

## GIGHAART

Un essai de sauvetage 2

## RECHERCHE

Combiner les 4 antirétroviraux et la stimulation immunitaire

## ANTIPROTEASES

Hypothèses sur 6 le mécanisme des lipodystrophies

## RECHERCHE

Prolifération 8 virale : la trahison cellulaire

## INTERNET

Des nouvelles 10 de Ziagen® et de Viramune®

## COMPLÉMENTS

La L-carnitine, 12 pour compléter l'action des antirétroviraux

## NOUS CONTACTER

01 4367 6600

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

## INTRO

## urgences, encore et toujours...

Photo: Alain Libongiat



Cinq à huit mille personnes traitées sont en impasse thérapeutique en France. Celles-ci présentent une immunité déficiente et une charge virale incontrôlable. Leur virus est devenu résistant : on ne sait plus quoi leur faire avaler. L'essai GIGHAART doit évaluer l'efficacité de méga-thérapies. S'agit-il alors de bricoler en recyclant de six à neuf médicaments ? Ou bien de proposer un traitement véritablement nouveau, comprenant des molécules que la personne n'a jamais prises, suffisamment actives contre les virus résistants. *Actions Traitements* a toujours préconisé le recours à au moins deux nouveaux médicaments lors d'un changement de traitement, pour cause d'échappement viral. Nous devons donc continuer à nous battre pour obtenir au moins deux nouvelles molécules parmi celles qui sont sur le point d'être disponibles : tipranavir, FddA, dOTC, PMPA et ABT378. L'ANRS évoque la mise en place d'une structure d'essais particulière pour ces personnes. Mais rien de concret à ce jour n'a été fait malgré l'urgence.

Pour les personnes qui ont une charge virale contrôlée et une immunité correcte, il ne s'agit plus d'éradiquer le virus, l'objectif étant irréaliste à ce jour. "Eduquer" l'immunité afin qu'elle contrôle la répllication virale sans le recours aux antirétroviraux permet d'envisager la perspective de traitements intermittents. Dans ce cas, on pourrait alors mieux gérer les effets secondaires multiples et impressionnants inhérents aux antirétroviraux.

Autre aspect de l'urgence : les lipodystrophies. Nous avons plus que jamais besoin de les comprendre pour mieux les prévenir et les traiter. Un patient marseillais, devenu difforme, nous a contacté. Il nous a appris à notre grande stupeur que la prise en charge de sa lipodystrophie était traitée à la rigolade par l'équipe qui le suit...

Serge Le Coz

## GIGHAART

un essai de sauvetage, en attendant de nouveaux médicaments

**Les résultats de GIGHAART, l'essai ANRS 097, sont très attendus car ils concernent des personnes en impasse thérapeutique. La méthode retenue, celle du gavage médicamenteux, donne des résultats, comme l'ont montré déjà plusieurs études préliminaires. Mais combien de temps le corps peut-il supporter un tel régime et avec quelles conséquences ?**

### Une thérapie de la dernière chance

délibérément classé dans les thérapies dites de sauvetage, (*salvage therapies* en anglais), GIGHART s'adresse à des personnes qui ont épuisé toutes les ressources thérapeutiques disponibles ou presque, et se retrouvent avec des charges virales fortes ou très fortes et des CD4 bas ou très bas, tous les traitements ayant échoué les uns après les autres. Observons tout de même que le plus souvent, même si ces personnes "se traînent", elles présentent un meilleur tableau clinique et biologique que si elles ne prenaient aucun traitement, avec le même bilan CD4/charge virale.

**InfoTraitements**  
190 bd de Charonne  
75020 Paris

TEL "43676600 FAX "43673700

E.MAIL [actreat@worldnet.fr](mailto:actreat@worldnet.fr)

Directeur de la publication

Xavier Rey-Coquais

Rédacteur en chef

Bruno Jaeger

Coordinateur scientifique

Serge Le Coz

Comité de rédaction

Actions Traitements : Yves

Béhar, Bruno le Ba, Jean-Marc

Bithoun, Gonzalo Brauchy,

Jean-Louis Fraysse, Jacques

Doazan, Pierre-Jean Lamy,

Christian Robin,

Frank Rodenbourg

Direction artistique

Silvère Beltrando



GIGHAART

► **Huit à neuf antirétroviraux pendant six mois pour des patients en impasse, et fortement motivés...**

## un essai de *sauvetage*, en attendant de nouveaux médicaments

## agenda

**Le 26 octobre à 19h00**

**Prochaine Réunion Publique d'Information sur les Hépatites**

Sur le thème : *l'hépatite B*. Avec le Pr Stanislas Pol. Organisée par Actions Traitements et le Kiosque Info Sida, avec le soutien des laboratoires Roche. 36, rue Geoffroy l'Asnier 75004 Paris - M° Saint-Paul ou Pont-Marie. Pour tout renseignement : 01 43 67 6600 ou 01 44 78 0000

**Du 23 au 27 octobre 99**

**Conférence Européenne à Lisbonne (Portugal) sur les aspects cliniques et les traitements de l'infection à VIH**  
Pour plus d'informations, appeler le 01 43 67 66 00

**6 novembre et 4 décembre 1999 à 15h :**

**Prochaines AMITs dans les locaux d'Actions Traitements**, 190 bd de Charonne 75020 Paris, deuxième porte à droite dans la cour, 1er étage.

Pour en connaître les thèmes, appeler deux semaines avant la date prévue le 01 43 67 66 00

## 2 merci

Actions Traitements bénéficie du soutien de

LABORATOIRES

Abbott France

Boehringer Ingelheim

Bristol-Myers Squibb

Du Pont Pharma

GlaxoWellcome

Merck Sharp & Dhome

Pharmacia & Upjohn

Produits Roche

INSTITUTIONS

Direction Générale

de la Santé

Ensemble

contre le Sida

Fondation de France

P.A.A.C

### Pourquoi associer au - tant de médicaments ?

Plusieurs études, dont aucune n'avait l'ampleur du nouvel essai de l'ANRS, ont déjà été montées en Europe et aux Etats Unis chez ce type de patients en échappement immunologique et virologique avancé avec de nombreux traitements préalables. Parmi les plus connues : celle de Julio Montaner (55 patients) et celle de Schlomo Staszewski (37 patients) qui ont obtenu avec un mélange de molécules un retour à une charge virale inférieure à 500 copies chez 34 et 78% des patients.

**L'ancêtre de GIGHAART.** Ces premières données positives inciteront l'équipe de la Pitié-Salpêtrière à Paris, animée par le Pr Christine Katlama, à monter une petite étude pilote déjà nommée GIGHAART, l'ancêtre du nouvel essai en quelque sorte. Les 13 patients avaient pour la plupart moins de 100 CD4, des centaines de milliers de copies et en moyenne 13 traitements différents derrière eux !

**L'intérêt du wash out.** Des auteurs comme Mike Youle et Veronica Miller montrent qu'après plusieurs semaines d'interruption thérapeutique, le traitement de secours fonctionne plus fréquemment que si on l'instaure immédiatement. Plus l'interruption (ou wash out) est longue et plus la probabilité de succès du nouveau traitement serait importante. Les souches virales les plus résistantes disparaîtraient pendant le wash out ce qui rendrait la thérapie plus efficace à la reprise d'un traitement. Un wash out de deux mois est prévu dans GIGHAART.

### Les leçons des premiers résultats

Comment se fait-il que ça marche chez certains patients en dépit de tests génotypiques montrant d'impressionnants cortèges de mutation de résistances ? Hypothèses.

**Une résistance pas absolue.** La résistance n'est que relative : le virus résiste à une certaine quantité de médicament, supérieure ou très supérieure à celle qu'on obtient dans l'organisme avec les doses standards.

**"L'action d'un mélange de trois ou quatre analogues nucléosidiques n'est guère connue. On est loin de tout comprendre"**

**Des interactions médicamenteuses capitales.** Les interactions pharmacocinétiques entre antiprotéases (on en donnera trois dans GIGHAART) sont fondamentales dans ces thérapies de sauvetage. Les unes potentialisant les autres, on obtient vraisemblablement des concentrations bien plus fortes que ce qui s'observe habituellement. Ces quantités très élevées permettent, dans certains cas, d'avoir une concentration en antiprotéase encore supérieure à celle à laquelle le virus résiste. Par suite, ce médicament peut de nouveau inhiber la réplication virale. Evidemment il y a une limite à ce petit jeu, on ne peut pas indéfiniment augmenter les concentrations sans intolérance.

**Le rôle de l'hydroxyurée.** L'hydroxyurée, cet anticancéreux qui potentialise d'une façon très importante l'effet (voir IT n° 67) de la ddI, de la d4T, du 3TC et sans doute aussi de l'abacavir, même s'il y a résistance, a été utilisée par plusieurs équipes et notamment dans l'étude préliminaire de la Pitié. Dans le nouvel essai, les patients recevront de l'hydroxyurée avec plusieurs de ces molécules. Déjà lourdement prétraités par ces mêmes antiviraux avec de nombreuses résistances, ils pourraient retrouver une

activité perdue de ces médicaments grâce à l'hydroxyurée.

**Une part de mystère.** Les pistes évoquées ci-dessus n'expliquent pas tout. Les fortes concentrations pourraient permettre aux médicaments de pénétrer dans des zones de l'organisme où ils ne parviennent pas d'habitude. L'action d'un mélange de trois ou quatre analogues nucléosidiques n'est guère connue. On est loin de tout comprendre.

**Pourquoi un essai GIGHAART maintenant ?**

**Des patients en situation d'urgence.** Il existe des patients dont le profil est le suivant :

**1 inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse VIH**

**2 inhibiteurs non-nucléosidiques de la transcriptase inverse du VIH**

**3 résistance génotypique mutation d'un gène du virus impliqué dans la sensibilité au médicament et pouvant aboutir à la résistance**  
**résistance phénotypique capacité du**

**virus à continuer à se multiplier dans des cellules malgré l'addition de l'anti-viral au milieu de culture**

- moins de 200 CD4 et plus de 50 000 copies de charge virale,  
- un lourd passé de traitements anti-VIH n'ayant pas fonctionné ou échoué plus ou moins vite,  
- sélection par ces échecs successifs de mutations de résistance du virus aux médicaments des trois familles d'antirétroviraux actuellement utilisées,  
- risque d'infections opportunistes ou de pathologies tumorales en dépit de traitements préventifs.

**L'enjeu.** Il est très clair : faire remonter les CD4, au moins au dessus de 100 et préférentiellement au dessus de 200 chez ces personnes. Seule cette remontée de l'immunité leur permettra de se sentir mieux physiquement et moralement et de ne plus être menacées à court terme d'accidents de santé grave.

#### **Pas d'autre choix dans l'immédiat.**

On ne connaît qu'un moyen pour faire monter les CD4 chez ces patients: décapiter la charge virale, avec un traitement antirétroviral très actif sans interleukine 2 (pas d'IL2 avec une réplication virale à plein régime).

Deux alternatives : administrer au moins deux médicaments nouveaux actifs contre le VIH ou faire appel aux mégathérapies. Les nouveaux médicaments testés par l'industrie ne sont pas encore disponibles (on espère que cette situation évoluera dans les prochains mois, à suivre...) et il ne reste que la possibilité du cumul de médicaments. Il était donc nécessaire de monter l'essai GIGHAART.

### **Le design de l'essai**

Le recrutement n'a pas encore commencé. Il devrait débuter dans le courant de l'automne et nous vous présenterons alors un design beaucoup plus précis. L'essai concernera 90 patients pris en charge dans 19 hôpitaux à Paris et en province.

**Profil des patients.** Ils auront nécessairement un maximum de 200 CD4, plus de 50000 copies de charge virale depuis au moins 6 mois et devront avoir reçu plusieurs analogues nucléosidiques, plusieurs antiprotéases et au moins un non nucléosidique durant

leurs traitements successifs.

**Traitements proposés.** 7 à 8 antirétroviraux seront administrés :

- 3 à 4 analogues nucléosidiques
- de l'hydroxyurée en complément des analogues nucléosidiques
- 3 antiprotéases avec systématiquement du ritonavir et de l'amprenavir
- 1 non nucléosidique<sup>2</sup>

Ainsi, la combinaison sera constituée de 8 à 9 médicaments. A noter que les patients devront ne jamais avoir pris d'amprenavir, ce qui limite tout de même l'accès à l'essai.

**Modalités de traitements.** les 90 patients seront répartis au hasard en deux groupes : les uns débiteront immédiatement leur gigathérapie alors que les autres ne prendront plus aucun antirétroviral pendant deux mois (wash out) avant de commencer la gigathérapie.

**Le suivi.** Dosage des CD4 et d'un certain nombre de marqueurs sanguins, charge virale et formule sanguine seront bien évidemment réguliers. L'étude des résistances génotypiques

***"La gigathérapie n'est qu'un pis aller. Nous continuons donc à nous battre pour obtenir le plus vite possible les vrais nouveaux médicaments prometteurs***

et phénotypiques du VIH<sup>3</sup> et le dosage des concentrations sanguines de certains médicaments seront également effectués. Il est prévu de traiter pendant 6 mois, ce qui fait un suivi spécifique de 6 à 8 mois selon qu'il y ait ou non une période préalable de deux mois de wash out.

### **Un pis aller**

Entendons nous bien : les méga et les gigathérapies sont l'arbre qui cache la forêt. Nous ne saurions nous en contenter, même s'ils ont beaucoup à nous apprendre. Aujourd'hui, c'est officiel : plusieurs milliers de personnes sont en situation d'échec multiple avec quasiment plus aucun recours théra-

peutique. Seules des combinaisons, (qui peuvent très bien n'être que des tri ou des quadrithérapies), incluant au minimum deux médicaments réellement efficaces sur le virus, permettront de leur proposer une vraie solution. La gigathérapie n'est qu'un pis aller, applicable à peu de gens. Nous continuons donc à nous battre pour obtenir le plus vite possible les vrais nouveaux médicaments prometteurs comme, pour n'en citer que deux, le tipranavir et le PMPA.

Enfin de multiples questions surgissent : le wash out n'est-il pas risqué aussi bien biologiquement que psychologiquement, quelle tolérance, quelle information et quel soutien aux patients, qui peut réellement accéder à l'essai GIGHAART, quelle incidence sur les lipodystrophies ? Nous reviendrons sur tous ces points dès que le recrutement aura officiellement débuté.

**Serge Le Coz**

# amit

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

Nous invitons dans nos locaux un intervenant qui propose un débat autour d'un thème lié à l'infection par le VIH.

**Les prochaines AMIT auront lieu le 6 novembre et le 4 décembre 1999**

Nous n'avons pour le moment pas les thèmes de ces deux après-midi, pour plus d'informations, merci d'appeler le 0143676600.



## abonnement

**Abonnement annuel à InfoTraitements (11 n°)**

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

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

▲ NOM

▲ PRÉNOM

▲ ADRESSE

▲ CODE POSTAL

▲ VILLE

▲ TÉLÉPHONE

▲ DATE

▲ SIGNATURE