

Résumé

MyoTox : étude pilote, prospective, évaluant l'impact de l'interruption des analogues nucléosidiques chez des patients infectés par le VIH et présentant un syndrome myopathique sous traitement antirétroviral.

Investigateur coordonnateur : Dr. Olivier Benveniste,
Service de Médecine Interne 1 (Pr. S. Herson),
Hôpital de la Pitié Salpêtrière, 47 bd de l'Hôpital, 75651 Paris Cedex 13
Tél. : 01 42 16 10 56 Fax : 01 42 16 10 58
E-mail : olivier.benveniste@psl.aphp.fr

Promoteur : Agence Nationale de Recherches sur le SIDA et les hépatites virales,
101 rue de Tolbiac, 75013 Paris
Tél : 01 53 94 60 00 – Fax : 01 53 94 60 02

Situation du sujet : Avec l'utilisation au long cours des traitements antirétroviraux sont apparues diverses manifestations cliniques indésirables, parfois sévères. La cause de ces effets secondaires est souvent attribuée à une toxicité mitochondriale qui est démontrée clairement in vitro pour les inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI). Cette toxicité peut s'exprimer sous la forme d'un syndrome myopathique.

Objectifs : L'étude de physiopathologie MyoTox se propose d'évaluer, chez des patients présentant un syndrome myopathique et ayant une charge virale inférieure à 3000 copies/ml, l'impact de l'arrêt des INTI sur les symptômes musculaires. Les INTI sont remplacés par une combinaison d'inhibiteur(s) de la protéase (IP) ± 1 inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse (INNTI) ± T20.

Méthodes : Il s'agit d'une étude pilote, multicentrique, prospective sur 108 semaines, comportant 1 seul bras thérapeutique, où les patients sont leur propre témoin avant et après la modification thérapeutique.

Critères d'inclusion : Sont inclus des patients âgés de plus de 18 ans, infectés par le VIH-1, traités par un traitement antirétroviral depuis au moins 3 mois comportant au moins un INTI, présentant une myopathie définie par au moins 2 des 4 critères suivants : déficit musculaire à prédominance proximale, myalgies, fatigabilité anormale à l'exercice (périmètre de marche < 500 m) et/ou augmentation à au moins 2 reprises des CPK (>1,5 N, hors contexte d'exercice musculaire inhabituel).

Critères de non inclusion : Patient(e) présentant: une faiblesse musculaire clinique et/ou une rhabdomyolyse biologique avant la mise en route des INTI; acidose lactique symptomatique imposant une hospitalisation urgente, intolérance clinique et/ou biologique à la névirapine ou à l'éfavirenz.

Hépatite B active nécessitant un traitement par 3TC ou ténofovir, patient(e) ayant un VIH multirésistant sans possibilité de traitement virologiquement efficace après l'arrêt des INTI, infection opportuniste en phase aiguë, femme enceinte ou allaitante, non affilié à un régime de sécurité sociale ou sans CMU.

Critères de jugement : Le critère de jugement principal retenu est l'évolution des anomalies mitochondriales évaluées par la production normalisée des lactates lors du grip test entre S-2, S48 et S108. Les critères secondaires sont : évolution des autres paramètres relevés sur le grip test : lactates de base, pic, décroissance entre S-2, S48 et S108 ; évolution des anomalies mitochondriales observées sur les biopsies musculaires entre S-2 et S108 (proportion de fibres COX négatives, mesures des activités mitochondriales, contenu en ADN mitochondrial) ; évolution des CPK sanguines entre S-2 et S108 ; évolution de la qualité de vie entre S-2 et S108, mesurée sur l'échelle de qualité SF-36 ; évolution de l'échelle fonctionnelle musculaire entre S-2 et S108, mesurée sur l'échelle de Walton ; évolution de la charge virale VIH ; évolution des lymphocytes CD4.

Echéancier : Les patients sont vus à S-6, S-2, S0, S2, S4, S8, S12, S24, S36, S48, S60, S72, S84, S96 et S108. Lors de ces visites, sont effectués un examen clinique et les prélèvements sanguins routiniers du suivi de la maladie VIH (bilan immuno-virologique) et un dosage des CPK. L'évaluation musculaire est effectuée à S-2, S48 et S108 en hôpital de jour (service du Professeur S. Herson). Elle comprend à S-2 un grip test (avec un prélèvement sanguin spécifique de 12 ml), un EMG, et une biopsie musculaire, à S48, un grip test et à S108, un grip test et une biopsie musculaire.

Durée de l'étude : 3 ans et demi, y compris 12 mois d'inclusions.

Durée d'exclusion légale : 110 semaines.

Taille de l'échantillon : L'évaluation de 22 patients permet de mettre en évidence une diminution d'au moins 0.15 mmol/l, objectif réaliste au vu des différences observées entre la production normalisée chez des sujets témoins [1] ou des patients traités par NRTI non symptomatique (étude MITOVIR) et la production normalisée augmentée chez des patients ayant une myopathie mitochondriale [1].

CALENDRIER DE L'ETUDE

	S-6	S-2	S0	S2	S4	S8	S12	S24	S36	S48	S60	S72	S84	S96	S108
CONSENTEMENT	X														
EXAMEN CLINIQUE															
Données socio-démographiques	X														
Antécédents médicaux	X														
Histoire du VIH	X														
Examen physique	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Signes de lipodystrophie		X								X					X
Autoquestionnaire SF 36		X								X					X
Evaluation neuromusculaire	X	X								X					X
EXAMENS BIOLOGIQUES															
Iono sanguin, urée, créat	X		X		X		X	X	X	X	X	X	X	X	X
Bilan de l'hémostase	X														
NFS	X		X		X		X	X	X	X	X	X	X	X	X
ASAT- ALAT- PAL-Gamma GT	X		X	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Amylase - Lipase	X									X					X
Dosages des lactates	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
CPK	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
TSH	X														
Glycémie à jeun	X		X		X		X	X	X	X	X	X	X	X	X
Bilan lipidique (1)	X		X		X		X	X	X	X	X	X	X	X	X
Sérologie des hépatites B et C	X														
Lymphocytes CD4/CD8	X		X	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
ARN-VIH 1 Plasmatique	X		X	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Dosages des analogues triphosphorylés		X													
Taux résiduels INNTI et IP				X				X		X					X
DNATHEQUE - SEROTHEQUE		X								X					X
Cellulothèque		X													
Génotype (2)	X														
Test sanguin de grossesse	X														
GRIP TEST		X								X					X
EMG		X													
BM - TISSUTHEQUE		X													X
CHANGEMENT DES ARV			X												

(1): Bilan lipidique: TG, CT, HDL, LDL, Glycerol, apoA, apoB

(2): Génotype demandé si CV> 1000 copies/ml au moins depuis 12 semaines avant le S-6

