

internet<sup>2</sup>

**Fumer quand on est séropositif pourrait endommager la protection immunitaire des poumons**

D'après une étude parue dans le numéro de novembre de la revue scientifique *American Journal of Respiratory Critical Care*, la fumée de cigarette pourrait réduire le pourcentage et le nombre absolu de cellules T4 et T8 présentes dans le liquide d'un lavage broncho-alvéolaire. Ceci pourrait très bien causer à son tour une diminution des défenses immunitaires des poumons contre des pathogènes infectieux. Le Dr Mark D. Wewers et son équipe à l'Université de l'état du Ohio (Etats-Unis) ont analysé les effets du tabac auprès de 92 personnes séropositives. Les membres de cette cohorte qui étaient fumeurs avaient un pourcentage et un nombre absolu de lymphocytes inférieurs dans les poumons par rapport aux participants non-fumeurs. Les fumeurs avaient aussi un nombre plus important de macrophages alvéolaires et une suppression des cytokines interleukine-1 et du TNF-alpha. Les auteurs concluent que ces personnes doivent arrêter de fumer pour que leurs poumons récupèrent leur fonctionnalité.

## e-mail

Frank Rodenbourg, qui sélectionne et traduit les brèves Internet, peut vous faire parvenir une sélection d'e-mails au quotidien. Le plus souvent en anglais, ces informations concernent les traitements de l'infection par le VIH, mais aussi des données épidémiologiques, les hépatites, les actions menées par les activistes anglo-saxons et des résultats d'enquêtes. C'est gratuit, à deux conditions : disposer d'une adresse e-mail fonctionnelle et devenir membre de l'association (cotisation annuelle : 150 F).

Si vous êtes intéressé ou si vous voulez en savoir plus, contactez le :

**Frank\_RR@compuserve.com**  
Vous pouvez aussi communiquer avec les rédacteurs du journal ou le staff : **actreat@worldnet.fr**

► **L'ANRS monte une étude pilote centrée sur une toute nouvelle molécule**

# la trithérapie avec FTC : *une prise par jour*

**Cette petite étude pilote de phase II, l'étude ANRS071, est promue par l'ANRS qui d'habitude ne finance pas les essais de développement initial d'une nouvelle molécule, en l'occurrence le FTC. D'ordinaire, le laboratoire qui détient les droits finance ces premiers travaux. Beaucoup plus intéressant est le côté novateur de cet essai tant sur le plan de la composition du traitement avec ce fameux FTC que sur celui des conditions de prise de cette trithérapie.**

## FTC, ddl, efavirenz : une trithérapie novatrice

**n**ovateur, ce traitement l'est manifestement, puisqu'il s'agit d'une trithérapie de première intention<sup>1</sup> aux caractéristiques originales :

— elle ne contient pas d'antiprotéase mais un non nucléosidique récent c'est-à-dire l'efavirenz (ou Sustiva)

— elle n'inclut qu'un seul "vieux" médicament : en l'occurrence la ddl

— elle fait appel à un nouvel analogue nucléosidique très proche du 3TC : le FTC

— elle ne se prend qu'une fois par jour avec un minimum de contraintes.

### un non nucléosidique à la place d'une antiprotéase

Il y a aujourd'hui une forte tendance à commencer le traitement anti-VIH par une trithérapie qui contient un non nucléosidique au lieu d'une antiprotéase<sup>2</sup>.

— Les non nucléosidiques sont plus faciles à prendre. On espère donc augmenter l'observance au traitement et par suite réduire la sélection des résistances. En effet, on soupçonne fortement qu'une partie importante des échecs avec résistance du virus repose sur une mauvaise observance induite par les contraintes des antiprotéases.

— Les non nucléosidiques sont pour le

moment supposés ne pas induire d'effets secondaires fâcheux comme les lipodystrophies ou les élévations himalayiques des teneurs sanguines en lipides. On espère donc qu'ils seront mieux supportés que les antiprotéases à moyen et à long terme.

### un seul médicament "ancien" : la ddl

Cette trithérapie contient un médicament standard, la ddl ; un médicament récent, l'efavirenz ; et une nouvelle molécule le FTC.

Il y a une part de risque incontestable avec une trithérapie aussi inédite et dont une molécule est quasiment inconnue. Mais les toutes premières données disponibles sur le FTC semblent indiquer un très fort potentiel antiviral alors que l'efavirenz a fait ses preuves à 36 semaines de recul. A priori le risque est tout de même calculé et on peut raisonnablement espérer que l'efficacité sera au rendez-vous.

### une seule prise par jour

C'est peut-être la caractéristique la plus originale de ce traitement. Aujourd'hui, une trithérapie se prend au mieux deux fois par jour mais certaines nécessitent trois prises. Dans cet essai on prendra :

— tous les médicaments en une seule fois, toutes les 24 heures, au coucher

— au moins deux heures après le dîner.

Pourquoi au coucher ? Parce que c'est la pratique avec l'efavirenz (voir *Principaux effets secondaires*, page suivante). Pourquoi deux heures après le dîner ? Parce que c'est une nécessité absolue avec la ddl qui doit être impérativement prise à jeun sinon elle est détruite dans l'estomac.

Il est possible que certains patients informés soient perturbés par la consigne de mélanger ces médicaments puisqu'on a toujours dit que la ddl devait être prise seule. En fait elle est incompatible avec certains médicaments mais peut être prise sans inconvénients avec le FTC et l'efavirenz.

## Objectifs de l'essai

L'objectif principal est de déterminer l'efficacité antivirale de la combinaison selon le nombre de patients ayant moins de 400 copies de charge virale aux semaines 12 et 24.

D'autres aspects seront suivis comme l'évolution des CD4 et de l'état clinique (état de santé), la tolérance et l'observance. Une sous-étude pharmacocinétique évaluera d'éventuelles interactions.

**1 Première intention** Il s'agit du tout premier traitement proposé, également appelé traitement de première ligne qui reprend le «first line» américain.

**2 voir l'article page 1 d'InfoTraitements 59**  
**3 VHB Virus de l'Hépatite B**

## Suivi au cours de l'essai

### Suivi principal

Les paramètres habituels seront suivis : CD4 et CD8, charge virale, numération/formule sanguine, paramètres de surveillance du bilan glucidique, lipidique, des fonctions rénales et hépatiques.

A partir de la visite et du bilan d'inclusion, 7 autres visites et bilans sont prévus ; d'abord à la semaine 2 puis toutes les quatre semaines jusqu'à la semaine 24. La charge virale sera dosée à l'aide du test ultrasensible qui a un seuil de sensibilité à 20-50 copies. Mais, l'analyse des résultats par rapport à l'objectif principal sera faite sur une base de 400 copies. ▶

### Sous-étude pharmacocinétique

Elle sera menée à l'hôpital Saint Louis à Paris chez 9 patients. Les données seront comparées aux références déjà connues. On dosera les concentrations plasmatiques des 3 médicaments de façon à définir certains paramètres parmi lesquels :

— Cmax : concentration maximale du médicament dans le sang après la prise

— Tmax : temps au bout duquel est atteinte la Cmax

— AUC : aire sous la courbe, qui évalue l'exposition générale au médicament au cours du temps

— t1/2 : demi-vie plasmatique, soit le temps au bout duquel la Cmax a diminué de moitié. ▶

## Principaux effets secondaires

### FTC

On ne sait encore presque rien de ce nouvel analogue nucléosidique qui est proche du 3TC. 32 patients séropositifs l'ont reçu pendant 14 jours et ont plutôt bien toléré le médicament.

### ddl

Des pancréatites et des neuropathies périphériques peuvent affecter certains patients. Des problèmes intestinaux peuvent survenir surtout au ▶

début. Dans de rares cas seulement, ces symptômes nécessitent l'abandon du médicament.

### Efavirenz

Comme les autres non nucléosidiques, cette molécule peut provoquer des problèmes cutanés qui disparaissent la plupart du temps. L'efavirenz a une propriété unique parmi les anti-rétroviraux, il induit souvent en début de traitement des effets neuro-psy ▶

## Commentaires

### FTC et hépatite B

Le 3TC a la double potentialité anti-VIH et anti-VHB<sup>3</sup> et il est désormais couramment utilisé contre l'hépatite B chronique. On a pu constater sous 3TC, qu'il survient quelques fois une période d'hépatite active une fois que le virus a été mis à bas par le 3TC. Cela correspond habituellement à une phase transitoire de réaction sans gravité. Le FTC a la même activité anti-VHB que le 3TC. On ne sait pas si chez des patients en hépatite B chronique il pourrait se produire les mêmes phénomènes qu'avec le 3TC.

Par prudence il a été décidé de ne pas inclure des patients séropositifs au VHB dans l'essai de l'ANRS.

### Patients à plus de 100 000 copies

Dans tous les essais, la hiérarchie de l'efficacité des traitements chez les patients qui ont plus de 100 000 copies est la même que chez ceux qui en ont moins de 100 000, à savoir : traitement A meilleur que B meilleur que C etc... Par contre, ceux qui atteignent une charge virale indétectable à 12 et 24 semaines sont toujours moins nombreux quand il y a plus de 100 000 copies à l'inclusion.

L'étude sera confondue avec le contrôle prévu à la semaine 4. Le premier jour, à partir de 8 heures du matin et jusqu'à 16 heures, 9 prélèvements sanguins seront réalisés. Le patient quittera l'hôpital et reviendra le lendemain à 8 heures pour le dixième et dernier prélèvement.

Le premier jour, en arrivant à 8 heures, il faudra être à jeun depuis minuit et ne pas avoir pris son traitement la veille. L'hôpital offrira un petit déjeuner et un déjeuner le premier jour.

Les patients devront consacrer à l'hôpital un jour et un début de matinée, ce qui est assez lourd. Les associations ont obtenu de la part de l'investigateur que l'étude puisse se faire un samedi pour éviter de devoir prendre une journée en semaine pour ceux qui travaillent.

chologiques variés : vertiges, difficultés de concentrations, cauchemars, insomnies ou au contraire somnolence. C'est pourquoi il est conseillé de prendre ces gélules au coucher. La plupart du temps, ça ne va pas plus loin et c'est transitoire. Si les troubles sont plus forts, comme des troubles psychologiques, ou persistent, on peut fractionner la prise en deux fois par jour. Même remarque sur l'abandon du médicament que pour la ddl.

La forte réplication virale de départ doit permettre dans certains cas de sélectionner des mutations avant que le traitement n'ait écrasé la charge virale chez ces patients.

Le FTC comme le 3TC n'est plus du tout actif dès que la mutation 184 est sélectionnée et elle l'est très facilement quand le VIH se réplique. N'y a-t-il donc pas un risque plus élevé de voir apparaître cette mutation chez les patients qui commenceront l'essai avec de fortes charges virales à plus de 100 000 copies ? D'un autre côté, décider de plutôt proposer un autre traitement à ce genre de patients pourrait aboutir à un biais de sélection.



## abonnement

La loi sur les publications de presse nous fait obligation de distinguer l'abonnement de l'adhésion.

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

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

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

▲ NOM

▲ PRÉNOM

▲ ADRESSE

▲ CODE POSTAL

▲ VILLE

▲ TÉLÉPHONE

▲ DATE

▲ SIGNATURE

## internet3

**Les mycoplasmes : le retour**  
Il y a quelques années le Professeur Montagnier avait suscité la controverse avec sa théorie sur les mycoplasmes, micro-organismes infectieux, cofacteurs dans l'infection à VIH. Maintenant de nouvelles recherches indiquent que le sexuellement transmissible *Mycoplasma genitalium* pourrait jouer un rôle significatif dans la transmission hétérosexuelle du VIH. D'après le Dr Donald B. Louria de l'Université de Médecine et de Médecine Dentaire du New Jersey (Etats-Unis) des patients séropositifs co-infectés par le mycoplasme en question avaient trois fois plus de probabilité de transmettre le VIH au cours d'un acte sexuel non protégé que les patients séropositifs non infectés par le mycoplasme. Si ces données sont confirmées par d'autres études, ceci pourrait avoir des conséquences importantes dans la prévention de la transmission du VIH. Les mycoplasmes sont susceptibles d'être éradiqués par des antibiotiques et ainsi on pourrait limiter l'infectivité au VIH des personnes séropositives porteuses des mycoplasmes. Il est estimé que le *Mycoplasma genitalium* est présent dans 5% de la population générale, mais ce taux serait de 40% chez des personnes ayant des pratiques sexuelles non protégées.

## 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. Le prochain Après-Midi Info-Traitement aura lieu le **samedi 9 janvier 1999**. Pour y participer, merci de nous contacter au **01 4367 6600**.

### Observance et tolérance

Ce traitement ne se prend qu'une fois par jour et ne devrait donc poser que peu de problèmes d'observance. Si l'efficacité est équivalente aux autres trithérapies et si la majorité des patients suivent bien leur traitement, on devrait minimiser les échecs virologiques dus à une mauvaise observance. Le taux de réussite pourrait être dopé à la hausse à 6 mois (laissons nous aller à rêver pour une fois). A noter que la nouvelle formule de ddi qui pourra se prendre en mangeant devrait être disponible d'ici un an et peut être plus tôt pour les essais. Cette trithérapie au FTC deviendrait encore plus facile à prendre puisqu'il

serait alors inutile d'attendre deux heures après le dîner.

L'autre facteur de mauvaise observance ce sont les effets secondaires et particulièrement ceux des antiprotéases. Le traitement de l'essai contient de la ddi qui n'est pas supportée par tout le monde. Mais, comme rappelé au début de cet article, il fait appel à un non nucléosidique au lieu d'une antiprotéase et l'on espère que les effets secondaires de cette trithérapie seront beaucoup plus limités.

### Après l'essai

Il est prévu deux choses au cas où cette trithérapie ferait ses preuves. D'une part, les patients en succès avec ce traitement continueront à recevoir le FTC pendant 6 autres mois et d'autre part il sera monté un nouvel essai qui sera cette fois comparatif.

## Conclusion

Cette étude est particulièrement intéressante. D'abord, il s'agit de valider les premiers résultats obtenus avec le FTC. Ensuite il s'agit de tester pour la première fois une trithérapie qui ne se prend qu'une fois par jour. Les patients ont tout à y gagner.

Serge Le Coz

## résumé de l'étude

### ► Traitement proposé

**FTC + ddi (Videx®) + efavirenz (Sustiva®)**

**FTC** à 200 mg. **ddi** à 400 mg ou 250 mg si le poids est inférieur à 60 Kg, 30 mn avant ou 2 h après toute prise de nourriture. **efavirenz** à 600 mg.

**Prise unique** de l'ensemble de la thérapie en une fois, le soir et au moins deux heures après le dîner. Le conditionnement à 200 mg de la ddi sera disponible. Il ne faudra donc que deux de ces gros comprimés de Videx (200+ 200) au lieu de trois actuellement (150+ 150+ 100) ce qui limitera aussi les effets secondaires intestinaux induits chez certaines personnes par l'excipient (c'est-à-dire la matière même du comprimé).

### ► Critères d'inclusion principaux

- patient séropositif au VIH1
- âgé de plus de 18 ans et n'ayant encore jamais pris de traitement contre le VIH
- CD4 supérieurs à 100
- charge virale supérieure ou égale à 5000
- contraception mécanique pour les patientes (pas de pilule)

### ► Critères de non inclusion principaux

- Antigène HBS positif c'est à dire infection par le virus de l'hépatite B
- antécédents de pancréatite ou de neuropathies périphériques
- grossesse ou allaitement
- analyses sanguines respectant certains seuils

### ► Traitements associés autorisés

- médicaments de prophylaxie des infections opportunistes

### ► Traitements associés non autorisés

- interféron,
- IL2 et autres interleukines
- tétracyclines (problème avec la ddi)
- médicaments habituellement déconseillés avec l'efavirenz

### ► Durée de l'étude

24 semaines

### ► Nombre de patients

39 inclus en 6 mois, 9 d'entre eux feront l'objet d'une étude pharmacocinétique. Le recrutement devrait débuter au cours du premier trimestre 1999.

### ► Principaux centres concernés et recrutement

**Centre principal :** hôpital Saint Louis à Paris.

**Investigateur principal :** Professeur Jean-Michel Molina de l'hôpital Saint-Louis