

→ pendant 6 à 9 ans. Nous avons également lancé en Thaïlande et en Europe l'essai STACCATO qui compare un traitement continu à un arrêt thérapeutique tant que les CD4 sont supérieurs à 350/mm³. Cet essai comporte également un troisième groupe de patients qui alterneront 7 jours avec traitement et 7 jours sans. Des données préliminaires tendent à montrer que cette approche peut être bénéfique. Au total, 600 patients participeront à cet essai pendant au moins 2 ans. Clairement, nous n'aurons pas de réponse sur l'intérêt éventuel des interruptions thérapeutiques à un stade précoce de l'infection par le VIH avant 2005. Une autre stratégie d'interruption concerne les patients en multi-échecs de traitements pour lesquels les options thérapeutiques sont très limitées. Dans ce cas, l'arrêt de la prise des antirétroviraux vise à favo-

riser la réémergence de virus sensibles au détriment des virus résistants pour permettre une meilleure efficacité antivirale à la reprise du traitement. Les premières données de l'essai ANRS 097 "Gighaart" vont dans ce sens.

Déconseillez-vous aux patients de pratiquer des interruptions thérapeutiques "sauvages", en dehors d'essais cliniques ?

Oui, sauf circonstances particulières. Je pense notamment aux patients qui subissent des effets indésirables importants et qui possèdent un nombre de CD4/mm³ relativement élevé. Dans ce cas, il est tout à fait justifié d'arrêter le traitement.

Possède-t-on des éléments d'évaluation des interruptions thérapeutiques sur les effets

indésirables, en particulier les troubles métaboliques et les lipodystrophies ?

Un effet bénéfique a été suggéré dans un essai réalisé en Espagne, mais il est encore trop tôt pour avoir une idée précise sur ce plan. On peut s'attendre à ce que les problèmes de cholestérolémie et de tryglicéridémie élevées s'estompent rapidement. En revanche, les troubles liés aux lipodystrophies mettront sans doute du temps à se résorber.

Vos patients expriment-ils une forte attente vis-à-vis des interruptions thérapeutiques ?

Nous avons deux types de réactions. D'un côté, les "enthousiastes" qui n'attendent que cela, voire qui ont déjà expérimenté dans leur coin leurs "vacances thérapeutiques". De l'autre, ceux que la prise d'un traitement rassurent, malgré les contraintes. ■

Essai ANRS 104 "Puzzle-1" : premiers résultats

Présentés au cours du séminaire, les premiers résultats de l'essai ANRS 104 "Puzzle-1" sont en faveur d'un traitement "sur-boosté" chez les patients en impasse thérapeutique.

Le nombre de patients en situation d'impasse thérapeutique, c'est-à-dire dont le nombre de lymphocytes CD4 est inférieur à 200/mm³ et la charge virale est supérieure à 30 000 copies/ml et qui ont déjà été exposés à au moins 7 antirétroviraux est estimé entre 1 100 et 1 600 en France. La recherche de stratégies thérapeutiques pouvant être efficaces chez ces patients constituent un enjeu majeur à l'heure actuelle. L'ANRS s'est ainsi engagée dans la mise en œuvre d'une série d'essais, appelés Puzzle, visant à

évaluer des stratégies associant plusieurs nouveaux antirétroviraux.

L'essai ANRS 104 "Puzzle-1" concernait des patients ayant moins de 500 CD4/mm³, une charge virale supérieure à 10 000 copies/ml et qui avaient connu un échec thérapeutique à au moins deux inhibiteurs de protéase et un inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse. En moyenne, ces patients avaient pris à l'inclusion 8 antirétroviraux.

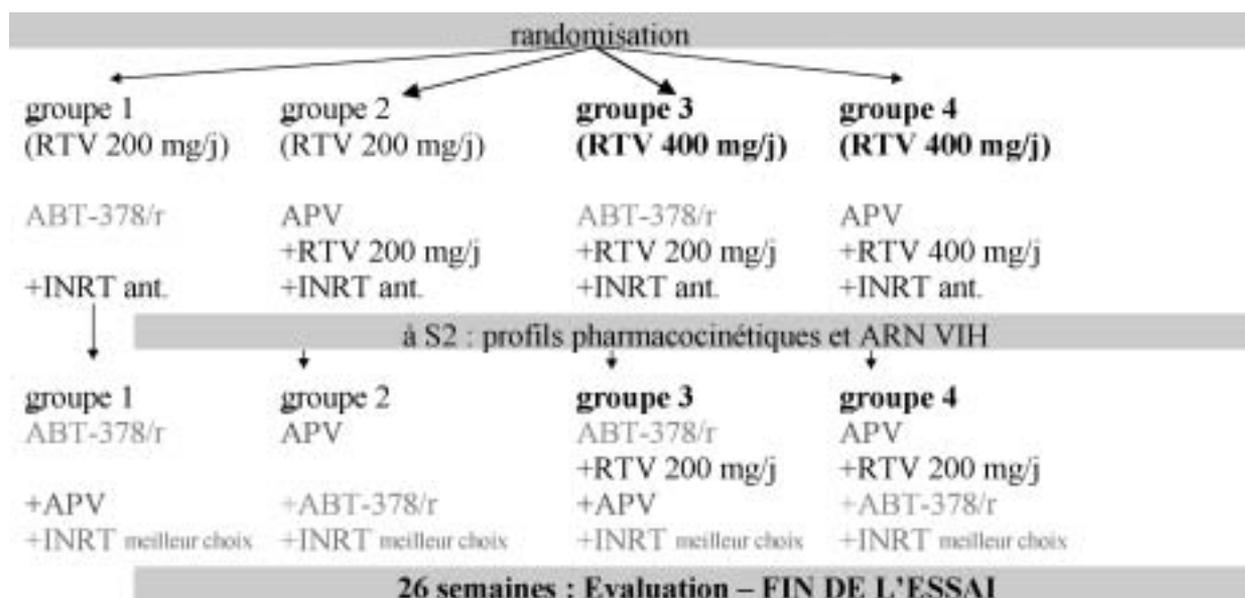
Les patients ont été randomisés en quatre groupes. Le traitement

s'effectuait en deux phases (voir figure 3). Au cours de la première phase, d'une durée de deux semaines, les patients ajoutaient à leur traitement antérieur soit le lopinavir, soit l'amprénavir, l'un et l'autre étant soit "boosté" par du ritonavir à 200 mg/jour, soit "sur-boosté" par du ritonavir à 400 mg/jour. Au terme de la seconde semaine, une évaluation de la charge virale et du profil pharmacocinétique était réalisée. Les patients recevaient alors tous l'association lopinavir/amprénavir soit avec un "boost" classique (groupes 1 et 2), soit avec un "sur-boost" (groupes 3 et 4).

Les conditions d'un traitement de sauvetage efficace

Quarante patients ont été recrutés et 37 ont été inclus dans l'analyse des données recueillies. Cette analyse est intervenue après six mois de traite-

FIGURE 3
SCHÉMA DE L'ÉTUDE ANRS 104 "PUZZLE-1"



ment. Présentés par Gilles Raguin (Médecin du monde, Paris), les résultats montrent une baisse moyenne de la charge virale de $-1,4 \log_{10}$ pour les groupes 1+2 et de $-2,5 \log_{10}$ pour les groupes 3+4, la différence étant statistiquement significative (voir figure 4). Quarante-deux % des patients des groupes 1+2 ont présenté une baisse d'au moins $1 \log_{10}$ de leur charge virale et 89 % dans les

groupes 3+4. Le pourcentage de patients dont la charge virale est inférieure à 50 copies/ml à 6 mois est 32 % dans les groupes 1+2 et de 61 % dans les groupes 3+4. La tolérance des traitements a été bonne au cours de l'essai. Environ 20% des patients ont arrêté au moins un traitement de l'essai (soit 4 dans chaque groupe) et un seul de ces arrêts était lié au traitement.

Au total, l'essai ANRS 104 "Puzzle-1" montre qu'un traitement de sauvetage efficace chez des patients en situation d'impasse thérapeutique est possible, à condition de disposer de nouvelles molécules auxquelles les patients n'ont encore jamais été exposés. De plus, le "sur-boost" par le ritonavir est significativement associé à une meilleure efficacité par rapport à un "boost" classique. ■

FIGURE 4
EVOLUTION DE LA DIFFÉRENCE DE CHARGE VIRALE EN \log_{10} COPIES/ML SELON LES GROUPES "SURBOOSTÉS" ET "NON SURBOOSTÉS" DANS L'ESSAI ANRS 104 "PUZZLE-1"

