Essais VIH (suite)

→ toxicité de ces médicaments. Dans ce contexte, une stratégie de traitement intermittent faisant se succéder des périodes d'interruption et de reprise thérapeutique mérite d'être évaluée. L'essai ANRS 106 Window est un essai multicentrique, randomisé, comparant une stratégie intermittente faisant se succéder six périodes d'interruption et de reprise thérapeutique de chacune 8 semaines à une stratégie de traitement continu. Il a pour objectifs de comparer d'une part l'incidence des échecs immunologiques entre la stratégie "intermittente" et celle de référence (traitement continu), d'autre part la tolérance des deux stratégies en termes de toxicité, de qualité de vie et d'observance du traitement. Deux cents patients sont prévus dans chaque bras. L'essai s'adresse à des patients en succès thérapeutique : lymphocytes CD4 > 450 /mm³, ARN-VIH-1 plasmatique < 200 copies/ml, depuis au moins 6 mois. Le suivi des patients sera de deux ans.

Quels sont les avantages attendus d'un traitement intermittent chez des patients en succès thérapeutique ?

Il est probable que l'observance d'un traitement poursuivi pendant des années soit améliorée avec la perspective de "vacances thérapeutiques". Le fait d'interrompre le traitement de façon intermittente pourrait également, à long terme, stimuler l'immunité spécifique anti-VIH lors des phases d'interruption thérapeutique.

Quels sont les risques d'un traitement intermittent ?

Le principal risque est la baisse du taux des lymphocytes CD4. Plusieurs études d'interruption thérapeutique programmée sont en cours : des résultats préliminaires montrent que les CD4 baissent le plus souvent de façon modérée lors de l'interruption du traitement mais remontent à la reprise de celui-ci. En cas d'échec immunologique, c'est-à-dire si le taux des lymphocytes CD4 diminue au cours de l'essai à moins

de 300 /mm³, il est prévu que la stratégie intermittente soit interrompue.

Un autre risque pourrait être de voir réapparaître des virus résistants lors du rebond viral, dans les jours ou semaines suivant l'arrêt du traitement. Ce risque est néanmoins très faible car le rebond viral est le fait d'une population faite essentiellement de virus sensibles.

De très rares cas de manifestations cliniques réversibles, proches de celles observées au cours de la primo-infection, ont été décrits chez des patients ayant arrêté leur traitement après avoir eu de façon prolongée une charge virale plasmatique indétectable. Ces rares observations ont été rapportées essentiellement chez des patients qui avaient été traités au moment de leur primo-infection. ■

Investigateur principal de l'essai

► Bruno Marchou
hôpital Purpan, Toulouse
Tél. : 05 61 77 21 50
marchou.b@chu-toulouse.fr

Fumagilline : vers une nouvelle indication

L'essai ANRS 090, dont les résultats ont été présentés lors de la 8^e conférence européenne sur les aspects cliniques et le traitement de l'infection VIH, à Athènes, et qui feront l'objet d'une communication à l'ICAAC en décembre prochain, montre que la fumagilline est un traitement efficace contre les infections à *Enterocytozoon bienewisi*.

L'essai ANRS 090, débuté en juin 1999, avait pour but d'évaluer l'efficacité et la tolérance d'un nouveau médicament, la fumagilline*, dans le traitement des infections chroniques à *Enterocytozoon bienewisi* chez les patients immunodéprimés, comparativement à un placebo.

* La fumagilline est fabriquée par les laboratoires Sanofi-Synthelabo.

L'*Enterocytozoon bienewisi* fait partie des microsporidies, protozoaires responsables chez les patients immunodéprimés, de diarrhée, de cachexie, de malabsorption et d'amaigrissement. Il n'existe à l'heure actuelle aucun médicament efficace sur ce type d'infection.

Dix patients atteints du sida ayant un taux moyen de CD4 à 19 cellules/mm³ et deux personnes ayant subi une greffe

d'organe (foie et rein) ont été inclus dans l'étude. La fumagilline a été administrée à la dose de 60 mg/j en 3 prises pendant 14 jours. Le critère de jugement principal était l'éradication du parasite des selles. Cette éradication a été obtenue chez tous les patients du groupe fumagilline (soit 6 au total) et chez aucun du groupe contrôle (p=0,002 test de Fisher). Elle a été associée à une normalisation du test au D-Xylose (bonne

absorption intestinale) chez cinq des six patients du groupe fumagilline *versus* aucun patient du groupe placebo ($p = 0,015$). Elle s'est par ailleurs accompagnée d'une diminution significative du poids des selles, de la consommation d'Imodium® (antidiarrhéique) et d'une augmentation de l'indice de Karnofsky. Aucun effet indésirable inattendu n'est survenu dans le groupe fumagilline. Ceux liés au traitement étaient essen-

tiellement d'ordre hématologique (thrombopénie, anémie et neutropénie) et réversibles. Les six patients du groupe placebo ont ensuite reçu de la fumagilline et ont tous éradiqué leur infection à microsporidies. Au vu des résultats, l'essai a été interrompu. En conclusion, la fumagilline administrée par voie orale est un traitement efficace des infections chroniques à *Enterocytozoon bienersi*.

Une procédure d'agrément en vue de la reconnaissance de la fumagilline comme médicament orphelin est actuellement en cours à l'Agence européenne du médicament. ■

Investigateur principal de l'essai

► Jean-Michel Molina
hôpital St Louis, Paris
Tél. : 01 42 49 90 66
molina@chu-stlouis.fr

ESSAI VHC

L'essai ANRS HC 07 commence

En raison de difficultés d'obtention de l'IL-2 auxquelles l'ANRS a été confrontée, l'essai HC 07 Rifil-2, qui avait eu l'accord du CCPPRB en début d'année 2001, vient juste de débiter ses inclusions. Cet essai doit déterminer si l'association de l'IL-2 à la bithérapie interféron – ribavirine permet de négativer la virémie chez des patients porteurs du VHC de génotype 1 (voir ANRS information n°34).

L'essai ANRS 097 Gighaart : des résultats en faveur du traitement différé

Le conseil scientifique de l'essai ANRS 097 Gighaart a décidé le 18 juin 2001 d'interrompre les inclusions des patients compte tenu des résultats de l'analyse intermédiaire. Cependant, le suivi initialement prévu jusqu'à la 24^e semaine de traitement a été maintenu pour les patients déjà inclus qui n'avaient pas atteint la fin de l'étude dont la durée était de 24 ou 32 semaines selon le groupe. Ces données ont été présentées à la 8^e conférence européenne sur les aspects cliniques et le traitement de l'infection VIH, à Athènes, fin octobre.

L'essai thérapeutique ANRS 097 Gighaart reposait sur les données ou hypothèses suivantes :

- > un certain nombre de patients traités depuis plusieurs années par ARV sont en situation d'échec thérapeutique majeur.
- > la combinaison de plusieurs molécules recyclées (mégathérapie) pourrait être plus efficace que des trithérapies standard, même sans adjonction de molécules nouvelles.

> enfin, l'hypothèse majeure est que l'interruption des traitements pourrait, en diminuant la pression de sélection induite par les médicaments, entraîner une réversion des mutations de résistance, c'est-à-dire faire réapparaître des populations virales sensibles.

L'essai ANRS 097 Gighaart s'est adressé à des patients ayant reçu précédemment plusieurs combinaisons antirétrovirales comprenant au moins

deux analogues nucléosidiques différents (AZT, d4T, ddI, ddC, 3TC ou abacavir), deux antiprotéases (amprénavir, ritonavir, indinavir, lopinavir, saquinavir, ou nelfinavir) et un inhibiteur non-nucléosidique de la transcriptase inverse (névirapine, efavirenz, ou delavirdine). Ces patients étaient tous en situation d'échec thérapeutique majeur et sévère avec une charge virale supérieure à 50 000 copies et des CD4 inférieurs à 200/mm³. →