

- 2 REPÈRES
- 4 ETUDE EP 14
- 5 ESSAIS PÉDIATRIQUES PENTA VII
- 6 ESSAIS D'ANTIRÉTROVIRAUX NARVAL
- 7 PRIMIFÉRON
- 8 LYMPHOME RITUXIMAB
- 9 TABLEAU MOLÉCULES
- 10 ESSAIS ARRÊTÉS
- 11 ZOOM LYMPHOME
- 13 NEUROPATHIES
- 14 KAZATCHKINE
- 18 GLOSSAIRE
- 20 LE NERF DE LA GUERRE

[intro] changements

Le mois d'octobre aura été celui des changements : une nouvelle équipe est à la tête d'Act Up-Paris; le Norvir® a pris la forme d'un sirop et au passage, a changé de goût (accrochez-vous pour le supporter!). Mais le changement qui nous importe le plus ici concerne celui qui s'est produit à la tête de l'ANRS. Après 10 ans de services, Jean-Paul Lévy a cédé sa place de directeur le 1^{er} octobre à Michel Kazatchkine, chef de clinique à l'hôpital Broussais. **Qu'est-ce que ce changement va provoquer pour l'Agence? Quelles seront les grandes priorités de l'ANRS dans les années qui viennent? Comment Michel Kazatchkine voit-il le travail avec les malades et les associations?** Nous avons rencontré le nouveau patron de l'ANRS et vous trouverez dans ce numéro quelques éléments de réponse.

Revenons à Jean-Paul Lévy. Ce n'est un secret pour personne: ses relations étaient plutôt tendues avec le nouveau locataire de l'avenue de Ségur. Ses prises de position, parfois éloignées du politiquement correct, principalement sur les essais vaccinaux, ne lui ont pas fait que des amis. Dans une interview au Quotidien du Médecin le 14/09/98, il déclarait : *«J'ai demandé à être libéré de mes fonctions un mois avant la fin de mon mandat, dont je n'aurais de toute façon pas demandé le renouvellement, puisque le secrétaire d'Etat à la Santé m'a clairement indiqué qu'il souhaitait voir un autre directeur à la tête de l'ANRS»*.

Les crédits dégagés depuis dix ans ont permis d'aborder de nombreux sujets de recherche. L'intérêt de l'ANRS a été de

regrouper de façon assez nouvelle, les différents types de recherche: fondamentale, clinique, sciences humaines. Ce décloisonnement a été le plus souvent bénéfique.

Face à la demande des associations, l'ANRS a mis en place un partenariat avec le monde associatif, qui permet à l'information de mieux circuler et qui tout récemment, à l'initiative d'Act Up, a été l'occasion du lancement de travaux sur les lipodystrophies et autres troubles du métabolisme chez les patients en traitement.

Tout n'est pas parfait, loin de là. Act Up n'a pas manqué de critiquer les recherches de l'ANRS qui ne nous semblaient pas très pertinentes ou éthiquement douteuses. Nous avons dénoncé la lenteur de l'ANRS dans la mise en place d'essais novateurs (sur les traitements de sauvetage par exemple). Mais alors que M. Allègre a annoncé la création possible d'une grande agence des essais thérapeutiques - sorte de mammoth de la recherche-, nous mesurons l'importance d'une agence spécifique sur le VIH.

[la grille]

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

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

CRITÈRES	EP 14	PENTA VII	NARVAL	PRIMOFÉRON	RITUXIMAB
NAÏFS	NON	OUI	NON	OUI	NON
PRÉ-TRAITÉS	SANS IP	NON	OUI	NON	OUI
CHARGE VIRALE	INDIFFÉRENT	INDIFFÉRENT	>1000	PRIMO INFECTION	INDIFFÉRENT
NOMBRE DE CD4	INDIFFÉRENT	INDIFFÉRENT	INDIFFÉRENT	INDIFFÉRENT	> 100
INFECTIONS OPPORTUNISTES	NON	NON	NON	NON	OUI: LYMPHOME
BÉNÉFICE DIRECT	NON	OUI	OUI	OUI	OUI

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, la lettre mensuelle d'Act Up-Paris

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 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
Hugues Fisher
Marc Jaffeux
Patrice Miot
Maryvonne Molina

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.

► adhésion au traitement

Il est important que vous demandiez à votre médecin quels sont les effets secondaires que vous risquez de ressentir et les contraintes de prise des traitements proposés dans un essai. En effet - et c'est 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®
	1592	abcavir	ZIAGEN®
inhibiteurs de la protéase		saquinavir	INVIRASE®
		ritonavir	NORVIR®
		indinavir	CRIXIVAN®
		nelfinavir	VIRACEPT®
	141 W 94	amprenavir	AGENERASE®
inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse		névirapine	VIRAMUNE®
		delavirdine	RESCRIPTOR®
	DMP 266	efavirenz	SUSTIVA®
	MKC 442	[pas encore]	[pas encore]

EP14

[ANRS]

étude de la neutralisation/facilitation du VIH dans le sérum de patients infectés.

► à qui s'adresse cette étude?

A des hommes et à des femmes asymptomatiques infectés soit depuis 1 à 3 ans, soit depuis plus de 5 ans.

► commentaire

Le titre un peu rébarbatif de cette étude ne doit pas en masquer l'intérêt. **15 ans après que l'on ait isolé le virus du sida, on ne connaît pas encore très bien les mécanismes des défenses immunitaires agissant contre lui.**

L'arsenal immunitaire est principalement composé de deux réponses : les cellules type T (CD4 et CD8) capables de détruire les cellules infectées par le VIH, et des anticorps anti VIH synthétisés par des cellules de type B, capables de neutraliser des virus libres. Cette étude vise à mieux comprendre le fonctionnement de ces anticorps neutralisants et obtenir ainsi des réponses pour la recherche en matière de vaccin. Le vaccin idéal devra être capable de produire des défenses suffisamment larges contre des virus de types différents. Or, un anticorps capable de neutraliser un virus n'est pas capable d'en neutraliser un autre, parfois proche. Pourtant, il existe chez certains séropositifs (les non progresseurs à long terme) **des anticorps qui arrivent à neutraliser des virus différents.** Reste à savoir s'il s'agit d'un même anticorps (dirigé contre une cible commune à ces virus différents) ou d'anticorps différents et dans ce cas, contre quelle partie du virus ils sont dirigés. L'autre situation explorée lors de cette étude vise à comprendre pourquoi le sérum de certains patients faciliterait l'infection par le VIH, les mécanismes à l'origine de ce phénomène sont encore très mal connus.

Cette étude est sans bénéfice direct.

► quel est l'objectif de cette étude?

L'objectif est d'explorer les mécanismes responsables, d'une part de la neutralisation de virus VIH différents (de quel type d'anticorps s'agit-il, contre quelle région du virus les anticorps sont-ils dirigés), d'autre part de la facilitation de l'infection. 40 volontaires participeront à cette étude

► quels sont les critères pour y entrer?

- avoir plus de 18 ans
- test de grossesse négatif
- sans traitement antirétroviral de préférence ou avec une bithérapie depuis au moins 3 mois sans antiprotéase.

► comment va se dérouler l'étude?

Deux visites entre 3 mois et 6 mois d'intervalle sont nécessaires après la visite de pré-inclusion. **Durant ces visites, 300 ml de sang seront prélevés (c'est l'équivalent d'un don du sang).** Cette quantité est nécessaire pour l'exécution de tous les tests en laboratoire. Sur ces prélèvements seront également analysés : les CD4 et les CD8, la numération de la formule sanguine (NFS) et la charge virale plasmatique. **Comme pour tout don du sang, vous serez surveillé pendant une demi-heure et une collation vous sera donnée.** Les prélèvements auront lieu à l'hôpital Cochin.

qui contacter?

► investigateur coordonnateur
Dr. Dominique Salmon-Céron,
Hôpital Cochin 75014 Paris

01 4234 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

penta VII

[ANRS 087]

essai international destiné à évaluer la tolérance, la toxicité, la pharmacocinétique et l'activité de l'association stavudine, didanosine et nelfinavir chez les nourissons.

► à qui s'adresse cet essai?

Comme pour l'essai Penta V (voir protocoles n° 4), cet essai est organisé par le Pediatric Network for the Treatment of Aids.

25 nourissons infectés à la naissance seront inclus en Europe. L'infection par le VIH aura été confirmée par deux prélèvements sanguins effectués très tôt (Ag p24, cultures, PCR, ADN de préférence, PCR ARN). Les investigateurs souhaitent inclure des enfants avant 12 semaines, si possible entre 4 et 8 semaines.

L'inclusion sera discutée jusqu'à 16 semaines si le diagnostic a demandé plus de délai.

► commentaire

Cet essai représente beaucoup de médicaments et un guide pratique sera remis aux parents qui signeront le consentement éclairé, pour les aider dans le suivi du traitement.

En France, tous les enfants infectés aujourd'hui sont traités, souvent par des antirétroviraux comprenant une anti-protéase. On dispose d'études évaluant la tolérance et la toxicité des antirétroviraux adaptés aux petits enfants. Cet essai se propose d'évaluer une association de trois médicaments. La transmission du VIH de la mère à l'enfant se fait la plupart du temps en fin de grossesse et plus particulièrement au moment de l'accouchement. Lorsque le diagnostic de l'infection chez le bébé est posé, la contamination est donc récente comme c'est le cas dans la primo infection. **Un traitement puissant donné précocement chez un bébé pourrait avoir une grande efficacité.**

La surveillance de l'enfant imposera un nombre important de consultations à l'hôpital, surtout dans les premières semaines.

Chez les 8 enfants entrant dans l'étude en France, il est prévu de faire une étude de pharmacocinétique du Viracept®, c'est à dire de doser le médicament dans le sang de bébé au cours d'une journée d'hospitalisation (5 prélèvements de sang toutes les deux heures).

Un consentement particulier sera proposé aux parents à ce sujet.

► quel est l'objectif de cet essai ?

Avant tout, il est de déterminer la **tolérance** et la possibilité de réaliser une trithérapie par stavudine, didanosine et nelfinavir chez les tous petits enfants.

Il s'agit aussi d'évaluer la **pharmacocinétique du nelfinavir** en association avec stavudine et didanosine et d'obtenir ensuite une négativation précoce et durable de la charge virale VIH ARN plasmatique.

L'objectif est également de **suivre la charge virale intracellulaire**. Si la charge virale plasmatique est négative, l'essai va suivre l'évolution des CD4, l'évolution du Western Blot, la progression clinique, l'apparition des résistances.

► quels sont les traitements proposés?

- **stavudine** (Zérit®) en suspension (1 mg par ml) : 2 mg/kg/jour en deux prises, pendant le repas.
 - **didanosine** (Videx®), en suspension (10 mg/ml) : 200 mg/m2/j en deux prises, 30 mn avant le repas.
 - **nelfinavir** (Viracept®), poudre (50 mg/1 gr) : 90 mg/kg/jour en trois prises, pendant le repas.
- La durée du traitement est de 18 mois.

► combien de temps dure le traitement?

Le traitement est prévu pour une durée de 18 mois. **A la fin de l'étude, celui-ci sera poursuivi s'il est bien supporté.** En cas d'échec, que ce soit pendant l'essai ou à la fin, un nouveau traitement sera proposé par le médecin qui tiendra compte des connaissances du moment et des médicaments disponibles.

► quand connaîtra-t-on les résultats?

L'étude est prévue pour une durée de trois ans: un an pour les inclusions, 18 mois de suivi et 6 mois pour l'analyse des résultats. A chaque visite, **le médecin pratiquera un examen complet du bébé et vous tiendra au courant de l'évolution des mesures virologiques et immunologiques.**

Le comité scientifique de l'essai se réunira pour évaluer l'association des trois antirétroviraux chez les 5 premiers enfants ayant reçu 3 mois complets de traitement. Si les données sont satisfaisantes, le protocole continuera. De même après 6 mois complets de traitement.

qui contacter?

► investigateur principal

Dr Albert Faye,
service de pédiatrie-hématologie
Hôpital Robert Debré 75019 Paris

01 40 03 23 51

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

narval

[ANRS 088]

essai comparant l'efficacité d'un traitement antirétroviral, guidé ou non par le RVA (test de résistances phénotypiques).

► à qui s'adresse cet essai

A des personnes ayant une charge virale supérieure à 1000 copies/ml et ayant déjà pris un traitement avec antiprotéase.

► commentaire

Il semble actuellement difficile d'avoir recours, dans le suivi thérapeutique, aux tests de résistance et aux dosages plasmatiques. C'est ce qui est proposé ici, dans le cadre de la validation d'un test phénotypique adapté par l'équipe du Dr Clavel.

Le groupe 1 aura changé de traitement à partir des indications fournies par le test, le **groupe 2** changera de traitement suivant le libre choix du clinicien et du patient.

Cet essai sera l'occasion de voir si un RVA peut donner des indications intéressantes lorsque la charge virale se situe entre 1000 et 5000 copies/ml. Au delà de ce seuil de charge virale, nous sommes convaincus de l'intérêt de ces informations. Dans les deux groupes, le médecin et son patient auront le choix d'en tenir compte ou pas, car le résultat proposé n'est pas une indication de stratégie thérapeutique mais **une indication virologique de sensibilité aux médicaments**. Néanmoins, il est important de voir ici en quoi le test modifie le choix thérapeutique, et le médecin devra expliquer pourquoi il ne prend pas le premier choix de molécule proposé à partir du test.

► quels sont les objectifs de cet essai?

L'objectif principal est de comparer l'efficacité d'un traitement antirétroviral de relais choisi ou non après randomisation selon les résultats d'un test de résistance. Il s'agit aussi de comparer l'efficacité virologique (diminution d'au moins 1 log à 3 et 6 mois du changement de traitement, charge virale inférieure à 50 copies) et immunitaire (pourcentage de patients ayant une augmentation de plus de 50

CD4/mm³ à 3 mois).

Comparer rétrospectivement la résistance phénotypique à la résistance génotypique au moment du choix thérapeutique et à 3 mois ou 6 mois pour les personnes ayant une charge virale supérieure à 1000 copies/ml.

► quels sont les critères pour y entrer?

Les femmes ne pourront pas être enceintes pendant la durée de l'essai. Il ne faut pas avoir d'infection opportuniste non contrôlée.

► quels sont les traitements proposés?

Les personnes dans les deux groupes recevront au moins trois médicaments dont une antiprotéase.

Les **analogues nucléosidiques** seront choisis parmi : AZT, ddI (avec ou sans Hydréa®), d4T, 3TC, abacavir. Les **analogues non nucléosidiques** parmi : névirapine et éfavirenz.

Les **antiprotéases** seront choisies parmi : ritonavir, indinavir, nelfinavir, l'association ritonavir+saquinavir, amprénavir, ABT-378 (dès sa mise à disposition)

► quelles analyses seront effectuées?

Durant toute la période de traitement, les évaluations cliniques et biologiques auront lieu à un mois, trois mois, à la 18^e semaine et au sixième mois.

Le test RVA sera réalisé chez les patients randomisés à la semaine 4.

Le dosage d'antiprotéase sera réalisé chez les personnes des deux groupes au 3^e mois.

Le génotype de la reverse transcriptase et de la protéase sera effectué pour les patients des deux bras à J0. Il ne sera pas utilisé pour le choix des traitements mais comme référence pour l'analyse rétrospective de l'évolution des virus. Un deuxième génotypage pour les patients en échec pourrait être envisagé.

► comment et quand aurez-vous connaissance de vos résultats

La présentation des résultats du RVA correspondra pour chaque molécule à une valeur chiffrée, ainsi qu'une échelle de résistance à trois niveaux (**sensible, intermédiaire, résistant**) ou une échelle à cinq niveaux (**sensible, sensibilité réduite, résistance modérée, résistance, résistance maximale**) en fonction des degrés connus de la résistance du VIH vis-à-vis de chaque molécule. Une interprétation globale sera proposée, indiquant quels meilleurs choix thérapeutiques semblent offrir les résultats du test. Les résultats du bilan biologique classique seront connus du médecin en temps réel et les résultats du RVA initial (groupe 1) ou du RVA éventuel au 3^e ou au 6^e mois (groupe 2) seront délivrés en 4 semaines. La charge virale sera effectuée à 4 semaines avant le début de l'essai, à J0, au 3^e mois et au 6^e mois. Mais vous pourrez en obtenir en dehors du cadre de cet essai.

qui contacter?

► investigateur principal

Dr Jean-Luc Meynard
Hôpital Saint-Antoine, 75012 Paris

01 49 28 84 38

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

primoféron

[ANRS 086]

traitement de la primo infection avec une association de PEG-INTERFERON et trithérapie antirétrovirale.

► à qui s'adresse cet essai ?

Cet essai s'adresse à des personnes récemment contaminées et naïves de tout traitement anti VIH (y compris prophylactique).

► commentaire

Les connaissances acquises en matière de contamination par le VIH a montré que les prévisions que l'on peut faire de l'évolution de la maladie sont en grande partie mises en évidence pendant la période de primo-infection, peu après la contamination, alors que le virus s'installe dans le corps. Selon la manière dont le système immunitaire arrive à maîtriser l'infection, on peut se faire une idée de la rapidité d'évolution du virus.

Cet essai propose de stimuler le système immunitaire afin de lui permettre de maîtriser plus complètement l'infection. C'est pourquoi, il est proposé ici d'associer à une trithérapie antirétrovirale, l'interféron alpha qui, outre son effet antiviral, est capable de stimuler les fonctions du système immunitaire qui s'avèrent insuffisantes chez les personnes répondant mal à l'infection. Cette stimulation doit permettre un apprentissage par les cellules de l'immunité concernées à se défendre contre le virus.

Il s'agit en fait d'obtenir, sinon une éradication du virus, un comportement similaire à ceux des personnes non progresseurs à long terme. Cet essai est particulièrement intéressant pour les personnes en stade de primo-infection. Il s'inscrit dans la tendance actuelle à traiter le plus tôt possible les personnes nouvellement contaminées. Il s'agit là d'une option qu'il faut bien mesurer, car de nombreuses incertitudes subsistent. L'adhérence à cet essai et à ses conséquences est donc essentielle pour les candidats. Mais l'intérêt qu'il présente est à la mesure de l'engagement demandé.

► quel est l'objectif de cet essai ?

L'objectif de cet essai est de déterminer si l'usage de l'interféron est tolérable pour les patients en primo-infection (effets secondaires faibles et bonne acceptation du traitement) et si son administration est bénéfique sur l'évolution de l'infection à plus long terme, après l'arrêt du traitement. Le critère principal d'évaluation est la charge virale au sixième mois en comparaison de la mesure avant le traitement (ADN et ARN viral cellulaire).

Les critères secondaires sont les mesures de charge virale au fur et à mesure du traitement ainsi que les évolutions du traitement durant tout l'essai. Des analyses de caractérisation de fonctionnement du système immunitaire feront aussi partie de l'évaluation.

► quels sont les critères pour y entrer ?

Le principal critère d'inclusion à cet essai est le fait d'être

en période de primo-infection. Les candidates ne devront pas être enceintes ni présenter de réaction anormale à l'interféron.

En outre, une évaluation d'un probable défaut de compliance, telle que la poursuite d'une toxicomanie intraveineuse, est un critère d'exclusion (shame!).

► quels sont les traitements proposés ?

- Un traitement antiviral sous forme d'une trithérapie composée de stavudine, didanosine et de nelfinavir. Ce traitement peut être modifié en cas d'intolérance ou de mauvais résultats. Il sera poursuivi au moins pendant 24 mois et au delà, selon les résultats obtenus, notamment la charge virale.

- Un traitement de stimulation du système immunitaire : l'Interféron alpha sous forme d'injections sous-cutanées de PEG-IFN 1 fois par semaine pendant 14 semaines. D'autres traitements conventionnels peuvent être suivis à condition de ne pas être incompatibles avec les médicaments de l'essai.

► combien de temps prendrez-vous les traitements qui vous auront été attribués ?

Le traitement antiviral durera au moins 24 mois, toute la durée de l'essai. L'interféron sera donné pendant 14 semaines.

A l'heure actuelle, on ne sait pas si les antiviraux doivent être maintenus ou non au delà de 24 mois chez des personnes traitées en primo-infection. Un comité indépendant se réunira à l'automne 2000 et proposera des recommandations de traitement post-étude, pour les patients inclus dans ce protocole.

► quand aurez-vous connaissance de vos résultats ?

Tout au long de l'essai, les résultats de vos analyses vous seront communiqués au cours des entretiens avec le médecin qui vous suivra.

Les personnes recrutées commenceront l'essai par une période de pré-inclusion. Après deux semaines au maximum, elles verront leur participation confirmée si les résultats des tests biologiques montrent qu'elles respectent les critères d'inclusion. Ainsi, 12 personnes participeront à l'étude à l'issue de cette sélection.

qui contacter ?

► coordinateur clinique de l'essai
Pr Pierre Galanaud
Hôpital Antoine Bécclère
92141 Clamart cedex

01 45 37 44 11

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

rituximab

[ANRS 085]

essai ouvert non randomisé d'évaluation de l'efficacité du Rituximab associé à une chimiothérapie dans le traitement des lymphomes chez les patients infectés par le VIH.

► à qui s'adresse cet essai ?

40 hommes ou femmes présentant un lymphome malin de type B (non Hodgkinien) confirmé par histologie.

► commentaire

Le rituximab est une molécule de haute technologie produite à partir de cellules génétiquement modifiées d'ovaires de hamster chinois, et il a déjà son A.M.M. aux Etats-Unis dans l'indication lymphomes chez les personnes séronégatives. Les essais ont montré que l'association Rituximab +CHOP (Cyclophosphamide, Hydroxydaunomycine, Oncovin, Cortancyl) donnait 100% de réponses dont 70 % de réponses complètes.

Le seul problème concerne la tolérance chez les personnes immunodéprimées. Ce produit bénéficie d'une ATU nominative. Mais en raison de son prix (60000F par perfusion) il vous sera peut-être nécessaire d'insister pour que la décision de vous le fournir ne soit fondée que sur des arguments médicaux.

Les effets indésirables sont modérés et limités à quelques heures : fièvre, frissons, nausées, vomissements, maux de tête, douleurs musculaires, fatigue, vertiges oedèmes et éruption cutanée. **Ces effets diminuent au cours des perfusions ultérieures.** Des effets plus graves de type allergique ont été observés chez 10 % des patients des essais précédents.

Le traitement par CHOP et Rituximab est susceptible de provoquer des nausées. Un large panel de produits existe désormais, (y compris la nabilone dont Act Up vient d'obtenir l'autorisation d'importation). Négocier le traitement éventuel des nausées importe d'autant plus que le coût de ces produits n'est pas prévu pour l'instant dans l'essai.

► quel est l'objectif de l'essai ?

Evaluer l'efficacité et surtout la tolérance du Rituximab associée à CHOP dans le traitement des lymphomes de

qui contacter?

► investigateur principal

Pr François Boué
Hôpital Antoine-Béclère,
92140 Clamart

01 45 37 49 55

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

type B chez les personnes infectées par le VIH.

► quels sont les critères pour y entrer ?

Si le lymphome est de type « Burkitt » ou diffus à grandes cellules, la première histologie suffit à l'inclusion. Dans le cas contraire, une mesure supplémentaire (immunohistochimique) est nécessaire.

Sont exclues de l'essai :

- les personnes présentant des antécédents cardiaques,
- maladie opportuniste en cours (sauf Kaposi cutané) ou hépatite active évolutive,
- espérance de vie inférieure à 2 mois,
- lymphome de Burkitt avec atteinte méningée et/ou leucémique et/ou médullaire,
- localisation cérébrale du lymphome,
- traitement antérieur par Rituximab.

Sont également exclues les personnes présentant au moins deux des critères suivants :

- nombre de CD4 inférieurs à 100/mm³
- indice d'autonomie (Karnofsky) inférieur à 60%
- séquelles de maladie opportuniste grave.

► quels sont les traitements proposés ?

Après un bilan d'inclusion comportant un examen médical, une radio, un scanner, une biopsie de moelle osseuse (exiger que cet examen invasif soit fait par une personne maîtrisant le geste et l'anesthésie) la cure comportera une administration toutes les 3 semaines d'une perfusion de rituximab par voie intraveineuse (durée 3 à 4 heures sauf la première fois, plus longue par précaution).

Le lendemain chimiothérapie CHOP (3 produits par voie intraveineuse) pendant une demi-journée, suivie de 4 jours de corticoïdes par voie orale. Un régime alimentaire-pauvre en sel doit être observé pendant cette période.

Entre chaque cure, une administration sous-cutanée de facteur de croissance (neupogen ou granocyte) permet de limiter la baisse de globules blancs.

Dans certains services, on néglige cette précaution élémentaire en raison du coût élevé de ce produit. En l'absence de cette prescription demander systématiquement des explications à votre médecin.

Entre la troisième et la quatrième cure on fera un bilan complet comprenant un scanner thoraxo-abdominal. A la fin du traitement on refait les examens du bilan initial.

Avant chaque administration de Rituximab, il sera pratiqué une numération afin de vérifier s'il y a assez de globules blancs.

► quelle est la durée du traitement proposé ?

Six cures espacées de trois semaines. (soit un peu plus de 4 mois).

► quand aurez-vous connaissance de vos résultats ?

Cet essai est ouvert et non randomisé. Votre équipe médicale doit par conséquent vous informer en temps réel de vos résultats.

► lire aussi article p. 12 & 13

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

* médicament sans AMM à ce jour.

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

essais arrêtés

► amikavium

étude sur le traitement initial des infections disséminées à MAC par l'association clarithromycine - amikacine - éthambutol.

Les inclusions dans l'essai Amikavium (ANRS 077, voir protocoles n° 1) ont été arrêtées en mai 1998. 12 patients ont été inclus dans l'essai et 6 ont satisfait les critères d'inclusion et ont reçu les traitements de l'essai. **Cependant, les inclusions se faisaient à un rythme beaucoup trop faible** et il aurait été nécessaire de prolonger le délai d'inclusion de plus de trois ans. De plus, le traitement par antiprotéase seul, du fait de modifications du statut immunitaire, pourrait dans certains cas négativer les hémocultures à MAC, qui est le critère principal de l'essai, et rendre donc très difficile l'interprétation des résultats.

► protocole 069

Les laboratoires Merck ont annoncé début octobre l'arrêt de l'étude 069 portant sur la comparaison entre la prise du Crixivan® en deux ou trois fois par jour.

Cet essai multicentrique international devant inclure 650 patients avait pour objectif d'évaluer l'équivalence au point de vue de l'efficacité et de la tolérance de **l'administration de l'indinavir toutes les 12 heures (q12h) et toutes les huit heures (q8h)**. La dose par jour était la même : 2400 mg.

Une analyse intermédiaire vient d'être faite. A 24 semaines, dans le groupe traité par AZT+3TC+ indinavir toutes les huit heures, **90,8%** des patients ont une charge virale inférieure à 400 copies/ml. Dans le groupe qui prenait l'indinavir toutes les 12 heures, et

avec l'association AZT + 3TC, seulement **63,7%** des patients ont une charge virale inférieure à 400 copies/ml. **Cette option, qui aurait permis de faciliter la prise du Crixivan® est aujourd'hui caduque.**

De ces résultats intermédiaires, on peut également tirer des informations intéressantes concernant la tolérance. Si le nombre d'arrêt de traitement est similaire dans les deux groupes, **le nombre d'arrêts de traitement liés à des effets indésirables est beaucoup plus élevé dans le bras toutes les douze heures** (la raison principale étant les nausées/vomissements).

D'autres études, toutes portant sur le Crixivan® deux fois par jour en association avec des analogues nucléosides ont été arrêtées. Le laboratoire a décidé de maintenir les études de l'indinavir toutes les douze heures portant sur des associations avec d'autres antiprotéases : protocole 061 : Crixivan® + Viracept® et protocole 078 : Crixivan® + Norvir®.

Se pose désormais la question de **la conduite à tenir** pour les patients qui dans le cadre de la pratique courante avait déjà opté pour le Crixivan® en deux prises par jour. Il convient d'en parler avec votre médecin, mais si la charge virale est inférieure à 400 copies, il est peut être possible de conserver ce rythme qui présente moins de contrainte.

résultats du protocole 069

	Crixivan® 800 mg/q8h	Crixivan® 1200 mg/q12h
CV <400 copies : semaine 16	77,5%	71,6%
CV <400 copies : semaine 24	90,8%	63,7%
Arrêts	18 (13%)	23 (16%)
Raison d'arrêt : effets secondaires*	3	11

*q8h : 2 nausées/vomissements, 1 bouffée de chaleur

q12h : 8 nausées/vomissements ; 1 lithiase rénale ; 1 hématurie/crystallurie ; 1 paresthésie/maux de tête

Il est à noter qu'il y a eu 4 fois plus de nausées/vomissements cité dans le groupe q8h.

neuropathies

Dans le traitement des neuropathies périphériques liées au VIH, faut-il s'attaquer à la douleur, ou à sa cause ?

Du fait des effets secondaires de certains antiviraux comme la ddi (Videx®), la ddC (Hivid®) et le d4T (Zerit®), des séropositifs de plus en plus nombreux (20 à 35%) souffrent de neuropathies. **A ce jour, aucun traitement n'est homologué en tant que tel**, bien que certains médicaments, depuis plusieurs années, aient fait preuve d'une relative efficacité, comme les antidépresseurs tricycliques ou des anticonvulsants destinés aux épileptiques : la carbamazépine (Tegreto!®), l'amitriptyline (Elavil®), la méxilétiline (Méxutil®), etc.

► ces traitements, insatisfaisants dans la mesure où ils s'accompagnent, chez certains malades, d'effets secondaires non négligeables, et qu'ils ne permettent que rarement d'éradiquer complètement la douleur,

pourraient bien être supplantés par deux autres molécules dont des essais récents ont mis en évidence l'efficacité. Il s'agit de la lamotrigine (Lamictal®), un antiépileptique, et du L-acétyl carnitine, considéré comme un supplément nutritionnel. **lamictal®**

Une étude réduite du Centre Médical du Mount Sinai (New-York), présentée à Chicago le 5 juin 98, randomisée, en double aveugle, avec un bras placebo, a **constaté une nette amélioration des douleurs neuropathiques** au bout de 14 semaines de traitement avec du Lamictal®, et parfois même après deux semaines seulement. Les dosages étaient les suivants : 25 mg par jour pendant 2 semaines, 50 mg par jour pendant 2 semaines, 100 mg par jour pendant 1 semaine, 200 mg par jour pendant 1 semaine, 300 mg par jour pendant 8 semaines. Les malades n'ont pas témoigné d'effets secondaires trop gênants.

L-acétyl carnitine

Plus intéressant, dans la mesure où le Lamictal® agit seulement, comme les autres médicaments, sur la douleur et non sur la cause de la douleur neuropathique, est cet essai mené au Canada et publié par Treatment Update n°77, **qui a évalué le taux d'acétyl carnitine** chez des malades traités par l'un des antirétroviraux suivants : ddC, ddi, d4T ou AZT. Les variations du taux d'acétyl carnitine entre les différents groupes étaient fonction de l'intensité

de la douleur neuropathique : les 12 patients souffrant de neuropathies avaient, en moyenne, **le niveau le plus bas en acétyl carnitine**. Une hypothèse a alors été formulée : la toxicité des ddC, ddi ou d4T empêcherait le corps de synthétiser le L-acétyl carnitine à partir de la carnitine apportée par l'alimentation.

Quelques témoignages, anecdotiques pour l'instant, étayaient cette hypothèse, dans la mesure où une supplémentation en L-acétyl carnitine a pu soulager et même éradiquer complètement la douleur neuropathique. Cependant (lire à ce propos l'article de Jean-Louis Frayssé paru dans Info Traitement n°55), **les symptômes réapparaissent dès l'arrêt du traitement**. De fait, les promoteurs de l'essai canadien préconisent une supplémentation systématique pour les personnes sous antirétroviraux, le L-acétyl carnitine n'ayant aucune toxicité. Le L-acétyl carnitine peut se trouver auprès de clubs d'acheteurs (buyers clubs) à l'étranger, ainsi que dans certains magasins de diététique, sous la marque Solgar. Il serait légitime que son coût, très élevé, soit pris en charge par la sécurité sociale. Act Up-Paris entame des démarches auprès de l'Agence du Médicament à cet égard, qui, d'ores et déjà, se propose d'étudier toute demande d'importation de ce produit, sous forme d'ATU nominative, que pourrait lui faire un médecin.

► pour plus d'informations (dosages, adresses des clubs d'acheteurs, textes originaux des abstracts), contactez-nous.

La dernière Réunion Publique d'Information consacrée aux douleurs dans l'infection à VIH a abordé la question des neuropathies. Un dossier complet sur les neuropathies et les différentes options thérapeutiques est également disponible.

les lymphomes

Les lymphomes non hodgkiniens sont passés de 3,9% en 1987 à 6% en 1995. Cette augmentation est due à l'allongement de la vie des patients, et aux progrès réalisés dans le traitement des autres maladies opportunistes. En 1997, ils étaient la première cause de décès chez les malades du sida.

Un lymphome est dû à la multiplication incontrôlée de lymphocytes B dysfonctionnels. Ce processus a lieu dans les ganglions, ou dans des organes extraganglionnaires : moelle osseuse, tube digestif, cerveau, poumon, sinus, moëlle épinière, foie, bouche, anus (un LNH peut se produire dans n'importe quel endroit du corps). Il se manifeste sous la forme de tumeurs nodulaires ou diffuses.

Les premiers symptômes peuvent être : **de la fièvre, des sueurs nocturnes, une perte de poids importante, avec parfois des ganglions** dont le volume augmente de façon asymétrique. Les atteintes du système nerveux central se traduisent par des convulsions, des maux de tête, des pertes de mémoire, de la confusion, une grande fatigue, une paralysie partielle ou des changements de personnalité. **Le diagnostic définitif repose sur une biopsie du tissu atteint.**

Les lymphomes sont classés suivant la taille et la forme des cellules tumorales et leur grade (degré de malignité). Il pourra être de haut grade, de faible grade, ou de grade intermédiaire. Il est aussi classé suivant l'importance de l'atteinte tissulaire, à l'aide de l'IRM, scanner, radiographie, tomodensitométrie, biopsie de moëlle osseuse, et ponction lombaire. Ces deux derniers examens sont invasifs et nécessitent un praticien exercé maîtrisant le geste chirurgical et l'anesthésie (dans de trop nombreux services, ce sont des internes peu entraînés qui les réalisent.).

► on ne connaît pas encore avec certitude les causes d'apparition du lymphome.

Certains incriminent le virus d'Epstein-Barr (EBV), des mutations et une dysrégulation des cytokines (IL1, IL4, IL6, IL 10 et TNF) associée à l'immunosuppression. Parmi les facteurs de risque d'apparition de lymphome, on remarque le faible nombre de CD4 (moins de 50). En revanche, il est douteux que l'AZT puisse participer à son apparition, car il n'augmente pas considérablement l'activation des lymphocytes B.

Plus de 90% de la population est porteuse de l'EBV. Après une infection aiguë (mononucléose), le virus devient latent, mais peut se réactiver, par exemple

lors de l'infection à VIH. Il peut alors continuer à infecter les lymphocytes B, provoquant une modification de leurs gènes. **L'EBV est systématiquement retrouvé dans les lymphomes du système nerveux central.**

► d'autres agents (virus, bactéries) sont susceptibles de provoquer des mutations.

Il n'est pas non plus exclu que des cellules mutantes apparaissent spontanément : en temps normal elles seraient éliminées par le système immunitaire, mais en raison de son affaiblissement, elles prolifèrent. Le stress psychologique augmente la sécrétion de cortisol, lequel contribue à affaiblir l'immunité. Certains gènes cellulaires ont pour fonction d'éliminer le développement des tumeurs, mais en présence d'un LNH ils ont eux-mêmes subi des mutations qui les empêchent de jouer pleinement leur rôle. Pendant la durée de la maladie, la prolifération de lymphocytes B est chroniquement stimulée par la présence constante d'antigènes étrangers (VIH, germes opportunistes) et de cytokines (en particulier l'IL6).

► le lymphome non hodgkien se soigne plutôt bien chez le sujet immunocompétent.

Mais les personnes immunodéprimées ont du mal à supporter le traitement. Le LNH se traite classiquement comme la plupart des cancers : combinaison de chimiothérapie et parfois irradiation. **Le CHOP (Cyclophosphamide, Hydroxydaunomycine, Oncovin, Cortancyl) ou mini CHOP** (mêmes produits à des doses plus faibles) sont les chimiothérapies de référence.

Jusqu'à l'arrivée du Rituximab, le CHOP possédait le plus grand indice thérapeutique (rapport entre la dose efficace et la dose toxique), mais on préfère parfois utiliser Mini-CHOP chez des personnes particulièrement affaiblies. **CHOP est un traitement lourd et immunosuppresseur**, en particulier sur une lignée de globules blancs appelée polynucléaires neutrophiles. Ces cellules sont chargées de lutter contre les bactéries. Une étude américaine (ACTG 142) a montré qu'un tiers environ des décès étaient dus à une autre cause que le LNH (par exemple une pneumocystose, même avec un traitement préventif).

L'administration d'un médicament (G-CSF, Granocyte ou Neupogen) à partir du sixième jour jusqu'au quatorzième jour de la chimiothérapie augmente le nombre de polynucléaires et diminue le risque d'infection. En raison du coût élevé de ce traitement, certains services préfèrent courir le risque d'une chute brutale des polynucléaires (aplasie). Cette pratique doit être dénoncée avec d'autant plus d'énergie qu'elle représente au final une charge financière plus lourde pour l'assurance-maladie, puisqu'elle implique un risque d'hospitalisation en chambre stérile.

La globalisation du budget hospitalier et le paiement forfaitaire à la journée sont pour les directeurs d'hôpitaux de véritables pousse-au-crime. **Le traitement par CHOP peut aussi faire baisser les plaquettes et les globules rouges**, rendant nécessaire une transfusion ou l'administration d'IL3 (pour restaurer le taux de plaquettes) et d'EPO (facteur de croissance des globules rouges, bien connue des coureurs du Tour de France).

En cas d'atteinte du Système Nerveux Central, on pratique souvent une irradiation complète du cerveau et une chimiothérapie intrathécale (on plante une aiguille comme pour une ponction lombaire, mais on injecte au lieu de prélever). L'irradiation a peu d'incidence sur le taux de survie, mais augmente la qualité de vie des patients.

Une personne fortement immunodéprimée rechute fréquemment (au même endroit du corps ou à un endroit différent). Pour éviter qu'un lymphome ne rechute dans le SNC, certains médecins pratiquent une chimio intrathécale à titre préventif. Cette pratique est controversée. Selon certains, elle devrait être réservée aux lymphomes associés à une atteinte de la moëlle osseuse ou des sinus.

► si les lymphomes survenant chez des patients infectés par le VIH sont aussi sensibles à la chimiothérapie que les autres,

la fréquence des lymphomes cérébraux (que les produits ont du mal à atteindre) et la mauvaise tolérance du traitement chez les patients avancés dans la maladie font de cette maladie une complication

redoutable du sida. A regret, on doit souvent se tourner vers les soins palliatifs, de préférence à domicile, trop rarement prévus dans le dispositif de soins.

► deux produits actuellement à l'étude pourraient révolutionner le traitement des lymphomes non hodgkiniens

On a souligné plus haut le rôle d'une cytokine appelée IL6 dans l'entretien chronique de la prolifération des lymphocytes B. Un anticorps monoclonal appelé anti-IL6 bloque son activité. Les résultats de l'étude démarrée en automne 1996 nous diront si ce produit ralentit la progression de la maladie, ou s'il est simplement utile dans l'atténuation des symptômes (fièvre, cachexie).

(Source principale : Treatment Issues n° 11 novembre 1995.)

Michel Kazatchkine : l'entretien



Le mercredi 14 octobre, la commission Traitements et Recherche rencontre Michel Kazatchkine, 52 ans, le nouveau directeur de l'ANRS. Clinicien, depuis longtemps spécialiste du sida, Michel Kazatchkine est chef du service d'immunologie biologique de l'hôpital Broussais. Il succède à Jean-Paul Lévy, qui a dirigé l'Agence depuis sa création en novembre 1988 et qui n'a pas souhaité voir son mandat renouvelé. Une occasion pour faire le point sur les grands dossiers en cours et sur ce qui peut changer à l'ANRS, qui reste la structure de recherche sur le sida la plus importante en France.

Michel Kazatchkine : Je suis physiquement à l'Agence depuis 13 jours et dans un processus d'informations, de discussions, de rencontres, de mise en place. On est encore dans une période charnière pour moi. Mais je suis prêt à partager avec vous l'état de ma réflexion.

► le nerf de la guerre
Parlons tout d'abord du nerf de la guerre. L'Agence a vécu depuis 1994 avec un budget stable de 231 millions de francs par an. En prenant la direction de l'Agence, allez-vous tenter d'élargir les moyens financiers qui lui sont attribués?

L'ANRS est un GIP (Groupement d'Intérêt Public) avec 5 partenaires : le ministère de la Recherche à qui est attribué 47% des voix au

Conseil d'Administration, le secrétariat d'Etat à la Santé, l'INSERM, le CNRS et l'Institut Pasteur. Pour le budget 1999, Jean-Paul Lévy avait demandé un accroissement du budget afin notamment de lancer un certain nombre d'essais sur le VHC. Il a été entendu et le budget augmente de 9 millions de francs.

► VHC

L'ANRS voit ses compétences élargies pour s'occuper de recherches sur l'hépatite C. Quels sont dans ce domaine les essais en préparation?

Nous allons tout d'abord mettre en place une cohorte, montée par le Dr Zylberberg de l'hôpital Necker : il s'agira d'observer les effets de la trithérapie anti VIH sur l'évolution de l'hépatite C chez des patients co infectés. Cela devrait nous aider pour mieux cerner un problème important : maintenant qu'on dispose de traitement pour l'hépatite C, dans quel ordre doit-on débiter les traitements, doit-on traiter en même temps? On ne le sait pas pour l'instant.

Nous devons aussi lancer avant la fin de l'année un ou plusieurs essais sur la bithérapie interféron plus ribavirine chez les patients co infectés et les patients séropositifs au VHC seulement, pour voir l'impact de ce traitement à long terme. Nous avons des difficultés sur ces essais en raison de la faiblesse de la France pour les centres de méthodologie, un travail qui se heurte à la rigidité budgétaire. De plus, il y a le coût de l'interféron dans ces essais, 8,5MF qu'on voudrait faire financer par la sécu. En 1999, il y aura aussi des projets en sciences humaines et sociales. Et l'ANRS financera des bourses de recherche fondamentale sur le VHC.

► accès aux antirétroviraux dans les pays du Sud

En dehors des essais, l'ANRS compte-t-elle tenir un rôle dans la mise en place de l'accès aux antirétroviraux dans les pays du Sud?

Nous allons nous impliquer de façon accrue dans la recherche dans les pays en développement pour accompagner les initiatives d'arrivée des antirétroviraux.

Nous serons partenaires contractuels d'ONUSIDA dans 3 des 4 pays choisis pour

son programme pilote d'accès aux traitements antirétroviraux: Vietnam, Chili et Côte d'Ivoire. J'ai les moyens pour le démarrage de ce travail, mais je demanderais une rallonge si ce programme devait prendre de l'ampleur.

► **essais vaccinaux**

Sur les essais vaccinaux, votre prédécesseur avait une position assez tranchée contre les grands essais de phase III qui ont démarré.

Quelle est votre opinion sur la recherche vaccinale en générale et ces essais en particulier?

Je ne me sens pas encore assez informé pour répondre de façon tranchée. Je suis pour qu'on avance partout où l'on peut avancer.

En ce qui concerne la France, on a un calendrier. Dans les 3 prochaines années on aura testé tout ce que le brainstorming des années 90-96 a produit dans des essais de phase I. Pour les grands essais de phase III, je pense que leurs chances de succès sont faibles, qu'il y a des risques potentiels, mais je suis pour qu'on avance. Je vois toute une série de faiblesses et de risques dans l'essai américain, mais j'ai aussi un capital de confiance dans les gens qui ont évalué ces projets: ce ne sont tout de même pas des naïfs.

Enfin, pour revenir à l'ANRS sur cette question, nous allons également entrer dans une phase de réflexion pour monter des recherches plus en amont, notamment sur la mémoire immunitaire ainsi que sur l'analyse de la réponse muqueuse.

► **recherche clinique**

En matière de recherche clinique, y-a-t-il des grands axes que vous souhaitez développer?

Ce n'est pas moi qui décide, il y a des instances de réflexion à l'Agence là-dessus, principalement l'AC5 (Action Coordonnée 5, chargée des essais cliniques). J'aimerais vous livrer une réflexion: l'AC5 ne doit pas être uniquement la lourde machine qui va mettre en place l'essai avec un grand E, celui qui permettra de définir une stratégie thérapeutique pour tous. Ces essais sont importants, mais aujourd'hui tout va très vite en

matière de recherche. L'AC5 doit pouvoir aussi travailler sur des petits essais de phase II, qui apporteront une lumière sur une question physiopathologique ou pharmacologique. Ces essais permettraient sûrement d'améliorer la pertinence de la conception dans d'autres essais.

Act Up a souvent critiqué la lenteur dans la mise en place des essais.

Je crois que l'ANRS est le lieu où l'on peut mettre un essai en route bien plus rapidement que dans d'autres organismes de recherche.

Mais prenons l'exemple de Narval (voir la fiche dans ce numéro). Cet essai a été présenté au TRT-5 en avril, donc il était déjà plus ou moins finalisé à ce moment-là et il ne démarre qu'en décembre!

Un essai comme celui-là aurait pu peut être se mettre en place plus vite.

► **troubles du métabolisme**

Sur les troubles du métabolisme, les lipodystrophies, Act Up avait alerté l'Agence en avril et un groupe de travail s'est mis en place en juillet. Les patients attendent des réponses concrètes, où en est-on?

Un groupe composé de nutritionnistes, d'endocrinologues et de médecins VIH a effectivement été créé il y a 4 mois, et est dirigé par le Pr. Rozenbaum. Ce groupe génère des études qui vont se greffer sur notre grande cohorte APROCO (voir protocoles n°2). L'AC5, de son côté, doit s'interroger sur la bonne stratégie de premier traitement. Il ne faut pas tarder à mettre en place des essais sur ces questions. Ma position personnelle?, En tant que clinicien, je proposerais à une personne avec des CD4 entre 200 et 500 et une charge virale modérée de démarrer avec une trithérapie sans antiprotéase. Là est l'enjeu: d'un côté la recherche fondamentale et clinique nous dit qu'il faut abaisser la charge virale le plus possible et le plus tôt possible pour sauvegarder théoriquement, j'insiste sur ce mot, l'avenir immunologique et virologique d'un patient; le patient lui nous dit que ce qu'il veut, c'est se sentir le mieux possible le plus longtemps possible. Faut-il donc

mettre des gens sous antiprotéase à des stades intermédiaires de l'infection, si au bout de deux ans, ils ont des complications importantes? A partir du moment où l'on n'a pas de traitement pour éradiquer, les stratégies doivent être de compromis entre la pensée théorique et la réalité; c'est un débat très actuel et qui me tient à coeur.

► priorités

Le ministre de la recherche, M. Allègre, a évoqué la création d'une grande agence sur les essais thérapeutiques, dans un scénario où l'ANRS disparaîtrait ou s'ouvrirait à d'autres pathologies parfois éloignées du VIH. Vous en savez plus que nous là-dessus?

J'en ai drôlement entendu parler, dès le mois de juin. Je reste partisan d'une ANRS qui ne soit pas construite autour de la recherche clinique et thérapeutique en liaison avec d'autres pathologies mais en liaison avec la recherche fondamentale, vaccinale et en sciences humaines. Je suis pour cela par conviction médicale et scientifique. Toute la richesse de ce que l'on a accompli depuis 10 ans vient de ces liens originaux. Est-ce que je serai entendu, je ne sais pas.

En tout cas, j'avais dit à M. Allègre que s'il cherchait un directeur pour faire une agence thérapeutique qui s'occuperait de tout, je n'étais pas l'homme de la situation. Je m'occupe du sida, je ne suis pas médecin de l'hypertension artérielle ou du cholestérol, ceci dit sans mépris. Ce sont d'autres compétences et d'autres engagements personnels. Maintenant, il faut se mobiliser pour que le GIP soit maintenu au-delà du 31 décembre 2000. Je parlais au début de notre entretien des recherches que nous lançons sur l'hépatite C. Voilà l'exemple de recherche qui vont s'étaler sur plusieurs années, trois quatre ans au minimum. Nous devons avoir l'assurance qu'elles pourront être menées à bien. La pérennité de l'Agence est de ce fait une de mes priorités.

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®, 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 à la Recherche Biomédicale. Comité émettant un avis chaque fois qu'un essai thérapeutique est mis en place, en vue de protéger les personnes participant à l'essai, soit sur le plan moral, soit sur le plan médical. Un tel comité existe pour des groupes d'hôpitaux et son refus entraîne un refus d'autorisation de l'essai..

► 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. Trois sont disponibles : la delavirdine, l'efavirenz 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 06 16 74
 0010@dup(129.fr)
 Email: adup@compuserve.com
 Web: http://www.actup.org
 tel: 034 035 520 0025 - APE: 013E

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 SOUPLE ET AINSI VOUS CONCRETISEZ VOTRE SOUTIEN TOUT AU LONG DE L'ANNEE

LES INFORMATIONS CONTENUES DANS LA PRESENTEE BREVETE NE SERONT UTILISEES QUE POUR LES SEULES NECESSITES DE LA GESTION ET POUR DONNER LIEU A UN EXERCICE DU DROIT INDIVIDUEL D'ACCES ET DE MISE EN COMMUNICATIOIN, DANS LES CONDITIONS PREVUES PAR LA REGLEMENTATION N° 90 DU 17/03/04 DE LA COMMISSION INFORMATIQUE ET LIBERTES. S'ADRESSER A ACT UP.

AUTORISATION DE PRELEVEMENT :

J'AUTORISE L'ASSUREMENT TENEUR DE MON COMPTE A PRELEVER SUR CE DEBITEUR SA QUANTUM LE PERMET, TOUTS LES PRELEVEMENTS ORDONNES PAR LE CREANCIER CI-DESSOUS EN QUOTE LITRE SUR UN PRELEVEMENT LE JOUR OÙ ENFAIRE SUSPENDRE L'EXCUTION MME SIMPLE DEMANDE A L'ASSUREMENT TENEUR DE MON COMPTE. JE REGULARISE DIFFERENDS EVENTUELS LE 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 CLIENT

N° DE COMPTE

CLEF

DATE

Signature :

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

PRENEZ BIEN NOTE DE RENVoyer CET IMPRIME A ACT UP, ENY JOIGNANT, SVP, UN RELEVÉ D'IDENTITÉ BANCAIRE (RIB), POSTAL (RIP) OU DE CARTE BANCAIRE (RIB).