

## Les domaines des essais thérapeutiques de l'AC5

### – *Immunothérapie*

Sept essais thérapeutiques ont été réalisés dans le domaine de l'immunothérapie spécifique et non spécifique. L'ANRS a poursuivi son implication dans l'évaluation de l'interleukine-2 au cours de l'infection par le VIH. L'essai ANRS 079 a permis de confirmer, dans le contexte d'une trithérapie, le bénéfice à long terme de l'utilisation de l'interleukine-2 chez les patients séropositifs, en terme d'augmentation franche des lymphocytes T CD4 et d'une meilleure réponse aux antigènes de rappel vaccinaux.

L'ANRS de part sa participation aux essais internationaux Silcaat et Esprit devrait permettre de valider dans les années à venir le bénéfice clinique de l'utilisation de l'interleukine-2 associée à une trithérapie chez les patients ayant un nombre de lymphocytes T CD4 supérieur ou inférieur à 300/mm<sup>2</sup>.

L'interleukine-2 est également évaluée dans les essais ANRS 119 Interstart et ANRS 123 Etoile de façon à évaluer, chez les patients ne recevant pas de traitement antirétroviral ou en échec de traitement antirétroviral, le bénéfice de l'IL-2 en terme d'augmentation des lymphocytes T CD4 pour différer la mise en route d'une trithérapie chez des patients naïfs de traitement ou pour attendre la mise à disposition de molécules plus efficaces chez les patients porteurs de virus multi résistants. Les résultats de ces essais sont attendus en 2007.

Deux essais d'immunothérapie spécifiques du VIH ont également été menés dans le contexte de la primo-infection (essai ANRS 095 Primovac) ou chez les patients à la phase chronique de l'infection, bien contrôlés sous trithérapie (ANRS 093 Vaccil-2). Ces deux essais ont utilisé une immunothérapie spécifique comprenant une association du vaccin Canarypox ALVAC-HIV (Vcp 1433) des lipopeptides (LIPO-6T) et d'interleukine-2.

Si les résultats n'ont pas été concluants dans le cadre de l'essai ANRS 095 Primovac, l'essai ANRS 093 Vaccil-2, a pour la première fois, permis de démontrer qu'il était possible chez les patients à la phase chronique de l'infection de stimuler les réponses spécifiques anti-VIH avec un bénéfice en terme de meilleur contrôle de la réplication virale à l'arrêt du traitement antirétroviral. Cet essai a donc apporté la preuve qu'il était possible d'induire chez les personnes infectées par le VIH une immunité spécifique capable d'altérer l'histoire naturelle de l'infection. Cet essai a également permis de mieux identifier les réponses immunes capables de bloquer la réplication virale.

Cet essai est un encouragement important à la poursuite des recherches dans le domaine de l'immunothérapie spécifique de l'infection par le VIH. Les résultats de l'essai ANRS 093 Vaccil-2 ont d'ailleurs confirmé et conforté les résultats préliminaires obtenus dans l'essai ANRS 094 Vacciter terminé en 2002 utilisant le même vaccin Canarypox recombinant.

### – *Interruptions thérapeutiques*

Sept essais thérapeutiques ont également été menés dans le cadre des interruptions thérapeutiques, une thématique d'actualité dans la prise en charge des personnes infectées par le VIH compte tenu de la toxicité des traitements antirétroviraux et de la nécessité de poursuivre ces traitements à vie.

Deux essais ont abordé la question de ces interruptions thérapeutiques au stade de la primo-infection, les essais ANRS 112 Interprim et ANRS 100 Primstop avec pour objectif d'obtenir, grâce aux interruptions, un meilleur contrôle de la réplication virale à l'arrêt du traitement. Les résultats de l'essai ANRS 100 n'ont pas confirmé les premiers résultats optimistes observés aux Etats-Unis. Ceux de l'essai ANRS 112 Interprim sont actuellement en attente.

L'essai ANRS 128 Penta 11 vise à étudier l'innocuité des interruptions chez les enfants, pour qui, on le sait, l'observance des traitements est difficile. Cet essai est réalisé dans le cadre du réseau Penta auquel l'ANRS participe depuis de nombreuses années.

Enfin, quatre essais ont été menés chez des adultes chroniquement infectés par le VIH et bien contrôlés sous trithérapie : les essais ANRS 105 Intervac, ANRS 106 Window, ANRS 116 Salto et ANRS 118 Iliade. Ces essais ont récemment donné lieu à plusieurs communications internationales dans un domaine actuellement controversé. La qualité des informations fournies dans ces études est largement reconnue sur le plan international et elles font partie des essais pivots sur la question débattue des interruptions de traitement.

La question des interruptions des traitements antirétroviraux n'est pas aujourd'hui définitivement tranchée, et ce même si les résultats de l'essai international Smart ont montré une augmentation du risque de progression clinique en cas d'interruption du traitement antirétroviral. Ces résultats n'ont pas été retrouvés dans les essais ANRS 105 Intervac et ANRS 106 Window et les différences entre les essais d'interruption demandent à être mieux comprises. Des études complémentaires à partir des données disponibles dans ces essais sont actuellement en cours.

Plus récemment, l'essai ANRS 118 Iliade réalisé en collaboration avec le NIH aux Etats-Unis a été mis en place pour évaluer l'effet de l'interleukine-2 afin de retarder la nécessité de reprise d'un traitement après interruption.

#### – ***Essais pédiatriques***

L'ANRS a poursuivi son implication dans les essais pédiatriques avec trois nouveaux essais réalisés dans le cadre du réseau Penta, les essais ANRS 084 Penta 5, ANRS 087 Penta 7 et ANRS 103 Penta 9 visant à évaluer la tolérance et l'efficacité de différentes combinaisons de traitement chez les enfants et les nourrissons.

L'essai ANRS 096 s'est intéressé à la prise en charge des couples sérodifférents désirant un enfant grâce à une assistance médicale à la procréation. Cet essai réalisé à Toulouse de même que l'essai similaire parisien ont été à la base d'une nouvelle législation française sur la procréation médicale assistée qui est maintenant disponible dans un grand nombre de centres en France, et cela au vu des résultats satisfaisants obtenus dans le cadre de ces essais de l'ANRS.

#### – ***Essais de stratégie***

L'essai international ANRS 089 Initio auquel la France a largement contribué, évaluant différentes combinaisons de traitements chez les patients n'ayant jamais été traités.

Les essais ANRS 091 Montana et ANRS 099 Alizé visant à évaluer une mono-prise des traitements antirétroviraux chez les personnes naïves ou au stade chronique de l'infection en évaluant une molécule nouvelle, l'emtricitabine. Ces deux essais ont permis de valider l'utilisation de trithérapies en prise unique journalière, stratégie très largement utilisée aujourd'hui, ainsi que l'efficacité et la tolérance de l'emtricitabine qui est également l'une des molécules les plus prescrites actuellement.

L'essai ANRS 127 ZIP vise à évaluer une nouvelle stratégie de traitement basée sur des combinaisons de deux anti-protéases chez les sujets naïfs.

Deux essais ont également été réalisés chez des patients présentant un échappement virologique avec des virus résistants à tous les médicaments actuellement disponibles. L'essai ANRS 107 Puzzle-2 en particulier a pu évaluer l'efficacité, la tolérance et les interactions pharmacocinétiques de deux nouvelles molécules utilisées chez ces patients : l'atazanavir et le tenofovir, ce qui a permis d'ailleurs de mettre en évidence des interactions

inattendues entre ces molécules, et de mieux préciser leur efficacité dans ces situations difficiles. De même l'essai ANRS 109 Vista a évalué une stratégie d'attente chez ces patients en situation d'échec thérapeutique.

– ***Maladies opportunistes et cancers***

Plusieurs essais ont abordé la question des maladies opportunistes observées chez les patients immunodéprimés, qu'il s'agisse d'infections opportunistes ou de cancers.

L'essai ANRS 114 Pneumovac a permis d'optimiser la vaccination anti-pneumococque chez les personnes infectées par le VIH en validant un nouveau schéma vaccinal. L'essai ANRS 125 évalue l'intensification du traitement antirétroviral chez les patients présentant une infection opportuniste pour laquelle on ne dispose pas de traitement spécifique. Enfin, l'essai ANRS 129 BKVIR évalue actuellement l'efficacité et la tolérance d'une trithérapie chez les patients présentant une tuberculose.

L'essai ANRS 085 Ritux a permis de confirmer l'efficacité du rituximab associé à une chimiothérapie classique de type CHOP dans le traitement des lymphomes, combinaison qui est d'ailleurs devenue un traitement de référence pour cette maladie encore fréquente chez les personnes infectées par le VIH. De même, l'essai ANRS 117 Castlemab a validé l'efficacité du rituximab dans la Maladie de Castleman, une maladie rare mais extrêmement grave observée dans le contexte de l'infection par le VIH.

– ***Complications liées aux traitements***

Sept essais se sont intéressés aux complications des traitements antirétroviraux qui ont été au cours des années 2003 à 2005 une des préoccupations majeures des médecins et des patients. Les essais ANRS 110 et ANRS 126 Vihstatine ont eu pour but d'évaluer la tolérance et les interactions entre des statines et des trithérapies afin d'améliorer les désordres lipidiques des personnes infectées par le VIH et permettre de définir les statines utilisables en association aux trithérapies.

Les essais ANRS 108 Nonuke, ANRS 113 Lipiot et ANRS 121 Hippocampe se sont intéressés aux traitements des lipo-atrophies très invalidantes chez les personnes infectées par le VIH en évaluant de nouvelles stratégies de traitement sans analogue nucléosidique ou en utilisant une glitazone pour corriger cette lipo-atrophie.

Les résultats de ces essais ANRS ont permis de valider ces stratégies de traitement des lipo-atrophies, même si certaines des associations proposées pourraient présenter une efficacité antivirale moindre. Là encore, les essais réalisés par l'ANRS dans ce domaine font autorité au niveau international.

L'essai ANRS 111 Cophar-2 a eu pour but de valider un suivi pharmacologique des trithérapies chez les personnes infectées par le VIH afin d'ajuster les posologies pour optimiser l'efficacité en limitant les effets indésirables. Cette étude a permis d'observer la grande variabilité des mesures des concentrations plasmatiques chez ces patients et de confirmer la moindre efficacité du nelfinavir par rapport aux autres antiprotéases. Cette molécule ne fait d'ailleurs aujourd'hui plus partie des molécules recommandées dans le traitement de l'infection par le VIH.