

savoir = pouvoir

Revue annuelle du Réseau canadien pour les essais VIH, 2001-02



OÙ QUE L'ON SOIT

SAVOIR

ÉGALE

POUVOIR

DANS LA LUTTE

CONTRE LE VIH/SIDA

MESSAGE DES DIRECTEURS

De nos jours, où que l'on soit, le savoir égale pouvoir dans la lutte contre le VIH/sida. Au Canada, le Réseau continue d'en faire la preuve à travers la création de nouvelles connaissances, l'application des connaissances et le renforcement des capacités.

La création de nouvelles connaissances, effectuée par l'entremise des essais cliniques, est l'essence même de notre Réseau et à cet égard, au terme de notre 12e année, soit le 31 mars dernier, 173 protocoles avaient été passés en revue, 104 avaient été approuvés et 77 mis en marche, pour un nombre total de 7 912 participants, répartis entre 33 sites de recherche clinique au Canada. Onze milles autres Canadiens ont participé à nos programmes d'accès élargi sur de nouvelles thérapeutiques prometteuses contre le VIH, ce qui, dans bien des cas, a sauvé des vies.

Peut-être plus important encore, à cette date, nos chercheurs : médecins investigateurs, experts en traitement des données, biostatisticiens, infirmières cliniques, épidémiologistes et autres associés travaillaient à plein régime, avec 14 essais en cours, dont quatre entièrement nouveaux.

Conformément aux priorités fixées par le Réseau, tous ces essais cliniques ont pour but de régler certaines problématiques de toute première importance, comme la prise en charge des personnes chez qui les traitements associatifs anti-VIH classiques n'agissent plus, celle des patients co-infectés ou chez qui les médicaments posent des problèmes de toxicité, ou encore celle des patients qui ont du mal à prendre fidèlement leurs traitements, et enfin le développement de vaccins et d'immunothérapies.

Dans le message des directeurs de l'an dernier, nous avons entre autre souligné la tenue de deux importants nouveaux essais cliniques de phase III axés sur la première priorité : le CTN 164 (Interruption structurée de traitement) et l'essai trinational CTN 167 (Essai OPTIMA, pour *Options in Management of Antiretrovirals*).

Le Réseau favorise également la réalisation

d'études très novatrices de moindre envergure qui se situent en amont par rapport à tout le processus de recherche. Prenons par exemple l'essai CTN 140, notre étude de phase I regroupant 10 personnes sur la reconstitution immunitaire et l'interruption de traitement : après 104 semaines, selon les résultats préliminaires recueillis par l'investigateur principal, le Dr Emil Toma, de Montréal, une association inhabituelle comprenant des traitements d'intensification (comprenant le GM-CSF, un stimulant de la moelle osseuse) et le vaccin thérapeutique Remune, suivie d'un traitement intermittent et de rappels du vaccin Remune pourraient permettre aux personnes atteintes d'une infection au VIH chronique de cesser leurs médicaments anti-VIH pour des périodes prolongées sans conséquences graves.

Un autre de ces petits essais originaux du Réseau est une étude de phase II portant sur des personnes atteintes à la fois du VIH et du virus de l'hépatite C. Le CTN 141 vérifie l'efficacité d'une forme pegylée d'Intron®A, le PEG-IFN, en association avec la ribavirine, la ddI et le 3TC chez des patients co-infectés n'ayant encore jamais été traités, dans une tentative d'éliminer le virus de l'hépatite C, tout en maîtrisant leur maladie au VIH. Cette étude subventionnée par les IRSC se trouve sous la direction du Dr Marina Klein, de Montréal, une jeune investigatrice qui fait partie de la relève au sein du Réseau; le Dr Klein a d'ailleurs été récipiendaire dans le passé de l'une des bourses de recherche du Réseau.

Élément central d'au moins trois essais cliniques déjà approuvés ou dont les inscriptions ont débuté est la réduction de la toxicité des antirétroviraux. Parmi ces essais, mentionnons le CTN 148 (Différences du syndrome lipodystrophique liées au sexe), le CTN 157 (L-carnitine plus fénofibrate pour l'hypertriglycéridémie) et le CTN 169 (d4T ou abacavir plus supplément vitaminique) qui vise à corriger les élévations des taux d'acide lactique.

Étant donné que l'épidémie de VIH au Canada se

propage dans les populations marginalisées, c'est-à-dire, chez les toxicomanes, les peuples des Premières nations, les femmes et d'autres groupes, nous procédons également à des recherches pour venir en aide aux gens qui n'ont pas accès à des traitements efficaces contre le VIH. L'essai SPRINT (CTN 161) a précisément été mis sur pied à cette fin. Ce nouvel essai subventionné par les IRSC et dont les sites sont répartis entre les États-Unis, l'Argentine et le Canada, vérifie l'efficacité et les effets pharmacocinétiques de thérapies à base de pro-téase simplifiées.

L'essai SPRINT a été mis au point par l'équipe de la région du Pacifique du Réseau, sous la direction du Dr Julio Montaner, l'un des fondateurs de notre Réseau dont les travaux ont été reconnus en février dernier, par Boehringer Ingelheim, une société pharmaceutique allemande qui lui a décerné le prix Chercheur émérite, distinction qui s'accompagnait d'une bourse d'une valeur d'un million de dollars (voir page 3).

Les vaccins et la reconstitution immunitaire ont, pour leur part, été au centre d'autres projets de recherche du Réseau, puisque sept essais différents ont été approuvés ou sont déjà en cours dans ce domaine. On y retrouve le CTN 153, notre essai prophylactique de phase III sur le AIDSVAX B/B, mené par des chercheurs de Vancouver, de Toronto et de Montréal et le CTN 173, une étude pilote subventionnée par les IRSC et portant sur Remune et ALVAC (vaccin canary-pox) sous la direction des docteurs Jonathan Angel, d'Ottawa, et Rafik-Pierre Sékaly, de Montréal.

Si le Réseau met au jour de nouvelles connaissances scientifiques de grande qualité par l'entremise de ses recherches, il veille également à ce que toute ces connaissances se traduisent rapidement par des applications concrètes pour les cliniciens et leurs patients. Par exemple, plusieurs provinces ont demandé à nos investisseurs d'écrire des directives thérapeutiques sur le VIH. De plus, l'année dernière, le Réseau a développé en collaboration avec des organismes communautaires

un atelier de formation sur les essais cliniques à l'intention des agents d'info-traitements et les personnes vivant avec le VIH/sida.

Le renforcement des capacités par le Réseau eut également une année exceptionnelle. Notre concours de lettres d'intention a notamment attiré le nombre record de 23 soumissions. Des chercheurs et des représentants de la communauté de tout le pays ont été mis à profit pour évaluer les projets soumis et en tout, 150 000 \$ ont été attribués pour la mise au point de sept nouveaux protocoles d'essais cliniques.

Étant donné que le Réseau fonctionne à pleine capacité et que l'épidémie de VIH continue d'évoluer, nous avons dû préciser davantage nos orientations. L'an dernier, le Réseau a donc élaboré des plans pour stimuler davantage le développement des protocoles et promouvoir la réalisation d'essais cliniques dans quatre domaines fondamentaux, c'est-à-dire : les traitements antirétroviraux, les vaccins et les immunothérapies, les co-infections et la prise en charge clinique. Un processus d'envergure nationale réunira les équipes d'investigateurs de chaque domaine dont le savoir-faire converge et élaborera de nouveaux partenariats stratégiques avec d'autres organismes, comme par exemple, avec le Réseau canadien pour l'élaboration de vaccins et d'immunothérapies (CANVAC).

En concentrant ses ressources intellectuelles autour de ces domaines fondamentaux, le Réseau continuera de faire preuve d'excellence dans ses domaines prioritaires, soit la création et le transfert des connaissances, ainsi que le renforcement des capacités pour la recherche future selon les normes scientifiques et déontologiques les plus rigoureuses. Ce faisant, nous consolidons non seulement la réponse du Canada à la menace posée par le VIH/sida, mais nous continuons aussi de servir de modèle aux chercheurs spécialistes du VIH et aux personnes atteintes de la maladie partout dans le monde.



DR MARTIN SCHECHTER
DIRECTEUR NATIONAL



DR JULIO MONTANER
CO-DIRECTEUR NATIONAL



DR MICHAEL O'SHAUGHNESSY
CO-DIRECTEUR NATIONAL

ACTIVITÉS ET ÉVÉNEMENTS 2001-02

LISTE DE TOUS LES ESSAIS Un registre électronique complet de tous les essais cliniques sur le VIH en cours au Canada est en voie d'élaboration dans le cadre d'une initiative conjointe lancée en février dernier par le Réseau canadien pour les essais VIH et le Réseau canadien d'info-traitement (CATIE). En date de la mi-août (2002), le registre incluait la description et d'autres détails en langage clair sur pas moins de 27 essais, dont 14 se déroulent à l'extérieur du Réseau. On s'attend à ce que le registre soit souvent consulté par les chercheurs, les médecins, les organismes communautaires et les gens atteints du VIH. Pour en vérifier le contenu, vous n'avez qu'à cliquer sur Essais cliniques à l'adresse <http://www.hivnet.ubc.ca/ctnf.html>.

LE RÉSEAU A RECRUTÉ LE TIERS DES PARTICIPANTS POUR UNE ÉTUDE CANADA/ÉTATS-UNIS Sous la direction de deux investigatrices principales, soit les docteurs Sharon Walmsley, de Toronto, et Sylvie Trottier, de Québec, les sites canadiens ont recruté pas moins de 253 volontaires, soit le tiers du nombre total des inscriptions prévues pour l'un des plus grands essais comparatifs internationaux à porter sur des inhibiteurs de la protéase. Le CTN 102/CPCRA 042, aussi appelé étude NvR, co-dirigé par

les *Community Programs for Clinical Research on AIDS* des États-Unis, se penchait sur l'efficacité relative du nelfinavir par rapport au ritonavir (ou à l'indinavir) en association avec un traitement nucléosidique pour les personnes atteintes d'une maladie au VIH avancée. Bien que l'on n'ait pas réussi à s'adjoindre le nombre de patients requis pour démontrer l'équivalence entre les agents, les résultats préliminaires ne font état d'aucune différence quant aux résultats des deux volets de l'étude. L'étude a par contre montré que l'utilisation du



Dr Sharon Walmsley

traitement associatif comprenant un inhibiteur de la protéase améliorait la survie par rapport aux agents nucléosidiques seuls, et l'état de nombreux patients s'est maintenu sans infections opportunistes ni néoplasies après quatre à cinq ans de traitement. Une analyse détaillée des



Dr Sylvie Trottier

données de résistance, dont la publication est prévue pour plus tard cette année, viendra compléter nos connaissances sur les avantages relatifs des médicaments de l'étude utilisés pour le traitement de première intention par inhibiteurs de la protéase.

CRÉATION D'UNE CHAIRE D'UN MILLION DE DOLLARS

Un nouveau poste de professeur s'est ouvert à l'Université de la Colombie-Britannique dans les domaines du VIH/sida et de la santé publique. Cette chaire a été créée avec un montant de 1,6 millions de dollars grâce à la générosité du Dr Julio Montaner, co-fondateur du Réseau et co-directeur national. En effet, en février dernier, le Dr Montaner a mis sur pied une fondation pour la

COMITÉ DE DIRECTION

DR MARK WAINBERG, PRÉSIDENT
DR CAROLINE FORTIER
DR VAL MONTESSORI
DR MARTIN SCHECHTER

MME PAULA BRAITSTEIN
DR JOHN GILL
M BOB O'NEILL †
DR WALTER SCHLECH

DR WILLIAM CAMERON
DR RICHARD LALONDE
DR MICHAEL O'SHAUGHNESSY
MME ISABELLE SCHMID

DR THEODORE DE BRUYN
DR KEN LOGUE
DR ANITA RACHLIS
DR RAFICK-PIERRE SÉKALY

MME KIM ELSLIE
DR JULIO MONTANER
DR STANLEY READ
M JOSÉ SOUSA

COMITÉ D'ÉVALUATION SCIENTIFIQUE

DR JOHN RUEDY, PRÉSIDENT
M CAREY LEVINTON
DR SHARON WALMSLEY

DR STANLEY READ, PRÉSIDENT SORTANT
DR JOHN D. MACLEOD
DR DON ZAROWNY †

MME SANDRA BLITZ
DR FIONA SMAILL

DR MARIANNE HARRIS
M JOSÉ SOUSA

DR MARINA KLEIN
DR SYLVIE TROTTIER

COMITÉ DE RÉVISION EN MATIÈRE D'EFFICACITÉ ET DE SÛRETÉ

DR JOEL SINGER, PRÉSIDENT PAR INTÉRIM †
DR PHIL M. SESTAK

DR CLÉMENT CHABOT
DR STEPHEN SHAFRAN

DR THEODORE DE BRUYN

DR ROBERT MURPHY

DR SARAH ROSE



Dr Julio Montaner

création d'un poste de recherche après avoir reçu le prix de Chercheur émérite d'une valeur d'un million de dollars du fabricant pharmaceutique allemand Boehringer Ingelheim. Un partenariat entre l'Université de la Colombie-Britannique et la Fondation de l'Hôpital Saint-Paul's a, à ce jour, permis d'enrichir ce fonds de 600 000 \$. Cette chaire portera le nom d'un autre co-directeur distingué du Réseau à l'échelon national (et directeur du *BC Centre for Excellence in HIV/AIDS*; elle deviendra la chaire Michael O'Shaughnessy.

LE CONCOURS DU RÉSEAU BAT DES RECORDS La toxicité des médicaments, l'observance thérapeutique et la reconstitution immunitaire sont parmi les principaux centres d'intérêts de sept essais

proposés qui se sont vu attribuer en tout 150 000 \$ de subventions pour l'élaboration de leurs protocoles lors d'un concours de lettres d'intention lancé par le Réseau canadien pour les essais VIH. En tout, ce concours a généré 23 lettres d'intention rédigées par des chercheurs de quatre des cinq régions du Réseau, soit près de deux fois le nombre le plus élevé de lettres reçues lors des concours précédents.

DES CHERCHEURS CANADIENS ÉTABLISSENT LEURS PRIORITÉS Pas moins de 40 chercheurs renommés, spécialistes du VIH et travaillant en sciences fondamentales, en sciences cliniques, en sciences sociales et en santé publique, de même que des représentants de la communauté des quatre coins du Canada ont rencontré des représentants des Instituts de recherche en santé du Canada à Montréal, le 17 octobre, pour parler de priorités à établir en matière de recherche. L'événement s'est déroulé sous les auspices du Réseau canadien pour les essais VIH et de l'Institut des maladies infectieuses et immunitaires. Entre autres recommandations adressées au directeur scientifique de l'Institut, le Dr Bhagirath Singh, les participants ont demandé que soit créé un bureau central de la

recherche sur le VIH/sida au sein des IRSC, des bases de données de recherche clinique interconnectées, et une structure ramifiée semblable à celle du Réseau afin de promouvoir la recherche sur la santé des populations et en sciences sociales.

LE RETOUR DU DR RUEDY Le Dr John Ruedy cofondateur du Réseau, qui avait quitté ce dernier il y a huit ans pour devenir doyen de la faculté de



Dr John Ruedy

médecine de l'Université Dalhousie, puis vice-président aux affaires académiques à la Halifax's *Capital District Health Authority*, a succédé au

Dr Stanley Read à titre de président du comité d'évaluation scientifique du Réseau en octobre. Parmi les premières tâches auxquelles il s'est consacré, mentionnons qu'il a travaillé avec les membres du comité pour élaborer de nouvelles directives, notamment l'adoption du système de notation des IRSC.

COMITÉ NATIONAL D'ÉVALUATION EN MATIÈRE D'ÉTHIQUE

DR THEODORE DE BRUYN, PRÉSIDENT
M BEN KOZAK
DR GARY RUBIN

DR ARIANE ALIMENTI
M TRUDO LEMMENS
DR JASON SZABO

DR JAY BROWNE
M BOB O'NEILL †
DR GEORGE WEBSTER

MME JOCELYN DOWNIE
MME CHANTAL PERPÈTE
DR ALICE TSENG

M GLEN HILLSON
DR DANIELLE ROULEAU
DR TREVOR WESSON

COMITÉ CONSULTATIF AUPRÈS DE LA COMMUNAUTÉ

MME PAULA BRAITSTEIN, PRÉSIDENT
M JAMES KREPPNER
MME LYNN STEVENSON

MME LOUISE BINDER
M DAVID HILLMAN
DR SYLVIE TROTTIER

M JIM BOOTHROYD †
MME BRENDA LOYIE
DR SHARON WALMSLEY

MME TRACEY CONWAY
DR MARTIN SCHECHTER †

MME ELAN DREAVER (APPRENTIE)
M JOSÉ SOUSA

* liste de tous les membres des comités entre le 1^{er} avril 2001 et le 31 mars 2002

† membre d'office



ESSAIS AMORCÉS EN 2001-2002

CTN 158 Le CpG ODN 2006 comme adjuvant et immunomodulateur

Sommaire : Cette étude comporte deux volets différents, soit l'un regroupant des sujets sensibles et l'autre des sujets immunisés à l'égard du virus de l'hépatite B. Au près du groupe de sujets sensibles, l'étude évaluera l'innocuité et l'effet immunitaire du CpG ODN 2006 à titre d'adjuvant avec un vaccin breveté contre l'hépatite B (HBV) chez des volontaires infectés par le VIH qui n'ont jamais été vaccinés ou qui ont des seuils d'anticorps anti-HBV insuffisants, même s'ils ont déjà été vaccinés. Au près du groupe de sujets immunisés, l'essai mesurera l'innocuité et la réponse immunitaire au CpG ODN 2006 seul comme modulateur de l'immunité générale et spécifique. Les participants doivent prendre au moins trois antirétroviraux depuis au moins six mois et avoir une charge virale indécélable depuis au moins trois mois, de même qu'une numération des CD4 supérieure à 200 cellules/mL. Leur traitement associatif doit comprendre au moins un inhibiteur de la protéase ou de l'efavirenz. En tout, 40 volontaires sensibles au HBV et 20 volontaires immunisés contre le HBV seront inscrits à l'étude, puis assignés aléatoirement soit au CpG ODN 2006, soit à un placebo, avec une vaccination contre l'hépatite B s'ils ne sont pas immunisés.

Investigateur principal : Dr Bill Cameron, Hôpital d'Ottawa
Inscriptions : 60
Site : Ottawa

CTN 161 Essai sur des schémas d'inhibiteur de la protéase simplifiés (SPRINT)

Sommaire : Cette étude tentera de vérifier l'efficacité et l'innocuité de deux traitements par inhibiteurs de la protéase en schémas posologiques simplifiés pour le traitement de l'infection au VIH. Les participants seront assignés aléatoirement soit à 1 600 mg de saquinavir en capsules de gélatine molle (ou SGC, pour *Soft Gel Capsule*) et 100 mg de ritonavir en association une fois par jour, soit à 800 mg d'indinavir et 100 mg de ritonavir en association deux fois par jour. En plus de vérifier l'effet sur la charge virale, sur l'innocuité et la tolérabilité des schémas thérapeutiques, au cours d'une période de deux jours, on mesurera fréquemment les taux sanguins d'inhibiteurs de la protéase chez 12 participants de chaque groupe traité. Cette étude tentera de s'adjoindre la participation de 150 volontaires en tout, pour une période de traitement devant s'échelonne sur 48 semaines à partir de plusieurs centres de recherche au Canada, en Argentine et aux États-Unis.

Investigateur principal : Dr Julio Montaner, Hôpital St. Paul's, Vancouver
Inscriptions : 40 au Canada, 150 à l'échelon international
Sites : Halifax, Toronto, Montréal, Vancouver et Victoria

CTN 167 Options antirétrovirales (OPTIMA)

Sommaire : Au cours de cet essai, des volontaires atteints d'une maladie au VIH avancée et dont les schémas thérapeutiques de trithérapie ont échoué seront assignés aléatoirement à une période structurée d'au moins trois mois sans antirétroviraux, appelée congé thérapeutique, avant d'être assignés aléatoirement soit à un traitement antirétroviral standard (ou ART pour *Antiretroviral Therapy*), soit à un traitement méga-ART (de cinq médicaments ou plus). Cette étude de trois ans et demi vise à s'adjoindre la participation de 1 700 volontaires répartis entre le Canada, les États-Unis et le Royaume-Uni. Tous les patients recevront une prophylaxie optimum contre les infections opportunistes. Étant donné que l'étude OPTIMA est un essai thérapeutique clinique comparant des stratégies médicamenteuses, tous les médicaments antirétroviraux disponibles peuvent être utilisés chez les volontaires, y compris les nouveaux médicaments expérimentaux obtenus dans le cadre de programmes d'accès élargis.

Investigateur principal : Dr Bill Cameron, Hôpital d'Ottawa
Inscriptions : 400 au Canada, 1 700 à l'échelon international
Sites : Halifax, Toronto, Hamilton, Kingston, London, Ottawa, Montréal, Québec, Sherbrooke, Saskatoon, Winnipeg, Edmonton, Calgary, Vancouver et Victoria

CTN 169 d4T ou abacavir + supplément vitaminique (essai DAVE)

Sommaire : Le but de cette étude est de déterminer la meilleure façon de soigner les gens qui prennent du d4T et qui ont des taux élevés d'acide lactique. Les participants seront assignés aléatoirement à l'un des quatre groupes prévus. Les volontaires du 1er groupe continueront de prendre leur d4T conformément au schéma antirétroviral prévu et recevront des suppléments vitaminiques (B1 et B2). Ceux du 2e groupe continueront de prendre leur d4T sans supplément vitaminique. Les sujets du 3e groupe passeront du d4T à l'abacavir et recevront des vitamines. Pour le 4e groupe, le d4T sera remplacé par l'abacavir sans supplément vitaminique. L'étude prévoit le recrutement de 80 volontaires au Canada et en Argentine pour une période de traitement devant s'échelonne sur 16 semaines, avec une visite de suivi fixée à la 24e semaine.

Investigateur principal : Dr Julio Montaner, Hôpital St. Paul's, Vancouver
Inscriptions : 40 au Canada, 80 à l'échelon international
Sites : Toronto, Calgary et Vancouver

RÉSULTATS D

CTN 114 SCH 56592 versus fluconazole pour le traitement du muguet

Résultats : L'analyse des données a été effectuée relativement aux 437 participants qui ont reçu au moins une dose du médicament expérimental et qui présentaient une culture positive à l'égard du muguet lors de leur première visite. Cette analyse a révélé que pour le traitement du muguet, le posaconazole par voie orale est aussi efficace sur le plan clinique que le fluconazole chez des patients VIH-positifs. De plus, les deux médicaments ont été bien tolérés, peu de réactions indésirables ayant été signalées. Le posaconazole semble une solution de rechange efficace pour le traitement du muguet chez les patients VIH-positifs.

Investigateur principal : Dr Peter Phillips, Hôpital St. Paul's, Vancouver
Inscriptions : 34 au Canada, 485 à l'échelon international.

Sites : Halifax, Montréal et Vancouver.
Objectif : Cet essai mesurait l'innocuité, la tolérabilité et l'efficacité de quatre doses de posaconazole (SCH 56592) comparées à celles du fluconazole dans le traitement de la candidose oropharyngée, ou muguet, chez des patients VIH-positifs. Au bout du compte, l'étude devait évaluer si le posaconazole peut représenter une option thérapeutique pour le traitement du muguet. Il s'agissait d'une étude comparative multicentrique de phase II, randomisée, à double insu, avec groupe parallèle et témoins sous traitement actif. Les participants VIH-positifs atteints d'une infection fongique de la bouche et (ou) de la gorge ont été assignés soit à 50, 100, 200 ou 400 mg de posaconazole, soit à 100 mg de fluconazole chaque jour pendant 14 jours. L'étude a été conçue de façon à permettre une comparaison de la guérison clinique entre les groupes, définie par l'absence de lésions et de symptômes ou la présence de symptômes minimes au 14e jour. L'étude mesurait également la réponse fongique sur la base des analyses quantitatives d'échantillons mis en culture.

ES ESSAIS DE 2001-2002

CTN 117 Rifabutin intermittent pour le CMA et la TB

Résultats : Les expositions au rifabutin étaient similaires à la 4^e et à la 8^e semaines et ont exercé un effet minime sur les taux de ritonavir et de saquinavir. L'administration intermittente de rifabutin (150 mg tous les 3 jours ou 300 mg tous les 7 jours) au cours d'une période de 8 semaines a constitué un schéma sûr et pratique en association concomitante avec le ritonavir et le saquinavir.

Investigateur principal : Dr Keith Gallicano, Hôpital d'Ottawa

Inscriptions : 24

Sites : Ottawa et Toronto

Objectif : Cet essai visait à déterminer si le rifabutin administré avec du ritonavir et du saquinavir pouvait être pris une ou deux fois par semaine plutôt que tous les jours. L'étude a également permis de vérifier l'innocuité et la tolérabilité des trois médicaments au cours d'une période de huit semaines d'administration concomitante. Il s'agissait d'une étude de pharmacocinétique (activité du médicament) répartie entre deux centres selon un protocole randomisé comprenant trois périodes auprès de deux groupes de volontaires. Au cours de la première période, tous les participants ont continué leurs antirétroviraux seuls et les taux plasmatiques des deux inhibiteurs de la protéase ont été mesurés le premier jour. Au cours des périodes 2 et 3, les participants ont été assignés à du rifabutin à raison de soit 300 mg tous les sept jours (groupe 1) ou 150 mg tous les trois jours (groupe 2), le matin, pendant huit semaines, avec les inhibiteurs de la protéase. Au cours de la deuxième période, la pharmacocinétique sanguine du rifabutin, du ritonavir et du saquinavir a été évaluée au cours de l'intervalle posologique après quatre semaines d'administration concomitante. Au cours de la troisième période, les mêmes évaluations pharmacocinétiques ont été effectuées après huit semaines d'administration concomitante.

CTN 118 ADV + ddI + 3TC + NVP, une fois par jour

Résultats : L'étude a débuté en mars 1999 et s'est adjoint la participation de 27 volontaires répartis entre sept centres canadiens, lorsqu'en novembre de la même année, Santé Canada a demandé son interruption en raison d'inquiétudes soulevées par la possible toxicité rénale de l'adéfovir dipivoxil. L'interruption prématurée a empêché le recrutement du nombre prévu de participants (150). Une analyse des données a par contre été effectuée et a montré l'absence de toxicité rénale dans le groupe sous traitement expérimental, composé d'adéfovir, et révélé que les deux schémas ont donné lieu à une baisse des charges virales et à une amélioration des numérations des CD4 au cours des 24 semaines. L'étude a en outre confirmé l'applicabilité d'un schéma unique quotidien.

Investigateur principal : Dr Julio Montaner, Hôpital St. Paul's, Vancouver

Inscriptions : 27

Sites : London, Hamilton, Toronto, Montreal, Sherbrooke, Calgary et Vancouver.

Objectif : Cette étude comparait l'effet antiviral et l'innocuité d'un schéma expérimental comprenant quatre médicaments, dont l'adéfovir dipivoxil, administrés une fois par jour, à une trithérapie composée de deux agents nucléosidiques et d'un inhibiteur de la protéase. Il s'agissait d'une étude ouverte d'une durée de 24 semaines. Les participants ont été assignés aléatoirement soit au traitement standard, soit au schéma unique quotidien expérimental.

CTN 143 Indinavir + ritonavir deux fois par jour vs. indinavir trois fois par jour (Essai BEST)

Résultats : Les données ont montré que les deux volets de l'étude étaient équivalents en ce qui a trait à la baisse de la charge virale. On a par contre observé un meilleur profil d'innocuité dans le volet ayant maintenu l'indinavir trois fois par jour. Bien que cela puisse en partie s'expliquer par le recours à une formule liquide de ritonavir chez une proportion substantielle de patients, le phénomène peut aussi être lié à l'effet stimulant du ritonavir sur les taux d'indinavir, s'accompagnant d'une exacerbation des effets secondaires associés à ce dernier.

Investigateur principal : Dr Julio Montaner, Hôpital St. Paul's, Vancouver

Inscriptions : 7 au Canada, 326 à l'échelon international

Sites : Vancouver.

Objectif : Le CTN 143 comparait l'emploi continu de 800 mg d'indinavir trois fois par jour à un schéma à base de 800 mg d'indinavir plus 100 mg de ritonavir deux fois par jour. Il s'agissait d'un essai clinique multicentrique randomisé ouvert regroupant des patients VIH-positifs stables prenant de l'indinavir en plus de deux inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse et ayant des charges virales inférieures à 500 copies/mL.

CTN 149 Saquinavir + ritonavir + (deux inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse) vs. efavirenz (plus deux INTI)

Résultats : Au bout de la 24^e semaine, l'analyse a révélé que 60 % des participants du groupe sous saquinavir/ritonavir avaient atteint une charge virale inférieure à 50 copies/mL, comparativement à 78 % dans le groupe sous efavirenz. Lorsque seuls les participants restés sous traitement ont été analysés, le pourcentage de participants ayant atteint une charge virale inférieure à 50 copies/mL était de 83 % et 90 %, respectivement. L'étude a permis de conclure que le saquinavir/ritonavir est un schéma d'inhibiteurs de la protéase unique quotidien capable d'offrir une puissante suppression du VIH. Lors de l'analyse d'intention de traiter, la différence entre les deux volets a probablement été attribuable aux problèmes de tolérabilité gastro-intestinale associés à la préparation de saquinavir en capsules de gélatine molle (Fortovase®).

Investigateur principal : Dr Julio Montaner, Hôpital St. Paul's, Vancouver

Inscriptions : 15 au Canada, 159 à l'échelon international

Sites : Toronto, Montréal, Vancouver

Objectif : Cet essai visait à évaluer l'activité antivirale et l'innocuité du saquinavir en capsules de gélatine molle et du ritonavir en minidoses une fois par jour à celles de l'efavirenz chez des patients VIH-positifs. Il s'agissait d'une étude multicentrique ouverte de 48 semaines au cours de laquelle les participants ayant une charge virale d'au moins 5 000 copies/mL, une numération des CD4 supérieure à 75 cellules/mm³ et n'ayant pas pris d'antirétroviraux pendant plus de deux semaines ont été assignés aléatoirement soit à 1 600 mg de saquinavir en capsules de gélatine molle avec 100 mg de ritonavir une fois par jour, soit à 600 mg d'efavirenz une fois par jour, chacun associé à deux analogues nucléosidiques.

CTN 151 Mégathérapie de sauvetage

Résultats : Après le début de l'étude, de nouveaux médicaments sont apparus sur le marché. Par conséquent, les médicaments utilisés dans les deux groupes étaient essentiellement identiques et l'étude a été cessée. Une analyse des données provenant des 28 patients inscrits a par contre été effectuée. En conclusion, les renseignements additionnels obtenus au moyen des tests phénotypiques de départ n'ont pas substantiellement affecté la complexité, la tolérabilité ni l'efficacité des mégathérapies (ou MDRT pour *Multiple Drug Rescue Therapy*). L'usage répandu des schémas d'inhibiteurs de la protéase rehaussés lors de cette étude a probablement eu une influence sur les résultats.

Investigateur principal : Dr Julio Montaner, Hôpital St. Paul's, Vancouver

Inscriptions : 28

Sites : Vancouver

Objectif : Cet essai a été mis sur pied pour déterminer si les tests de résistance phénotypique peuvent contribuer à l'élaboration d'une mégathérapie de sauvetage (ou MDRT pour *Multiple Drug Rescue Therapy*). Les participants à cette étude de 48 semaines avaient déjà connu un échec thérapeutique avec deux schémas antirétroviraux ou plus et présentaient des phénotypes virtuels multiples, révélant une sensibilité atténuée à au moins deux classes d'antirétroviraux. Ils ont été assignés aléatoirement soit au «MDRT complet» ou au «MDRT établi selon la sensibilité». Le MDRT complet pouvait contenir jusqu'à dix antirétroviraux choisis selon les antécédents de tolérabilité et les résultats d'analyses de laboratoire. Le MDRT basé sur la sensibilité comprenait au moins quatre médicaments choisis parmi ceux du schéma MDRT complet, à l'exclusion des médicaments auxquels le virus était déjà très résistant (ou par rapport auxquels il avait perdu de sa sensibilité).

PUBLICATIONS

Allen U, Conway G, Forbes J, King S, Lapointe N, Marshall C, Gilmour J, Moore D, Stephens D, Wells G, Cassol C, and Read S. "Zidovudine Resistance among HIV-Infected Children: Association with Advanced Disease." *Canadian Journal of Infectious Diseases*, no. 12 (2001): 113-15.

Allen U, Conway B, Lapointe N, Read S, King S, Forbes J, Marshall C, Stephens D, Wells G, Cassol C. "High Prevalence of Genomic Zidovudine Resistance Among HIV-infected Canadian Children." *Acta Paediatrica* 90 (2001): 823-24.

Anis AH, Guh D, Hogg RS, Wang X, Yip B, Craib KJP, O'Shaughnessy MV, Schechter MT, Montaner JSG. "The cost effectiveness of anti-retroviral regimes for the treatment of HIV/AIDS." *Pharmacoeconomics* 2000, 18(4):393-404

Angel J B, Khaliq Y, Monpetit M L, Cameron D W, and Gallicano K. "An Argument for Routine Therapeutic Drug Monitoring of HIV-1 Protease Inhibitors During Pregnancy." *AIDS* 15, no. 3 (2001): 417-19.

Blanchette N, Smith M L, Fernandes-Penney A, King S and Read S. "Cognitive and Motor Development in Children with Vertically Transmitted HIV." *Brain & Cognition* 46, no. 1-2 (2001): 50-53.

Brenner BG, Routy JP, Petrella M, Moisi D, Oliveira M, Detorio M, Spira B, Essabag V, Conway B, Lalonde R, Sekaly RP and Wainberg MA. "Persistence and fitness of multidrug-resistant human immunodeficiency virus type 1 acquired in primary infection." *J Virol* 2002 Feb;76(4):1753-61.

Conway B, Wainberg M A, Hall D, Harris M, Reiss P, Cooper D, Vella S, Curry R, Robinson P, Lange J M, and Montaner J S. "Development of Drug Resistance in Patients Receiving Combinations of Zidovudine, Didanosine and Nevirapine." *AIDS* 15, no. 10 (2001): 1269-74.

Costei A M, King S M, and Koren G. "Update on Perinatal HIV" *Can Fam Physician* 47 (2001): 2221-2.

Doranz B J, Filion L G, Diaz-Mitoma F, Sitar D S, Sahai J, Baribaud F, Orsini M J, Benovic J L, Cameron W, and Doms R W. "Safe Use of the Cxcr4 Inhibitor Alx40-4c in Humans." *AIDS*

Research & Human Retroviruses 17, no. 6 (2001): 475-86.

Forbes J and the Canadian Pediatric AIDS Research Group. "Nevirapine Use to Reduce Mother-to-Child Transmission of HIV in Canada." *Canadian Journal of Infectious Diseases* 12, no. 1 (2001): 13-14.

Gallicano K, Khaliq Y, Carignan G, Tseng A, Walmsley S, and Cameron D W. "A Pharmacokinetic Study of Intermittent Rifabutin Dosing with a Combination of Ritonavir and Saquinavir in Patients Infected with Human Immunodeficiency Virus." *Clin Pharmacol Ther* 70, no. 2 (2001): 149-58.

Gartland M. "Avanti 3: A Randomized, Double-Blind Trial to Compare the Efficacy and Safety of Lamivudine Plus Zidovudine Versus Lamivudine Plus Zidovudine Plus Nelfinavir in HIV-1-Infected Antiretroviral-Naive Patients. Avanti Study Group" *Antiviral Therapy* 6, no. 2 (2001): 127-34.

Haas D W, Fessel W J, Delapenha R A, Kessler H, Seekins D, Kaplan M, Ruiz N M, Ploughman L M, Labriola D F, and Manion D J and the Collaborative Protocol 020 Study Group. "Therapy with

Efavirenz Plus Indinavir in Patients with Extensive Prior Nucleoside Reverse-Transcriptase Inhibitor Experience: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial." *Journal of Infectious Diseases* 183, no. 3 (2001): 392-400.

Kravcic S. "Pharmacology and Clinical Experience with Saquinavir." *Expert Opin Pharmacother* 2, no. 2 (2001): 303-15.

McDermid JM, Lalonde RG, Gray-Donald K, Baruchel S and Kubow S. "Associations between dietary antioxidant intake and oxidative stress in HIV-seropositive and HIV-seronegative men and women." *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002 Feb 1;29(2):158-64.

Montaner J S, O'Shaughnessy M V, and Schechter M T. "Industry-Sponsored Clinical Research: A Double-Edged Sword." *Lancet* 358, no. 9296 (2001): 1893-5.

Palepu A, Tyndall M, Leon H, Muller J, Li K O'Shaughnessy, MV, Schechter MT, Anis AH. "High Hospital Utilization and Costs Incurred by Injection Drug Users." *The Canadian Medical Association Journal* 2001;165:415-20.

Rosenberg D M, McCarthy W,

Slavinsky J, Chan C K, Montaner J, Braun J, Dohn M N, and Caldwell P T. "Atovaquone Suspension for Treatment of Pneumocystis Carinii Pneumonia in HIV-Infected Patients." *AIDS* 15, no. 2 (2001): 211-4.

Shafran SD, Conway B, Prasad E, Greer J, Vincelette J, Ellis CE, Haase DA, Walmsley SL, Lalonde RG and Cameron DW. "Field evaluation of the Merlin immediate HIV-1 and -2 test for point-of-care detection of human immunodeficiency virus antibodies." *Clin Infect Dis* 2002 Mar 1;34(5):658-61.

Veldkamp A I, Weverling G J, Lange J M, Montaner J S, Reiss P, Cooper D A, Vella S, Hall D, Beijnen J H, and Hoetelmans R M. "High Exposure to Nevirapine in Plasma Is Associated with an Improved Virological Response in HIV-1-Infected Individuals." *AIDS* 15, no. 9 (2001): 1089-95.

Canadian HIV Clinic Network

Réseau canadien pour les soins VIH



www.hivnet.ubc.ca/ctnf.html

ATLANTIQUE

Département de médecine,
Victoria General Hospital, QEII HSC
ACC 5014, 1278, chemin Tower,
Halifax, Nouvelle-Écosse B3H 2Y9
Téléphone : 902 473 7742
Télécopieur : 902 473 7394
wfsiii@is.dal.ca
Dr Walter Schlech, directeur régional

QUÉBEC

Service d'Immunodéficience
Hôpital Royal-Victoria/Institut Thoracique de Montréal
3650, St-Urbain, J8.03, Montréal, Québec H2X 2P4
Téléphone : 514 843 2090
Télécopieur : 514 843 2092
richard.lalonde@muhc.mcgill.ca
Dr Richard Lalonde, directeur régional

ONTARIO

Université d'Ottawa à
l'Hôpital d'Ottawa, Campus général
501, chemin Smyth, bureau G-12
Ottawa, Ontario K1H 8L6
Téléphone : 613 737 8923
Télécopieur : 613 737 8925
bcameron@ottawahospital.on.ca
Dr William Cameron, directeur régional

RÉGION MÉTROPOLITAINE DE TORONTO

Sunnybrook Health Science Centre
2075, avenue Bayview, bureau A226
Toronto, Ontario M4N 3M5
Téléphone : 416 480 4689
Télécopieur : 416 480 5494
a.rachlis@utoronto.ca
Dr Anita Rachlis, directrice régionale associée

PRAIRIES

Southern Alberta HIV Clinic
906 - 8e avenue SO, bureau 213
Calgary, Alberta T2P 1H9
Téléphone : 403 234 2399
Télécopieur : 403 262 4893
John.Gill@CRHA-health.ab.ca
<http://www.crha-health.ab.ca/clin/sac/sac.htm>
Dr John Gill, directeur régional

PACIFIQUE

St. Paul's Hospital
1081, rue Burrard, bureau 667
Vancouver, Colombie-Britannique V6Z 1Y6
Téléphone : 604 806 8644
Télécopieur : 604 806 8527
valm@hivnet.ubc.ca
Dr Val Montessori, directrice régionale

SIÈGE SOCIAL

1081, rue Burrard, bureau 620B
Vancouver, Colombie-Britannique V6Z 1Y6
Téléphone : 604 806 8327
Télécopieur : 604 806 8210/8005
Numéro sans frais : 1 800 661 4664
ctn@hivnet.ubc.ca
Dr Martin Schechter, directeur national

Sous les auspices de l'Université de la Colombie Britannique et de l'Hôpital St. Paul's. Commandité par les Instituts de recherche en santé du Canada.

This Annual Review is also available in English.