

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 bieneusi*.

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<sup>e</sup> 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<sup>e</sup> 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/mm<sup>3</sup>. →

## Essais VIH (suite)

→ Cet essai thérapeutique s'est proposé d'évaluer l'efficacité d'une "gigathérapie" composée de 3 à 4 analogues nucléosidiques + hydroxyurée, d'un non-nucléosidique, de trois inhibiteurs de protéase + IP choisi par l'investigateur parmi indinavir, saquinavir et nelfinavir. Le nouveau traitement était administré d'emblée ("gigathérapie immédiate") ou après une interruption thérapeutique de 8 mois ("gigathérapie différée").

La durée de suivi des patients dans le premier groupe était de 24 semaines ; celle du deuxième de 32 (8 semaines d'interruption thérapeutique + 24 semaines de traitement).

L'essai a débuté en novembre 1999. Il incluait, au 15 juin 2001, 70 patients (sur 90 prévus) : 35 patients dans le groupe "gigathérapie immédiate" et 35 dans le groupe "gigathérapie différée". Seuls deux patients n'ont jamais commencé la gigathérapie. Vingt-cinq ont eu des modifications du traitement au cours de l'essai. Deux modifications importantes de traitement (moins de 6 molécules avec 3 IP) ont été rapportées dans le groupe "gigathérapie immédiate" versus trois dans le groupe "gigathérapie différée", avant S12 et avant S20 respectivement.

L'analyse intermédiaire de l'étude a été effectuée sur 52 patients comportant 27 patients dans le premier groupe, 25 patients dans le second.

A l'entrée dans l'essai, les patients étaient profondément immunodéprimés et en échec virologique sévère ; la médiane de la charge virale était de 257 000 copies/ml (5,41 log) et celle des CD4 de 27 cellules par mm<sup>3</sup>. Les patients ont reçu entre 7 et 13 antirétroviraux différents (avec une médiane de 11) ; la médiane de durée d'exposition aux traitements était de six ans. La très grande majorité des patients présentaient des mutations majeures à l'ensemble des classes d'antirétroviraux disponibles : 85% étaient porteurs d'un virus ayant plus de 3 mutations à l'AZT, 87% d'un virus ayant au moins une mutation majeure aux non-nucléosidiques et 81% avaient au moins 2 mutations majeures aux inhibiteurs de protéase.

L'analyse intermédiaire a porté sur le critère principal de jugement de l'essai, c'est-à-dire le pourcentage de patients ayant une baisse de la charge virale supérieure ou égale à 1log après 12 semaines de traitement.

> Dans l'analyse d'intention de traiter, cette réduction de 1log de la

charge virale a été observée chez 18% des patients du groupe "gigathérapie immédiate" et chez 56% dans le groupe "gigathérapie différée" ; la différence est significative statistiquement.

> La baisse médiane de la charge virale après 12 semaines de traitement est de 0,3 log dans le groupe "gigathérapie immédiate" comparée à 1,9 log dans le groupe "gigathérapie différée".

Enfin, on pouvait craindre que chez des patients très immunodéprimés, une interruption thérapeutique de deux mois entraîne une progression plus rapide de la maladie. Ceci n'a pas été observé dans le groupe correspondant.

Ces résultats montrent un bénéfice significatif de la gigathérapie prise après une interruption thérapeutique. ■

## Pour plus d'information

Christine Katlama

Stéphanie Dominguez

Hôpital de la Pitié Salpêtrière

Services des maladies infectieuses

et tropicales

Tél : 01 42 16 01 30

[christine.katlama@psl.ap-hop-paris.fr](mailto:christine.katlama@psl.ap-hop-paris.fr)

[stephanie.dominguez@psl.ap-hop-paris.fr](mailto:stephanie.dominguez@psl.ap-hop-paris.fr)