

Essais VIH

L'ANRS lance trois essais d'immunothérapie dans l'infection par le VIH

Si les associations actuelles d'antirétroviraux sont efficaces sur l'inhibition de la réplication du VIH, elles présentent des limites incontestables :

- Le virus n'est pas éradiqué et il existe une persistance de cellules infectées latentes ou faiblement répliquatives. Ces cellules ont une durée de vie longue et sont probablement peu accessibles aux antirétroviraux. Elles sont responsables du rebond virologique survenant chez la grande majorité des patients après l'arrêt des traitements.
- La restauration immunitaire sous traitement porte essentiellement sur les antigènes de rappel et non sur une réponse spécifique anti-VIH (en dehors de la situation particulière de la primo-infection).
- Il existe une toxicité à moyen-long terme, avec des manifestations nouvelles dont la physiopathogénie reste en partie inconnue.

Les approches d'immunothérapie envisagées surviennent dans le contexte d'une meilleure connaissance de l'immunopathogénèse de l'infection par le VIH.

Une réponse immune est capable, au moins au début de l'infection, de limiter la réplication virale, par l'intermédiaire des lymphocytes CD4 et CD8 VIH-spécifiques. Ultérieurement, en l'absence de traitement, la réactivité anti-VIH des CD4 n'est plus détectable chez la majorité des patients. La responsabilité de cette réponse immune CD4 VIH-spécifique est évoquée dans

le contrôle de la charge virale chez les patients non-progresseurs à long terme. La persistance de cette réponse CD4 est également observée chez des patients traités précocement au cours de leur primo-infection. Par ailleurs, la persistance de cellules CD8 à réactivité anti-VIH polyépitopique est associée à l'absence d'aggravation du déficit immunitaire.

Les approches vaccinales proposées dans les essais VACCIL-2 (ANRS 093), VACCITER (ANRS 094) et PRIMOVAC (ANRS 095) ont pour but de générer, restaurer ou amplifier une réponse immune VIH-spécifique. Ils utilisent comme vecteur le canarypox recombinant ALVAC-VIH (vcp1433) exprimant les gènes codant pour les gp120 et gp41, pour gag et pour 5 domaines CTL supplémentaires dont 2 de nef et 3 de pol.

Les lipopeptides LIPO-6T, associés dans les essais ANRS 093 et 095, sont constitués de peptides immunogènes recouvrant certaines séquences génétiques du VIH insérés dans le canarypox. Ils devraient amplifier l'immunogénicité de l'ALVAC-VIH. L'administration différée d'interleukine-2 a pour but d'augmenter la fréquence, l'intensité et le spectre des réponses vaccinales, comme l'ont démontré différents essais utilisant cette cytokine. L'objectif principal des essais ANRS 093 et 095 est donc de maintenir des effecteurs et de recruter des précurseurs de cellules immunocompétentes CD4 et CD8 ayant une large spécificité antivirale. Ces essais sont destinés à

des patients recevant un traitement antirétroviral et ayant un contrôle optimal de leur charge virale. L'essai ANRS 095 (PRIMOVAC) comparera une vaccination par l'association d'ALVAC-VIH et de LIPO-6T suivie d'IL-2 adjuvante, à une immunothérapie par IL-2 et à un groupe témoin de patients traités très précocement au cours de leur primo-infection. VACCIL-2 (ANRS 093), s'adresse à des patients chroniquement infectés par le VIH. Le protocole consiste en l'administration d'ALVAC-VIH et de LIPO-6T suivie d'IL-2, comparée à un groupe contrôle. Le principal objectif secondaire de ces essais est de définir les paramètres immunovirologiques associés à un contrôle de la réplication virale après arrêt des antirétroviraux (cinétique du rebond virologique en fonction de la stratégie thérapeutique).

L'objectif de VACCITER (ANRS 094) est d'évaluer la restauration des réponses CD4 et CD8 anti-VIH après vaccination thérapeutique par l'ALVAC-VIH chez des patients ayant une immunodépression modérée (plus de 400 CD4/ml) et une charge virale contrôlée sous traitement antirétroviral. ■

CÉCILE GOUJARD
Hôpital de Bicêtre

ANRS 093 VACCIL-2

Évaluation immuno-virologique d'une stratégie d'immunothérapie spécifique par vaccination par l'association de lipopeptides (LIPO-6T) et ALVAC-VIH (vcp1433) suivie de l'administration d'IL-2 chez des patients infectés par le VIH-1 et traités par antirétroviraux.

Méthodologie

Étude multicentrique, randomisée, en ouvert, comparant 2 bras (groupes) de traitement : l'un avec association antirétrovirale et stratégie d'immunothérapie spécifique et non spécifique, l'autre avec traitement antirétroviral seul ; stratification sur le fait d'avoir reçu ou non de l'IL-2 avant l'inclusion dans l'essai.

Objectif principal

Maintenir des effecteurs et recruter des précurseurs de cellules immuno-compétentes CD4 et CD8 spécifiques contre le VIH pour mieux contrôler la réplication virale.

Objectifs secondaires

Définir les paramètres immunovirologiques associés à un contrôle de la réplication virale après arrêt thérapeutique et évaluer la tolérance de l'immunothérapie.

Critères d'inclusion

Patients VIH-1, préalablement traités depuis au moins 12 mois par un traitement antirétroviral incluant un IP ou un NNRTI seul ou associé à l'IL-2, avec un taux d'ARN-VIH1 plasmatique < 50 copies/ml depuis plus de 6 mois et CD4 $\geq 350/\text{mm}^3$, sans antécédents d'événement clinique classant sida.

Critères principaux d'évaluation

Évaluation de l'induction ou de l'amplification d'une réponse immunitaire spécifique polyépitopique du VIH ;

étude longitudinale de la réponse immunologique lymphocytaire CD4 et CD8 spécifique du VIH et des peptides vaccinaux ; pourcentage de patients indétectables à S36 ; évolution de l'ADN proviral.

Critères secondaires d'évaluation

Tolérance de la stratégie thérapeutique ; effet et valeur prédictive de l'évolution immunitaire et virologique après arrêt thérapeutique.

Traitement

Groupe 1 : traitement antirétroviral.
Groupe 2 : lipopeptides (LIPO-6T) et ALVAC-VIH (vcp1433), 1 injection IM toutes les 4 semaines jusqu'à S12 suivie de 3 cures d'IL-2 sous-cutanée (4,5MU x 2/jour) pendant 5 jours, toutes les 8 semaines (S16, S24, S32). ■

Nombre de patients espéré

► 70

Durée du protocole

► 52 semaines

Début des pré-inclusions

► mai 2000

Période d'inclusion

► 12 mois

Investigateur principal

► Yves Lévy

Unité d'immunologie clinique

Hôpital Henri Mondor

51, av. du Maréchal de Lattre

de Tassigny

94010 Créteil cedex

Tél. : 01 49 81 24 55

Fax : 01 49 81 24 69

E-mail : yves.levy@hmn.ap-hop-

paris.fr

Promoteur

► ANRS

Abréviations

EIG : événement indésirable grave

G-CSF : granulocyte cell stimulating factor

gp : glycoprotéine

IM : intramusculaire

IP : inhibiteur de protéase

NNRTI : inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse

NNRTI : inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse

p : protéine

PBH : ponction biopsie hépatique

S : semaine

Essais VIH (suite)

ANRS 094 VACCITER

Immunsation thérapeutique par canarypox recombinant ALVAC-VIH (vcp1433) chez des patients VIH ayant plus de 400 lymphocytes CD4 par ml et une charge virale plasmatique inférieure à 200 copies par ml sous traitement antirétroviral.

Méthodologie

Etude multicentrique, en ouvert, comportant 3 phases ; phase I : immunsation active ; phase II : évaluation de l'effet protecteur après interruption du traitement antirétroviral ; phase III : reprise du traitement.

Objectif principal

Efficacité protectrice d'une immunsation thérapeutique par vaccin ALVAC-HIV (vcp-1433) sur le contrôle de la réplication virale *in vivo* après une suspension du traitement antirétroviral.

Objectif secondaire

Evaluer la restauration des réponses immunitaires CD4 et CD8 au VIH.

Critères d'inclusion

Patients VIH-1 préalablement traités par un traitement antirétroviral associant au moins 2 NRTI et 1 IP ou 1 NNRTI ou 3 NRTI, avec charge virale < 200 copies/ml, depuis au moins 12 mois. CD4 > 400/mm³, absence de réponse proliférative CD4 anti-VIH.

Critères principaux d'évaluation

Nombre de patients avec une charge virale < 10 000 copies/ml après 8 semaines d'interruption thérapeutique ; délai de reprise du traitement dans les conditions du protocole.

Critères secondaires d'évaluation

Capacité d'induction d'une réponse CD4 anti-VIH p24 intense détectable par test de lymphoprolifération standard (cpm > 5 000 et index > 5) ; amplification des fréquences de cellules CD4 et CD8 anti-VIH ; aire sous la courbe des CD4 lors de l'interruption thérapeutique ; variations de l'ADN proviral entre Jo et la fin de l'essai ;

tolérance clinique et biologique de l'ALVAC-VIH (vcp1433).

Traitement

ALVAC-VIH (vcp1433) en injection à 4 semaines d'intervalle (S0, S4, S8 et S12). ■

Nombre de patients espéré

► 50

Durée du protocole

► phase d'immunsation : 12 semaines

► phase d'interruption de traitement : de S16 à S32

► participation pour les patients : 11 mois maximum

Début des pré-inclusions

► mai 2000

Investigateur principal

► Christine Katlama

Service des maladies infectieuses et tropicales

Hôpital Pitié-Salpêtrière

47, bd de l'hôpital

75651 Paris cedex 13

Tél. : 01 42 16 01 30

Fax : 01 42 16 01 26

E-mail : christine.katlama@psl.ap-hop-paris.fr

Promoteur

► ANRS

ANRS 095 PRIMOVAC

Évaluation immunovirologique de 2 stratégies d'immunothérapie, non spécifique par IL-2 et spécifique par vaccination d'ALVAC-VIH (vcp1433) et lipopeptides (LIPO-6T) suivie de l'administration d'IL-2, chez des patients infectés par le VIH-1 et traités précocement par antirétroviraux après primo-infection.

Méthodologie

Essai multicentrique, randomisé, en ouvert, comparant 3 groupes : 1 groupe traité avec immunothérapie non

spécifique, 1 groupe traité par immunothérapie spécifique, 1 groupe contrôle avec traitement antirétroviral seul.

Objectif principal

Maintenir les effecteurs et recruter des précurseurs de cellules CD4 et CD8 spécifiques du VIH.

Objectifs secondaires

Définir des paramètres immunovirologiques nécessaires à un contrôle de la réplication virale après arrêt thérapeutique ; tolérance de l'approche

d'immunothérapie ; observance à long terme.

Critères d'inclusion

Patients VIH-1 traités, dans un délai < 4 semaines après le diagnostic d'une primo-infection, par une multithérapie comprenant 1 IP ou 1 NNRTI depuis plus de 12 mois au moment de l'inclusion, avec un taux d'ARN-VIH₁ plasmatique < 50 copies/ml depuis 6 mois.

Critères principaux d'évaluation

Évaluation de l'induction ou de l'amplification d'une réponse immunitaire spécifique du VIH polyépitopique ; étude longitudinale de la réponse lymphocytaire CD4 et CD8 spécifique et non spécifique du VIH et des peptides vaccinaux ; étude des paramètres virologiques (% de patients ayant moins de 50 copies/ml à S36) et évolution du taux d'ADN proviral.

Critères secondaires d'évaluation

Après arrêt thérapeutique, évolution de la réponse immunitaire et virologique ; étude de la cinétique du rebond de charge virale. Réponse immunitaire et valeur prédictive des paramètres immunologiques sur le contrôle virologique ; tolérance.

Traitement

Groupe d'immunothérapie non spécifique : IL-2 (4,5MU x 2/jour) en sous-cutanée pendant 5 jours toutes les 8 semaines jusqu'à S32.

Groupe d'immunothérapie spécifique : ALVAC-VIH (vcp1433) associé à LIPO-6T en 1 injection IM toutes les 4 semaines jusqu'à S12, suivie de 3 cures d'IL-2 (4,5MU x 2/jour) pendant 5 jours en sous-cutanée toutes les 8 semaines, soit S16, S24 et S32.

Groupe contrôle : poursuite du traitement antirétroviral. ■

Nombre de patients espéré

► 20 par bras, soit 60 au total

Durée du protocole

► 52 semaines

Début des pré-inclusions

► septembre 2000

Période d'inclusion

► 12 mois

Investigateur principal

► Cécile Goujard

Service de médecine interne

Hôpital de Bicêtre

78, rue du Général Leclerc

94295 Le Kremlin-Bicêtre cedex

Tél. : 01 45 21 28 91

Fax : 01 45 21 27 41

Promoteur

► ANRS

"ANRS Actualité thérapeutique"

L'ANRS a réalisé un document d'information sur l'immunothérapie dans l'infection par le VIH et les trois essais qu'elle lance dans ce

domaine. Ce document est le premier d'une série sur l'actualité thérapeutique à l'ANRS et est destiné à l'information des patients.

L'initiative Puzzle : une réponse à l'échappement thérapeutique

Puzzle va tester de nouvelles molécules antirétrovirales, en association, chez les patients en échec multiple.

Les multithérapies antirétrovirales comportant des inhibiteurs de protéase (IP) ont permis, ces dernières années, de considérablement réduire la morbidité et la mortalité liées à l'infection par le VIH. Mais l'enthousiasme initial pour ces stratégies thérapeutiques est aujourd'hui tempéré par la forte prévalence estimée des échecs virologiques, notamment chez les sujets qui ont déjà reçu plusieurs lignes de traitement. Ces échecs sont dus, d'une part, aux problèmes d'adhérence que posent ces traitements compliqués, aux nombreux effets secondaires et à la fréquente toxicité, mais aussi à l'émergence de virus mutants résistants.

Chez les sujets qui sont en échec d'IP et d'inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse, il est urgent que des alternatives thérapeutiques innovantes soient développées, en utilisant des associations d'antirétroviraux qui incluent au moins deux nouvelles médications dans des combinaisons optimales. En effet, chez ces patients, l'introduction d'une seule nouvelle médication dans une association "de sauvetage" ne conduit que rarement à l'obtention d'une charge virale indétectable.

L'initiative Puzzle vise à mettre en œuvre une série d'essais courts (6 mois) coordonnés, testant, dès qu'elles sont disponibles, de nouvelles

molécules antirétrovirales, en association, chez les patients en échec multiple. L'objectif de ces essais est d'évaluer d'une part l'efficacité antivirale de ces associations, d'autre part leur tolérance et leurs caractéristiques pharmacocinétiques.

Parmi les nouveaux médicaments en développement, deux nouvelles anti-protéases sont aujourd'hui disponibles : l'amprénavir (APV), à laquelle le virus semble rester souvent sensible dans cette population de patients, et le lopinavir (ABT-378/r) qui mérite également d'être évalué chez ces patients. Le protocole Puzzle 1 (ANRS 104) étudiera l'activité antivirale, la tolérance, la toxicité et les interactions →