

### 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 →

## Essais VIH (suite)

→ pharmacologiques de l'ABT-378/r et de l'APV donnés isolément puis en association avec une dose additionnelle "booster" de ritonavir (RTV) chez des patients en situation d'échec thérapeutique multiple.

Ces trois molécules partagent des voies métaboliques identiques et des interactions complexes peuvent s'observer et aboutir soit à une diminution d'activité de l'une ou de plusieurs de ces drogues soit, au contraire, à des interactions bénéfiques améliorant l'exposition à certaines molécules. L'association d'APV et d'ABT-378/r avec de petites doses de RTV semble particulièrement intéressante bien que les données pharmacologiques disponibles soient encore très limitées et que nous ne disposions d'aucune donnée de toxicité pour ces associations. Le RTV est utilisé dans cette association pour sa puissante propriété inhibitrice du cytochrome P3A4. Les concentrations obtenues avec des posologies faibles (200 à 400 mg/j) permettent une inhibition, mais les posologies optimales restent à définir. L'APV, administré seul, a une demi-vie moyenne de 7 heures et a été développé à la posologie de 1 200 mg x 2/j. Il est apparu qu'à cette posologie les

concentrations résiduelles sont chez certains patients suboptimales. Le RTV inhibe le métabolisme de l'APV, en diminue la clairance et augmente sa demi-vie. L'association d'APV à la posologie de 600 mg x 2/j avec du RTV 100 mg x 2 permet d'obtenir des concentrations minimales (Cmin) supérieures à celles obtenues avec une posologie de 1 200 mg x 2/j.

La biodisponibilité du lopinavir étant très faible, ce médicament a été d'emblée développé en association avec le ritonavir. L'augmentation de posologie du ritonavir à 200 mg x 2 par jour permet d'augmenter les Cmin et l'aire sous la courbe de 30 et 40 % respectivement. L'association amprénavir / lopinavir / ritonavir chez des patients infectés par le VIH en échec virologique paraît intéressante. Le schéma d'étude proposé, en deux périodes distinctes, permettra de comparer les concentrations des deux inhibiteurs de protéase administrés seuls ou associés avec ou sans RTV additionnel, chez les mêmes patients.

Au plan virologique, la quantification virale du VIH sera étudiée, d'une part, à J15, au terme de la première période d'étude, afin de mesurer le delta virologique à 15 jours du début de

chaque nouvelle antiprotéase introduite "isolément" ; d'autre part, au terme de l'essai, à 26 semaines, pour évaluer l'efficacité virologique de l'association. Une analyse de résistance à l'ABT-378/r et à l'APV sera effectuée à l'inclusion, à S2 et S26, avec l'objectif de corréler les valeurs de résistance, les résultats des dosages pharmacologiques et la réponse virologique à l'association étudiée. Cet essai permettra ainsi d'étudier les possibles synergies et/ou antagonismes entre ABT et APV. Il semble particulièrement intéressant de pouvoir, dans cet essai, soumettre l'interprétation des données de résistance à la concentration plasmatique des antirétroviraux. Le deuxième objectif de Puzzle 1 est d'étudier la tolérance des associations utilisées. L'arrêt de l'une des antiprotéases testées constitue le critère principal de jugement en ce qui concerne la tolérance. La surveillance des effets indésirables fera l'objet d'un monitoring étroit.

L'évolution des lymphocytes CD4 et la progression clinique de la maladie seront également évalués au cours des 26 semaines de l'essai. ■

GILLES RAGUIN

Hôpital de la Croix Saint Simon, Paris

## MÉTHODE

Essai randomisé, sans insu sur le traitement, multicentrique, national

