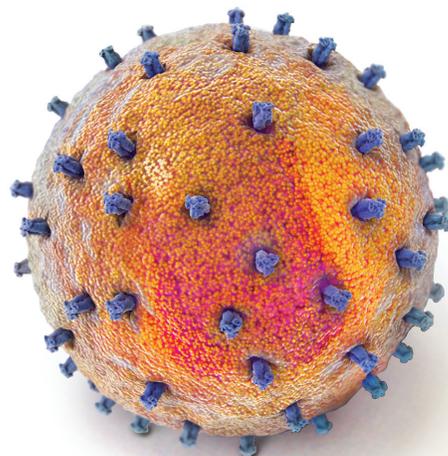


# vax

The Bulletin on AIDS Vaccine Research



[EN SAVOIR PLUS]

## Tout sur le VIH, des causes de l'infection à la cure

Les recherches présentées au congrès semestriel de l'IAS couvraient l'ensemble des thématiques, de la primo-infection à VIH à la quête d'un traitement définitif  
Daisy Ouya et Kristen Jill Kresge

INTITULÉ « des causes de l'infection à la cure », le 5<sup>e</sup> congrès sur la pathogénèse, le traitement et la prévention du VIH de l'International AIDS Society (IAS) s'est tenu du 19 au 22 juillet au Cap en Afrique du Sud. Il a rassemblé plus de 7 500 délégués pour débattre de multiples questions allant de la primo-infection du VIH au meilleur moyen d'éradiquer le virus chez les séropositifs. Lors de la cérémonie d'ouverture, Françoise Barré-Sinoussi, co-lauréate du Prix Nobel de médecine pour la découverte du VIH, a évoqué les deux principaux défis auxquels les chercheurs sont confrontés. « Le premier défi qui se pose à nous, c'est de développer un vaccin anti-VIH et le second de disposer d'un traitement définitif », a-t-elle dit.

Les chercheurs restent axés sur le développement de nouveaux moyens biologiques pour empêcher la transmission du VIH, notamment d'un vaccin, et sur la mise en œuvre des stratégies déjà disponibles comme la circoncision. L'élargissement de l'accès aux antirétroviraux (ARV) et le traitement plus précoce de l'infection à VIH, tous deux destinés à sauver des vies et à juguler la survenue de nouvelles infections (voir VAX, juillet 2009, article *En savoir plus* « Dépistage et traitement à l'essai ») reçoivent également un soutien unanime.

Ces thèmes ne sont pas neufs, mais la durabilité du financement de la recherche du VIH/SIDA étant menacée par la crise mondiale, la nécessité de pour-

suivre la lutte contre le VIH par les traitements et la prévention est un message beaucoup plus éloquent. Comme l'a souligné Françoise Barré-Sinoussi, « le VIH, lui, n'est pas en récession ». Stephen Lewis, co-directeur d'AIDS Free World, a fait remarquer que les programmes VIH/SIDA avaient objectivement renforcé les dispositifs de soins existants. Il craint qu'une baisse des subventions n'annule les progrès obtenus dans la prévention et le traitement du VIH dans les pays pauvres.

### Quand entamer le traitement

L'approche du traitement du VIH a spectaculairement changé au cours des 25 dernières années. Il existe à présent plus de 30 antirétroviraux brevetés et les associations de ces médicaments réussissent remarquablement bien à maîtriser le virus. D'après Anthony Fauci, directeur de l'US National Institute of Allergy and Infectious Diseases, un jeune de 20 ans nouvellement séropositif et soigné avec un traitement approprié a une espérance de vie d'au moins 69 ans. Selon Anthony Fauci, « ces résultats sont stupéfiants, historiques et, d'une certaine façon, inégalés ».

Au cours du temps, le mode d'administration des ARV a aussi changé. Dès le début, les chercheurs pensaient qu'il valait mieux mettre les porteurs du VIH le plus tôt possible sous traitement. Cependant, la toxicité et le coût des ARV ont fini par inquiéter les

cliniciens qui ont eu tendance à retarder le commencement du traitement jusqu'au déclin de la santé des patients. Comme l'accès aux ARV était strictement limité dans les pays en développement, les directives ont été conçues de manière à en différer l'administration jusqu'à la déclaration du SIDA.

Aujourd'hui, de nombreuses preuves suggèrent que la mise sous traitement beaucoup plus précoce peut être bénéfique et conduisent les chercheurs à remettre en question les directives actuelles de traitement. « Tout semble indiquer qu'une thérapie plus précoce est favorable », dit Anthony Fauci. Ce thème récurrent au cours du congrès a néanmoins été nuancé par des avertissements sur l'éventuelle pénurie de médicaments dans certains pays, susceptible

## DANS CE NUMÉRO

### NOUVELLES DU MONDE

- ▶ L'Initiative sud-africaine en faveur d'un vaccin contre le SIDA lance un essai de phase I.

### QUESTION DE FOND

- ▶ Comprendre le rôle des enquêtes sociologiques dans les essais cliniques

de compromettre l'accès au traitement des porteurs du virus et même des personnes déjà sous thérapie ARV.

La mise sous traitement plus précoce peut être bénéfique car le VIH provoque des dégâts même lorsque le système immunitaire contrôle encore efficacement le virus. À la suite de l'infection par le VIH, il faut généralement huit à dix ans avant que le virus n'épuise le système immunitaire et l'affaiblisse au point de déclarer le SIDA. On a longtemps pensé que, tant que le système immunitaire luttait contre le VIH, les antirétroviraux étaient inutiles. Les chercheurs ont toutefois découvert que la décennie post-infection n'était pas bénigne. Pendant ce temps, le VIH continue en effet à se reproduire ou à se répliquer et le système immunitaire est activé de façon chronique. Selon Wafaa El-Sadr, professeur d'épidémiologie à Columbia University, « cela induit des changements inflammatoires qui accroissent le risque de mortalité ». « Le VIH est beaucoup plus

toxique que n'importe quel médicament anti-VIH », explique Julio Montaner, président de l'IAS.

Wafaa El-Sadr a présenté des données de l'étude SMART conduite dans plus de 300 centres de recherche clinique de 33 pays. Cette étude devait comparer les résultats cliniques de près de 5 500 séropositifs au VIH choisis de manière aléatoire pour entamer un traitement ARV dès le début de l'infection ou après lorsque le nombre de cellules T CD4<sup>+</sup>, dont le rôle est stratégique dans la lutte contre le virus, devenait inférieur à 250 par ml de sang. La définition clinique de la déclaration du SIDA correspond à une chute des cellules T CD4<sup>+</sup> à 200. Cette étude cherchait à maximiser les avantages des ARV tout en minimisant leurs risques et notamment les graves effets indésirables comme l'insuffisance rénale, les maladies cardiaques et le cancer. Les résultats de l'étude SMART ont en fait montré que le commencement plus tardif du traitement augmentait le risque de graves épisodes liés ou non au SIDA.

Une autre étude présentée au congrès a apporté d'autres preuves du bénéfice clinique du traitement plus précoce. Cette étude dénommée CIPRA HT 001 a mobilisé 816 Haïtiens séropositifs dont le nombre de cellules T CD4<sup>+</sup> se situait entre 200 et 350. La moitié des participants a été choisie de manière aléatoire pour débiter le traitement dans les deux semaines suivant le recrutement. Les autres volontaires n'ont pas pris d'ARV avant que leurs cellules T CD4<sup>+</sup> ne chutent en-dessous de 200, conformément aux directives actuelles de traitement de l'Organisation mondiale de la santé (OMS). Lors d'un examen intermédiaire des données de l'étude, le Comité de sécurité de l'essai a découvert que le traitement précoce améliorait le taux de survie, le nombre de décès chez les volontaires sous traitement tardif étant en effet près de quatre fois plus élevé que chez ceux qui l'avaient entrepris précocement. Deux fois plus de participants du groupe de traitement tardif ont aussi développé une tuberculose au cours de l'étude. En se fondant sur ces résultats, le Comité de sécurité a préconisé l'arrêt de l'essai et la mise sous traitement de tous les volontaires.

Ces deux études suggèrent qu'il conviendrait probablement de revoir les directives actuelles de traitement. Si on relève le seuil des cellules T CD4<sup>+</sup> pour l'accès au traitement, le nombre de candidats aux ARV augmentera spectaculairement et le coût mondial des traitements également. D'autres soutiennent néanmoins que le traitement précoce est quand même une stratégie rentable. Selon Anthony Fauci, « il n'est en réalité pas plus coûteux car soigner les personnes qui commencent leur traitement tardivement est deux fois plus cher ».

Alors que les chercheurs réexaminent le meilleur moment pour commencer le traitement, on constate également un élan en faveur de l'élargissement de l'accès aux ARV afin d'enrayer la diffusion du VIH. Malgré l'absence de preuves cliniques, de nombreux chercheurs pensent que l'élargissement de l'accès aux ARV et le commencement précoce du traitement peuvent constituer une stratégie efficace de prévention. Les thérapies antirétrovirales diminuent le nombre de virus circulant dans le sang chez les séropositifs et les rendent ainsi moins susceptibles de transmettre le VIH à d'autres. « Le traitement antirétroviral est un élément essentiel pour infléchir la croissance de la pandémie », explique Julio Montaner pour qui « la thérapie du VIH permet d'éviter d'autres coûts, même dans un contexte économique difficile ».

## État de la prévention du VIH

Ronald Gray, professeur de démographie et planning familial à la Johns Hopkins University, a fait en séance plénière un exposé sur l'état de la prévention biomédicale qui donne à réfléchir. Il a souligné que sur 29 essais d'évaluation de l'efficacité de différentes interventions biomédicales, quatre seulement avaient été couronnés de succès (trois sur la circoncision et un sur le traitement des infections sexuellement transmissibles pour réduire le risque de contracter le VIH). Cinq se sont montrés potentiellement nuisibles. À ce titre, Ronald Gray a exhorté les spécialistes de la prévention à améliorer d'urgence le concept des essais cliniques et à mieux sélectionner les candidats et les stratégies de façon à réduire le nombre des essais à grande échelle, difficiles et coûteux.

Il a invité les chercheurs de microbicides à perfectionner les tests précliniques des produits candidats. Évoquant la célèbre citation de Thomas Huxley selon laquelle « la pire tragédie de la science est le massacre d'une belle hypothèse par une horrible réalité », Ronald Gray a convié les chercheurs à réévaluer l'hypothèse selon laquelle le traitement des infections sexuellement transmissibles comme l'herpès simplexe 2 réduisait le risque de contracter le VIH, bien que de multiples essais aient montré le contraire.

Ronald Gray a aussi abordé la recherche du vaccin et remis en question la validité des tests actuels de laboratoire utilisés dans les essais cliniques pour mesurer les réponses immunitaires des volontaires aux vaccins candidats. Quant aux travaux à venir, il a conseillé aux chercheurs du vaccin de privilégier l'exploration de candidats susceptibles d'agir rapidement sur les muqueuses, qui constituent la voie d'accès la plus fréquente du VIH.

Anthony Fauci a précisé que les chercheurs du vaccin commençaient déjà à approfondir leur compréhension de l'immunologie fondamentale du VIH

# vax

## RÉDACTEUR-EN-CHEF

Kristen Jill Kresge

## RÉDACTEUR SCIENTIFIQUE EN CHEF

Dr. Andreas von Bubnoff

## RÉDACTEUR SCIENTIFIQUE

Regina McEnery

## DIRECTEUR DE PRODUCTION

Nicole Sender

## ABONNEMENT GRATUIT :

Pour vous abonner GRATUITEMENT à VAX par e-mail, pour modifier les coordonnées de votre abonnement ou recevoir plusieurs exemplaires imprimés de VAX afin de le distribuer et/ou de l'utiliser dans vos programmes, rendez-vous sur le site [www.iavireport.org](http://www.iavireport.org) et cliquez sur le lien d'abonnement (Subscribe).

VAX est un bulletin mensuel de IAVI Report, publication sur la recherche du vaccin contre le VIH de l'Initiative Internationale en faveur d'un vaccin contre le SIDA (IAVI). Actuellement disponible en anglais, français, espagnol et portugais, il peut être téléchargé sous forme de fichier PDF ou reçu par e-mail.

IAVI est une organisation mondiale à but non lucratif dont l'objet est d'accélérer la recherche d'un vaccin destiné à prévenir l'infection à VIH et le SIDA. Fondée en 1996 et présente dans 24 pays, IAVI et son réseau de partenaires cherchent et développent des vaccins candidats. IAVI milite aussi pour que ce vaccin devienne une priorité mondiale et œuvre pour qu'il soit accessible à l'avenir à tous ceux qui en ont besoin. Pour en savoir plus, rendez-vous sur le site [www.iavi.org](http://www.iavi.org).

Ce bulletin est imprimé à l'aide d'encre à base de soja sur du papier porteur du label certifié FSC. Copyright 2009.



et s'en servaient pour concevoir de meilleurs vaccins candidats. D'après lui, la réorientation des chercheurs vers la recherche fondamentale « ne va pas ralentir les progrès mais, au contraire, les accélérer ».

## Mise en œuvre de la circoncision

Depuis que la circoncision s'est avérée capable de réduire le risque masculin de contracter le VIH, les responsables de la santé publique et les chercheurs ont travaillé à concevoir le meilleur moyen de procéder à cette intervention chirurgicale dans les pays où le taux d'infection à VIH est élevé et le taux de circoncision faible. Kawango Agot, qui participe au projet des universités de Nairobi, de l'Illinois et du Manitoba, a donné un aperçu des progrès accompli à cet égard dans le district de Kisumu au Kenya. Depuis le lancement du programme national de circoncision volontaire au Kenya en novembre 2008, environ 30 000 hommes ont été circoncis dans le cadre du dispositif public, en grande partie grâce au soutien d'agences donatrices. La pénurie de personnel médi-

cal formé a fait obstacle à la mise en œuvre de la circoncision. En juin, le Kenya a modifié sa réglementation pour permettre aux infirmières de pratiquer cet acte chirurgical et le groupe de Kawango Agot a constaté qu'après formation et supervision, les effets indésirables de la circoncision ne différaient en rien si l'intervention était effectuée par des infirmières.

Travaillant sur des couples sérodiscordants de Kampala en Ouganda dont le mari était séronégatif, Kenneth Mugwanya et ses confrères de l'École de médecine de la Case Western Reserve University ont constaté que la plupart des hommes savaient que la circoncision pouvait réduire le risque d'infection à VIH. Pourtant, seule la moitié d'entre eux envisageait de subir cette intervention. En République dominicaine où seuls 5 % des hommes sont circoncis, Maximo Brito et ses confrères de l'Université de l'Illinois à Chicago ont constaté qu'après avoir assisté à des séances d'information, deux tiers environ des 368 Dominicains et Haïtiens du groupe d'étude étaient désireux de subir cette intervention chirurgicale.

On ne sait pas encore si la circoncision réduit le risque de contracter le VIH chez les homosexuels, mais Tim Lane de l'Université de Californie à San Francisco a présenté des données tirées d'une étude effectuée à Soweto en Afrique du Sud, montrant que les homosexuels non circoncis avaient un taux d'infection à VIH 4,5 fois supérieur à celui de leurs homologues circoncis. Selon Tim Lane, 40 % des hommes de la cohorte de Soweto avaient également des rapports sexuels avec des femmes. « Réduire le risque de contamination VIH parmi les homosexuels peut donc bénéficier à l'ensemble de la communauté », a-t-il expliqué. Tim Lane a appelé à élargir l'étude pour évaluer l'acceptabilité d'un essai de circoncision sur les homosexuels pour la prévention du VIH. ■

*Daisy Ouya, contributrice à ce numéro de VAX, est responsable des programmes d'information, d'éducation et de communication de IAVI à Nairobi au Kenya.*

## NOUVELLES DU MONDE *Kristen Jill Kresge*

### L'Initiative sud-africaine en faveur d'un vaccin contre le SIDA lance un essai de phase I

L'INITIATIVE SUD-AFRICAIN EN FAVEUR D'UN VACCIN CONTRE LE SIDA (SAAVI) a célébré le 20 juillet le lancement du volet sud-africain d'un essai de phase I d'un vaccin anti-VIH au Centre de prévention Emavundleni du Cap. Le but de l'essai est d'évaluer la tolérance et l'immunogénicité de deux vaccins candidats développés par les chercheurs en Afrique du Sud qui seront administrés par une primo-immunisation avec rappel hétérologue.

L'essai intitulé SAAVI102/HVTN 073 est géré conjointement par le HIV Vaccine Trials Network (HVTN) et le National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) auprès des US National Institutes of Health (NIH).

Les chercheurs projettent de recruter 36 volontaires dans les centres sud-africains de recherche clinique Emavundleni du Cap et de l'hôpital Chris Hani Baragwanath de Soweto. Douze volontaires ont déjà été recrutés et vaccinés dans le cadre du volet américain de l'étude, mené au Fenway Community Health Center de Boston.

La primo-immunisation avec rappel hétérologue testée se compose d'un vaccin ADN et d'un vaccin à vecteur à la vaccine d'Ankara modifiée (MVA). Tous les deux ont été manipulés par les chercheurs pour véhiculer des fragments de VIH de sous-type C, souche prédominante en Afrique du Sud, afin d'induire des réponses immunitaires contre le VIH. Les deux candidats ont été testés en laboratoire et sur des modèles animaux avant cette étude et aucun d'eux ne peut provoquer d'infection à VIH.

Le lancement du volet sud-africain de l'étude est important car les vaccins ont été développés dans le pays. « On nous voit surtout comme un pays où tester les vaccins, mais, à présent, nous en avons développé un nous-mêmes », explique Anna-Lise Williamson de

l'Université du Cap qui a dirigé le développement du vaccin candidat. « Ce phénomène se produit en général en sens inverse ».

Le vaccin candidat ADN a été élaboré en Afrique du Sud à l'aide de plasmides fournis par le Vaccine Research Center du NIAID. Le candidat MVA a été développé par les chercheurs de l'Université du Cap grâce au financement de SAAVI et de NIH. Les deux vaccins ont été fabriqués aux États-Unis. SAAVI est le principal programme du South African Medical Research Council (MRC), mis en place en 1999 par le gouvernement sud-africain et la compagnie d'électricité Eskom pour coordonner le développement d'un vaccin anti-VIH en Afrique du Sud.

Anthony Mbewu, président de MRC, a qualifié le lancement de cet essai « d'étape scientifique importante qui permettra à l'Afrique du Sud de renforcer à l'avenir son aptitude à concevoir et développer des vaccins contre des agents infectieux ».

Aux dires d'Anthony Fauci, son directeur, le NIAID a accordé l'année dernière des subventions plus importantes aux chercheurs sud-africains qu'à tout autre pays en dehors des États-Unis. « L'Afrique du Sud dispose d'un capital intellectuel et de chercheurs passionnés par la santé, notamment dans le domaine du VIH/SIDA », a-t-il dit. Il a également évoqué les problèmes croissants que doivent affronter les chercheurs.

Malgré ces défis, de nombreux intervenants ont souligné l'importance de poursuivre la recherche du vaccin anti-VIH. « Le coût du traitement [du VIH] est très élevé », a fait remarquer Naledi Pandor, ministre sud-africain de la science et de la technologie. « L'importance du développement d'un vaccin pour les Sud-Africains ne saurait être trop soulignée ».

# Comprendre le rôle des enquêtes sociologiques dans les essais cliniques

Quels enseignements les chercheurs peuvent-ils tirer de l'étude des différentes communautés lors de la préparation d'essais cliniques de vaccins anti-VIH ? Regina McEney

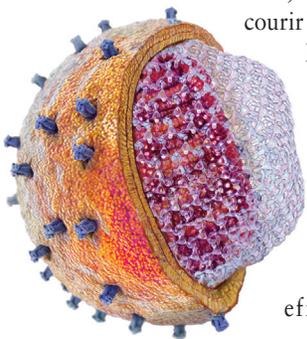
LES VOLONTAIRES CONSTITUENT l'élément essentiel des essais cliniques de vaccins anti-VIH. Faute de personnes désireuses de participer aux études cliniques, les chercheurs ne pourraient pas tester les vaccins candidats et déterminer ainsi leur tolérance et leur efficacité. Recruter des milliers de volontaires pour des essais d'efficacité de phase III est une tâche extrêmement difficile. Améliorer la compréhension des communautés dans lesquelles se dérouleront les essais cliniques est l'un des moyens d'atteindre et de recruter des volontaires potentiels. Pour ce faire, on a souvent recours à des enquêtes sociologiques.

Les enquêtes sociologiques impliquent l'étude des comportements humains et des relations interpersonnelles. Bien que plus subjectives que la virologie ou l'immunologie, les enquêtes sociologiques couvrent les comportements, la politique et les dispositifs de santé ainsi que l'épidémiologie sociale.

Les sociologues étudient le VIH depuis l'apparition de l'épidémie. Le VIH est très souvent transmis par les rapports sexuels ou les drogues injectables. C'est pourquoi il est crucial d'avoir une meilleure compréhension de l'impact social et des vecteurs de l'épidémie pour saisir le VIH et surtout sa prévention. Les enquêtes sociologiques servent aussi à recueillir des informations qui permettent de savoir si les essais de vaccins anti-VIH sont menés avec succès.

## Aide au recrutement et à la rétention des volontaires

Si un essai est conçu pour démontrer l'efficacité d'un certain vaccin candidat dans la prévention de l'infection à VIH, les participants doivent courir le risque de contracter le virus par exposition naturelle (voir VAX, mai 2008, *Question de fond* « Comprendre le recrutement des volontaires à risque d'infection à VIH »). Il faut en effet savoir que les



volontaires d'un essai de vaccins ne sont jamais exposés intentionnellement au VIH et que les vaccins candidats ne peuvent pas engendrer d'infection à VIH.

Pour assurer le recrutement de volontaires à risque, les essais cliniques sont souvent conduits dans des franges de la société où le taux de nouvelles infections à VIH ou taux d'incidence du VIH est très élevé. C'est aussi dans ces franges de la société ou populations spécifiques comme les homosexuels ou les personnes qui font métier du sexe que le vaccin est le plus nécessaire et apporterait en définitive le plus grand bénéfice. Il est donc indispensable que ces individus prennent part aux essais cliniques.

Les sociologues effectuent des entretiens approfondis, créent des groupes de discussion et mènent des enquêtes anonymes pour recueillir des informations sur ces populations à risque. Pour garantir la rigueur scientifique des moyens utilisés pour collecter des données, comme les questionnaires, les sociologues font parfois appel à des prestataires indépendants pour revoir le langage et la méthode des questionnaires ainsi que la façon dont les questions sont posées.

Les informations recueillies lors de ces enquêtes ou entretiens aident les chercheurs à identifier les facteurs susceptibles d'empêcher le recrutement, la participation et la rétention des individus à risque dans les essais cliniques. Au sein de ces populations, différents facteurs influent sur la vulnérabilité des individus au VIH et leur compréhension peut grandement faciliter le processus de recrutement et de sélection en vue d'essais cliniques.

De nombreux groupes engagés dans la recherche et le développement de vaccins anti-VIH mènent actuellement des enquêtes sociologiques, notamment IAVI, la Kenya AIDS Vaccine Initiative, l'Uganda Virus Research Institute, la Desmond Tutu HIV Foundation, l'Aurum Institute et l'US National Institute of Allergy and Infectious Diseases. Ces enquêtes doivent permettre de déterminer notamment si le recrutement de certaines populations est approprié aux essais de vaccins à venir. D'autres enquêtes sont

axées sur l'identification des obstacles et les possibilités d'impliquer des homosexuels ou des transsexuels dans la recherche sur la prévention du VIH.

## Problèmes de différence des sexes

L'un des sujets particulièrement importants sur lequel se concentrent les sociologues est le rôle de la différence des sexes dans la pandémie du VIH et plus spécifiquement dans la recherche et le développement d'un vaccin contre le SIDA. Les différences biologiques entre hommes et femmes peuvent avoir des effets sur l'efficacité d'un vaccin. En raison de la prévalence très élevée du VIH chez les femmes, notamment en Afrique du Sud, il importe de tester le vaccin candidat sur un nombre approprié de femmes volontaires (voir VAX, mars 2008, *Question de fond* « Comprendre le recrutement et la rétention des femmes dans les essais cliniques »).

Les enquêtes sociologiques peuvent aider à évaluer les obstacles qui découragent les femmes de participer aux essais cliniques dans les pays en développement. Cette connaissance permet aux chercheurs d'élaborer des stratégies ciblées pour le recrutement des femmes. Par exemple, lors d'une étude menée par IAVI et l'International Center for Research on Women, les sociologues ont découvert que les femmes étaient plus sensibles à la stigmatisation du VIH que les hommes et que cette vulnérabilité avait un impact sur leur volonté de participer aux essais cliniques. L'étude a révélé que si les hommes et les femmes craignaient que la participation à un essai ne nuise potentiellement à leurs relations personnelles, cette préoccupation était plus forte chez les femmes, celles-ci étant plus susceptibles de dépendre des autres pour des motifs économiques.

Avec une meilleure compréhension des craintes des hommes et des femmes à l'égard des essais cliniques et du VIH/SIDA et des différentes raisons qui président à leur décision, les sociologues devraient pouvoir renforcer l'assistance, le recrutement, la rétention et les dispositifs de soutien dans les essais cliniques de vaccins anti-VIH. ■