

ANRS 148 LIVERAL

Etude pilote de la pharmacocinétique, de la tolérance et de l'efficacité du raltégravir associé à deux molécules actives parmi les analogues nucléosi(tid)iques et l'enfuvirtide, avant et après transplantation hépatique chez des patients VIH+ en insuffisance hépatique sévère.

Promoteur	Inserm-ANRS
Nombre de centres actifs	3
Début des inclusions	mai 2010
Situation	Recrutement terminé (mai 2012)
Equipe de coordination	
Investigateur coordonnateur	E. Teicher (Hôpital de Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre)
Co-investigateur hépatologue	JC. Duclos-Vallée (Hôpital Paul Brousse, Villejuif)
Pharmacologie	AM. Taburet (Hôpital de Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre)
Pharmacie	L. Bonhomme-Faivre (Hôpital Paul Brousse, Villejuif)
Virologie	A-M. Roque-Afonso ; S. Boukobza (Hôpital Paul Brousse, Villejuif)
Méthodologie, statistique	JP. Aboulker (Inserm SC10 – US019, Villejuif)
Chef de projet	J. Braun (Inserm SC10 – US019, Villejuif)
Objectif	<p><i>Principal :</i></p> <p>Période 1 : Evaluer les paramètres pharmacocinétiques du raltégravir chez des patients infectés par le VIH-1 atteints d'insuffisance hépatique sévère.</p> <p>Période 2 : Evaluer les paramètres pharmacocinétiques du raltégravir chez des patients infectés par le VIH-1 dont l'insuffisance hépatique sévère a justifié une transplantation hépatique et vérifier l'absence d'interaction entre le raltégravir et les immunosuppresseurs utilisés en post-transplantation.</p> <p><i>Secondaires :</i></p> <p>Evaluer chez des patients infectés par le VIH-1 avec un ARN VIH-1 plasmatique inférieur à 50 copies/mL, co-infectés ou non VHC ou VHB : le maintien de l'efficacité virologique VIH du raltégravir associé à 2 ARV pleinement actifs : analogues nucléosi(tid)iques de la transcriptase inverse (INTI) (ou INTI + enfuvirtide) en pré- et post-transplantation. Suivi post-transplantation sur une durée de 3 mois.</p> <p>Evaluer la tolérance du raltégravir en pré-transplantation chez des patients à fonction hépatique altérée et en post-transplantation lors de l'association avec le traitement immunosuppresseur.</p> <p>Décrire l'évolution clinique des patients (notamment survenue d'infections opportunistes, de rechute de l'infection par le VHC).</p> <p>Décrire l'évolution de la fonction hépatique (évaluation de la fonction hépatique sous traitement) en pré-greffe et en post-greffe.</p> <p>Décrire les paramètres métaboliques (profil lipidique, glycémie)</p>
Méthodologie	Étude de phase I/II, nationale, multicentrique, pilote, non comparative
Durée de l'essai	<p>Inclusions : 2 ans pour les deux périodes :</p> <p>Suivi par patient : Etude en 2 parties de chacune 3 mois correspondant pour la première à la période pré-transplantation et pour la deuxième à la période post-transplantation. Ces 2 parties seront disjointes, les patients pourront participer à l'une ou l'autre des parties ou aux deux s'ils sont inclus avant transplantation puis greffés.</p> <p>Période 1 : depuis la visite de pré-inclusion après signature du consentement éclairé pour participer à l'étude jusqu'à 3 mois après J0.</p> <p>Période 2 : jusqu'à 3 mois après la transplantation hépatique</p> <p>- Durée totale de l'étude: 3 ans (Durée des inclusions + Durée du suivi par patient cette durée peut être de 2 ans + 3 mois)</p>
Principaux critères d'inclusion	<p>Patient adulte (âge \geq18 ans) infecté par le VIH-1, co-infecté ou non VHC ou VHB</p> <p>Charge virale VIH inférieure au seuil de 50 copies/mL depuis au moins 6 mois</p> <p>Patient en insuffisance hépatique sévère (Score de MELD \geq 15 et/ou Présence ou antécédent d'ascite réfractaire et/ou Présence ou antécédent d'hémorragie digestive à répétition et/ou Présence ou antécédent d'encéphalopathie) : pour participation à la Période 1 (+/- Période 2)</p> <p>Patient inscrit sur la liste de transplantation hépatique ou venant de bénéficier d'une transplantation hépatique pour cirrhose virale liée à une hépatite C ou B ou autre cause de cirrhose: pour participation à la Période 2 uniquement.</p> <p>Abstinence d'alcool depuis au moins 6 mois selon les normes OMS (moins de 20g d'alcool pur/jour pour les femmes et moins de 30g d'alcool pur/ jour pour les hommes)</p> <p>Sevrage ou substitution de l'usage des drogues intraveineuses depuis au moins 6 mois</p>

Absence d'infection opportuniste classant C (classification CDC 1993) en cours
Séquences cumulées du VIH, dans l'ARN plasmatique si disponible, ne comportant pas de mutation de résistance pour le raltégravir et compatible avec une sensibilité à au moins deux ARV pleinement actifs: INTI (ABC, 3TC, FTC, TDF) ou enfuvirtide
Patient n'ayant jamais été en échappement virologique sous traitement associant 3TC, FTC ou raltégravir
Pour les femmes en âge de procréer, utilisation d'une contraception mécanique lors des rapports sexuels et test de grossesse négatif (β -HCG plasmatique) à S-4
Patient affilié ou bénéficiaire d'un régime de sécurité sociale
Consentement éclairé signé au plus tard le jour de pré-inclusion dans l'étude. On vérifiera l'absence de retrait de consentement avant de commencer la 2ème période

Critères d'évaluation	<i>Principal :</i> Paramètres pharmacocinétiques du raltégravir (Cmax, Tmax, AUC et Cl/F) en pré- et post-transplantation (périodes 1 et 2) et des immunosuppresseurs (anticalcineurine et MPA) associés ou non au raltégravir. <i>Secondaires :</i> ARN-VIH plasmatique Evolution des lymphocytes CD4/CD8 Fréquence et nature des effets indésirables de degrés 3 ou 4 survenus avant et après transplantation (pendant le suivi du protocole) Evolution du bilan hépatique après introduction du raltégravir Réactivation de l'hépatite en post-transplantation		
Sujets inclus / espérés	14 / 20		
Traitement	raltégravir 400 mg 2 fois/j (fourni par les Laboratoires Merck Sharp & Dohme-Chibret)		
Médicaments associés	+ 2 INTI pleinement actifs (parmi abacavir, lamivudine, emtricitabine ou ténofovir) au choix de l'investigateur d'après l'histoire thérapeutique du patient et les résultats cumulés des tests génotypiques ARN antérieurs interprétés avec l'algorithme ANRS-AC11 v21 Possibilité d'associer le raltégravir à 1 INTI pleinement actif (parmi abacavir, lamivudine, emtricitabine ou ténofovir) + enfuvirtide Immunosuppresseurs choisis selon la procédure du service: anticalcineurine (ciclosporine ou tacrolimus) + corticoïdes +/- acide mycophénolique (MPA)		
Dernière version du protocole	version 3.0 du 08/02/2012		
Pour information	<table><tr><td>Elina Teicher Service de Médecine Interne Hôpital de Bicêtre 78 rue du Général Leclerc 94275 Le Kremlin-Bicêtre Cedex Tél. : 01 45 21 74 36 Fax : 01 45 21 74 37 elina.teicher@bct.aphp.fr</td><td>Jean-Pierre Aboulker Inserm SC10 – US019 Hôpital Paul Brousse 16 avenue Paul Vaillant Couturier 94807 Villejuif cedex Tél. : 01 45 59 51 72 Fax : 01 45 59 51 80 jean-pierre.aboulker@inserm.fr</td></tr></table>	Elina Teicher Service de Médecine Interne Hôpital de Bicêtre 78 rue du Général Leclerc 94275 Le Kremlin-Bicêtre Cedex Tél. : 01 45 21 74 36 Fax : 01 45 21 74 37 elina.teicher@bct.aphp.fr	Jean-Pierre Aboulker Inserm SC10 – US019 Hôpital Paul Brousse 16 avenue Paul Vaillant Couturier 94807 Villejuif cedex Tél. : 01 45 59 51 72 Fax : 01 45 59 51 80 jean-pierre.aboulker@inserm.fr
Elina Teicher Service de Médecine Interne Hôpital de Bicêtre 78 rue du Général Leclerc 94275 Le Kremlin-Bicêtre Cedex Tél. : 01 45 21 74 36 Fax : 01 45 21 74 37 elina.teicher@bct.aphp.fr	Jean-Pierre Aboulker Inserm SC10 – US019 Hôpital Paul Brousse 16 avenue Paul Vaillant Couturier 94807 Villejuif cedex Tél. : 01 45 59 51 72 Fax : 01 45 59 51 80 jean-pierre.aboulker@inserm.fr		