respect des personnes.

- Les résultats de l'essai ACTG 076 ne seraient pas exploitables, étant donné la différence de contexte : les africaines allaitent leurs enfants, ce qui influe sur les statistiques de transmission du VIH ? L'ANRS ne soutiendrait certainement pas cet argument-là, puisque ses équipes - finalement sensibles aux risques encourus par les femmes qui allaitent - les ont encouragées à recourir à l'allaitement artificiel (ce que la majorité des femmes refusent pourtant). Quoi qu'il en soit les questions que posent l'allaitement sortent du cadre de la transmission durant la grossesse et nécessitent des protocoles spécifiques.

- Un protocole sans placebo ne répondrait pas à la question de savoir « qu'est-ce qui serait mieux que rien ? »... Certes, et c'est heureux. Comment peut-on dignement poser une telle question ? **La seule question légitime est celle des essais sans placebo** : « l'efficacité de l'AZT démontrée par l'essai ACTG 076 est-elle conservée avec un traitement allégé ? ».

- Quand à l'argument qui consiste à dire que hors de ces essais, les femmes n'auraient de toute façon rien eu, il ouvre la voie à des abus en tout genre, étant donné le dénuement des femmes atteintes par le VIH dans les pays en voie de développement.

Courant octobre, les investigateurs d'un essai financé par le National Institute of Health et qui doit débuter durant le premier trimestre 1998 en Ethiopie ont annoncé leur intention de renoncer au placebo (New York Times 24 oct.). Des résultats de différents essais sont attendus début 1998 dont ceux de l'essai mené par le CDC en Thaïlande et ceux de l'essai de l'ONUSIDA en Afrique de l'Est. Aux États-Unis, des déclarations publiques annoncent clairement qu'au vu de ces résultats, tous les essais en cours seront amendés.

En 1997, l'ANRS pense-t-elle encore poursuivre tel qu'il a été défini en 1993, l'essai 049 de phase III en Côte d'Ivoire et au Burkina Faso ? Nous demandons à ses investigateurs de communiquer officiellement sur l'existence ou non de résultats partiels dont ils disposeraient et de faire savoir publiquement quelles sont leurs intentions. L'ANRS poursuivra-t-elle dans la voie non-éthique qu'elle s'est tracée ?

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 : Pr. Jean-Paul LEVY. La direction scientifique est assurée par le Pr. Jean DORMONT.

► antiprotéase

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

les médias d'act up-paris

Pour vous informer et lutter efficacement contre l'épidémie, 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 la lettre mensuelle

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

► action = vie le bulletin mensuel

Il est destiné aux personnes atteintes par le VIH et séjournant à l'hôpital. Il est distribué dans plus de 120 services hospitaliers à Paris et en Ile de France, sa diffusion s'étend peu à peu aux régions. Il est également inséré 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