

Essais VIH

L'interruption thérapeutique programmée

Pour cette rentrée, l'ANRS promeut deux nouveaux essais cliniques (ANRS 105 Intervac et 106 Window) qui vont évaluer des modalités différentes d'interruption thérapeutique programmée (ITP) chez des personnes traitées, bien contrôlées.

De nombreux essais d'ITP ont déjà été réalisés dans le monde sans que l'on aboutisse encore à des conclusions claires. Cette incertitude s'explique par plusieurs facteurs : la petite taille de la majorité des essais, la diversité des populations concernées, la durée et les modalités variables des ITP... De nouvelles recherches, bien ciblées, sont donc nécessaires. C'est pourquoi l'ANRS s'est investie dans cette stratégie en distinguant deux objectifs prioritaires : obtenir d'une part un bénéfice immuno-virologique, réaliser une épargne thérapeutique d'autre part.

Un objectif immuno-virologique

La réexposition du système immunitaire aux antigènes du VIH, après une interruption de traitement, permettrait de restaurer, au moins partiellement, les réponses spécifiques CD4 et CD8 anti-

¹ Un essai ANRS est en cours : le o86 Primoferon qui associe les ITP à un immuno-modulateur chez des personnes primo-infectées.

² Pour plus d'information sur ces essais, voir la brochure " Actualité thérapeutique " sur l'immunothérapie (ANRS, juin 2000).

VIH et de contribuer, à long terme, à un meilleur contrôle du virus. Quelques résultats allant dans ce sens ont été publiés concernant des personnes primo-infectées¹. En revanche, la stratégie utilisant les ITP ne paraît pas probante, au vu des résultats actuels, quand on l'applique à des personnes au stade chronique de l'infection par le VIH.

L'essai Intervac (ANRS 105) a pour ambition de réétudier les ITP selon des modalités nouvelles chez des personnes en phase chronique : en associant aux ITP un traitement par l'interféron alpha pégylé, on espère améliorer les résultats en mettant à profit les propriétés immuno-modulatrices et antivirales de cette molécule.

Un objectif d'épargne thérapeutique

L'essai Window (ANRS 106) compare deux stratégies : traitement continu et traitement intermittent chez des patients bien contrôlés (T4 " 450/mm³ et charge virale " 200 copies/ml, sous traitement depuis plus de 6 mois). Le but premier n'est pas de stimuler l'immu-

nité, mais de limiter les effets secondaires bien connus des trithérapies prises en continu, tout en maintenant un taux de lymphocytes CD4 correct. Cette stratégie de vacances thérapeutiques est également envisagée dans les pays en développement sur les sites ANRS (voir Actualité de l'AC 12). ■

JEAN DORMONT

Conseiller auprès du directeur de l'ANRS

Les ITP comme critère de jugement

Des ITP sont prévues comme critère principal de jugement dans la phase prolongée de trois essais d'immunothérapie de l'ANRS : 095 (Primovac) qui s'adresse à des personnes en primo-infection ; 093 (Vaccil-2) et 094 (Vacciter) destinés à des patients en phase chronique traités par des antirétroviraux². Dans ces essais, l'intervention immunovirologique ne se base pas sur des ITP, mais ceux-ci permettent de vérifier en fin d'essai que le contrôle immunitaire vis à vis du virus a été renforcé.

ANRS 105 Intervac : des arrêts de traitement associés à l'interféron

Une étude suisse menée sur 133 patients, coordonnée par B. Hirschel, montre que seulement 21 % gardent

une charge virale inférieure à 5 000 copies/ml 12 semaines après trois procédures d'interruption. Néanmoins

pour environ 40 % de ces patients, le traitement n'a pas été repris après les 12 semaines d'interruption finale. Ces

résultats peuvent être considérés comme décevant et il paraît intéressant d'essayer de les améliorer en "aidant" le système immunitaire pendant ces interruptions. C'est le but de l'essai ANRS 105 Intervac qui évalue le bénéfice de l'interféron alpha dans sa forme pégylée (forme "retard" couplée à du polyéthylène glycol) administré pendant les phases d'interruption de traitement. L'interféron alpha est une cytokine produite au cours des infections virales qui a des propriétés antivirales directes (-0,6log ARN-VIH en médiane), des propriétés immunomodulatrices qui activent le système immunitaire induisant une meilleure présentation de l'antigène viral et une activité de type "TH1" stimulatrice de la réponse CTL antivirale.

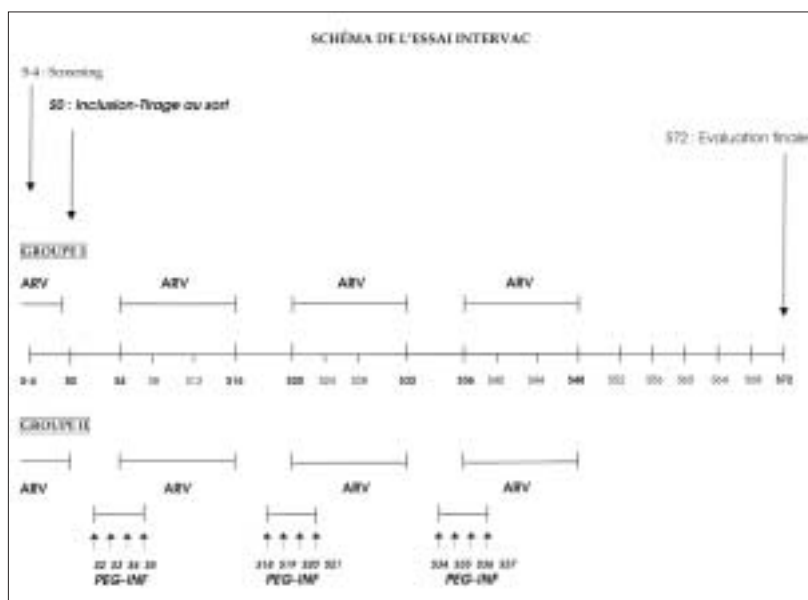
Cent patients seront inclus dans chaque bras. L'essai s'adresse à des patients ayant un taux de CD4 > 350/mm³, une charge virale ayant atteint plus de 10 000 copies/ml dans leurs antécédents, et un taux d'ARN-VIH 1 < 400 copies/ml dans les six derniers mois et au delà.

Dans le bras expérimental, l'interféron pégylé est administré à la posologie de 1,5 µg/kg une fois par semaine, pendant 4 semaines, au moment des interruptions thérapeutiques (3 interruptions de 4 semaines au total). La 1^{ère} injection de Peg-interféron se fait le 15^e jour de chaque interruption thérapeutique. Le but de ce schéma est d'amortir le rebond virologique par

l'effet antiviral propre de l'interféron et, durant les cinq semaines d'exposition à l'interféron, d'activer la réponse immune. Le groupe de patients sous interféron pégylé sera comparé à un groupe de patients ayant la même séquence d'interruption thérapeutique programmée mais sans interféron. Le critère de jugement sera le pourcentage de patients pour lequel les critères de reprise de traitement n'ont pas été atteints 6 mois après la dernière interruption de traitement. Ces critères sont : une charge virale > 30 000 copies/ml et un taux de lymphocytes CD4 < 350/mm³ ayant chuté de plus de 20 % par rapport à la valeur initiale. On espère qu'avec l'interféron, 20% sup-

plémentaires des patients pourront ne pas reprendre leur traitement. Dans chaque bras, une étude immunologique sera proposée à 30 patients. Cette étude évaluera les réponses immunitaires spécifiques anti-VIH des lymphocytes CD4 et CD8 sur cellules fraîches et cellules congelées ce qui nécessite un acheminement rapide et justifie que les sites investigateurs soient proches des unités de recherche concernées (en région parisienne). ■

Investigateur principal de l'essai
 ▶ François Boué
 hôpital Antoine Bécclère, Paris
 Tél. : 01 45 37 49 56
francois.boue@abc.ap-hop-paris.fr



ANRS 106 Window : traitement interrompu versus continu

Sous traitement antirétroviral, un certain nombre de patients présentent, après quelques mois, des effets indé-

sirables cliniques comme les lipodystrophies, ou biologiques (troubles métaboliques) dont on peut redou-

ter des complications vasculaires à long terme. Par ailleurs, cinq ans après leur arrivée, on ignore beaucoup de la →

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