

"Pour participer à cet essai, vous devez avoir reçu et lu la notice d'information patient"

TRIO

ANRS 139 + (RECHERCHE PUBLIQUE)

Essai pilote de phase II évaluant un traitement antirétroviral associant le raltégravir au darunavir/ritonavir et à l'étravirine chez des séropositifs, en échec virologique et porteurs de virus multi-résistants.

Qui peut participer à cet essai ?

90 personnes lourdement pré-traitées, en situation d'échec virologique sous INNTI*, prenant une combinaison antirétrovirale depuis au moins 8 semaines avant l'inclusion dans l'essai, n'ayant jamais pris d'anti-intégrase*, de darunavir ou d'étravirine, ayant une charge virale supérieure à 1000 copies/mL. Le test génotypique de résistance doit montrer 3 mutations majeures sur la protéase et sur la transcriptase inverse (mutations associées à la résistance aux INTI et aux INNTI*), une sensibilité préservée au darunavir. Les femmes doivent avoir une contraception très efficace, car les effets du raltégravir sur la femme enceinte et le fœtus ne sont pas connus.

Quel est l'objectif de l'essai ?

L'objectif principal est d'étudier l'efficacité virologique de l'association raltégravir + darunavir + étravirine chez des personnes en échec virologique et porteuses de virus multirésistants. Cette efficacité sera définie par une charge virale inférieure à 50 copies/mL à S48, une charge virale inférieure à 400 copies/mL à S24 et à S48, ainsi que par l'évolution de la charge virale, des lymphocytes CD4, de l'ADN proviral* et de l'ADN circularisé* entre S0 et S84.

Quels sont les critères d'évaluation ?

Le critère principal est la proportion de personnes ayant une charge virale strictement inférieure à 50 copies/mL à S24. Le nombre et les types de mutations sur les gènes de la protéase et de la transcriptase inverse, de la gp41 et de l'intégrase en cas d'échec virologique permettront d'évaluer les résultats.

Comment se déroule l'essai ?

Chaque participant est suivi pendant 52 semaines, et doit se rendre à douze visites dans l'un des 57 centres de l'essai. A l'inclusion 70 personnes reçoivent le traitement suivant : raltégravir (Isentress®) 1 comprimé de 400 mg 2 fois par jour + darunavir (Prézista®) 2 comprimés de 300 mg 2 fois par jour au cours d'un repas + ritonavir 1 gélule de 100 mg 2 fois par jour au cours d'un repas + étravirine 2 comprimés de 100 mg 2 fois par jour au cours d'un repas + un traitement optimisé comportant un ou plusieurs INTI et éventuellement de l'enfuvirtide (Fuzeon®).

Les 20 autres personnes qui participent à la sous-étude pharmacocinétique reçoivent le même traitement mais l'étravirine ne sera ajoutée qu'au 8^{ème} jour. Cette sous-étude vise à évaluer la concordance entre la concentration résiduelle des antirétroviraux de l'étude à S4 et l'efficacité virologique à S24, ainsi que les paramètres pharmacocinétiques entre l'inclusion et S4. Les prélèvements sanguins sont plus nombreux, 13 visites et une hospitalisation de jour sont prévues.

Qui contacter pour rentrer dans cet essai ?

Investigateur principal : Dr Yazdanpanah, Hôpital Gustave Dron, Tourcoing, 03 20 69 48 48

Notre avis

Jamais ces trois molécules n'ont été utilisées ensemble chez une même personne. Cet essai dont le promoteur est l'ANRS a été long (trop long ! !) et difficile à mettre en place. En effet les firmes pharmaceutiques ont des difficultés à accepter de mettre leurs nouvelles molécules à la disposition de la recherche publique. On connaît actuellement assez mal la tolérance de ces nouveaux traitements en particulier de l'anti-intégrase, nouvelle classe d'antirétroviral. Les interactions entre molécules sont à préciser. L'étude de pharmacocinétique incluse dans l'essai a été très difficilement acceptée par les laboratoires, elle est pourtant indispensable ! Ce type d'étude n'est possible que dans le cadre d'une Agence de recherche indépendante. Les associations se sont mobilisées pour accélérer la venue de TRIO et ce dans de bonnes conditions. A la fin de l'essai, les personnes en succès virologique pourront bénéficier de la poursuite de leur traitement, la commercialisation des molécules étant en cours.

Récapitulatif des trois traitements proposés avec leur dénomination chimique, leur dénomination internationale (DCI) et leur nom commercial :

- MK 0518, raltégravir, Isentress®
- TMC 114, darunavir, Prezista®
- TMC 125, étravirine

Nouvelle classe thérapeutique capable d'inhiber une enzyme spécifique du VIH, l'intégrase, nécessaire à sa réplication.

INNTI pour analogues non nucléosidiques, inhibiteurs de la transcriptase inverse.

INTI pour analogues nucléosidiques, inhibiteurs de la transcriptase inverse.

L'ADN proviral résulte de la copie de l'ARN viral grâce à la transcriptase inverse et peut ainsi s'intégrer au génome de la cellule hôte (lymphocytes ou macrophages) avec l'aide d'une autre enzyme virale, l'intégrase.

ADN circulaire : on distingue les molécules ouvertes, dites relâchées (ou déroulées : un brin est coupé) et les molécules fermées (sans extrémités libres) qui souvent sont superenroulées.

Permanence d'Act Up :
mardi, mercredi, jeudi, de 9h à 13h
au 01 49 29 44 82

Le raltégravir (Isentress®) est également disponible en Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) nominative sous certaines conditions. Lire Protocoles n° 45, décembre 2006