

vax

The Bulletin on AIDS Vaccine Research

[EN SAVOIR PLUS]

Dépistage et traitement à l'essai

La stratégie de dépistage universel du VIH et de traitement immédiat fait l'objet d'une attention accrue et d'un examen minutieux de la part des chercheurs spécialisés dans la prévention du virus

Regina McEney

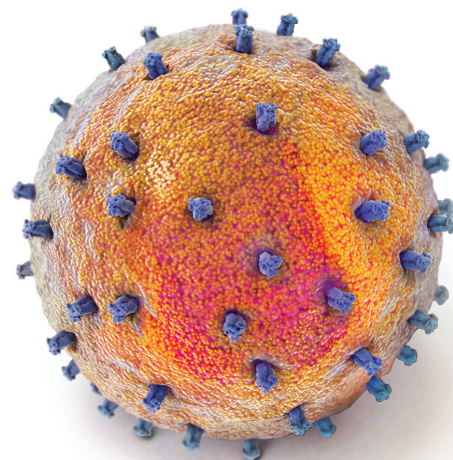
LA THÉRAPIE ANTIRÉTROVIRALE hautement active, association d'antirétroviraux pour le traitement du VIH, a sauvé des millions de vies. Toutefois, les stratégies efficaces pour prévenir la diffusion du VIH restent malheureusement indispensables face aux 7400 nouvelles infections contractées chaque jour, selon les estimations. « Faute d'un vaccin ou d'un microbicide à l'horizon, nous devons envisager d'autres approches », a expliqué Sarah Fidler de l'Imperial College au 5e Congrès de l'International AIDS Society (IAS) sur la pathogénèse, le traitement et la prévention du VIH qui s'est tenu du 19 au 22 juillet au Cap en Afrique du Sud.

La stratégie de dépistage et de traitement a suscité une grande attention au congrès de l'IAS. Cette méthode consiste à pratiquer le dépistage universel du VIH et à procéder au traitement immédiat de tous les porteurs du virus. Les directives actuelles pour entamer le traitement varient en fonction des pays et des circonstances, mais l'Organisation mondiale de la santé (OMS) conseille de commencer le traitement lorsqu'une personne développe le SIDA (stade où le nombre de cellules T CD4⁺ est de moins de 200/ml de sang) ou une maladie liée au SIDA. Pour justifier cette stratégie de dépistage et de traitement, les chercheurs présupposent à la base que les séropositifs qui suivent avec observance leur thérapie antirétrovirale auront une charge virale inférieure—un nombre inférieur de virus en circulation dans le sang. Or, comme les études ont montré que la charge virale est le principal signe avant-coureur

du risque de transmission hétérosexuelle du VIH, les individus traités aux antirétroviraux et dotés d'une charge virale plus faible sont moins susceptibles de transmettre le virus aux autres. En conséquence, la mise sous traitement le plus tôt possible d'un nombre accru de porteurs du VIH pourrait théoriquement réduire la diffusion du VIH.

Selon Julio Montaner, président de l'IAS, les chercheurs sont persuadés depuis longtemps que l'usage approprié des antirétroviraux apporte un double bénéfice. « En premier lieu, les antirétroviraux diminuent le taux de morbidité et de mortalité au sein des populations atteintes du VIH. En outre, les personnes bien soignées ont en tout cas moins de chances de transmettre le VIH. C'est la raison pour laquelle l'accès au traitement d'un nombre majeur de séropositifs pourrait avoir un effet important sur l'épidémie ». Les modèles mathématiques suggèrent que la stratégie de dépistage et de traitement serait même en mesure d'éliminer le VIH en 50 ans.

Néanmoins, Anthony Fauci, directeur des US National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) avertit que cette méthode « ne fonctionne peut-être pas ». « Nous devons aborder cette question avant de promouvoir la stratégie », a-t-il dit lors du congrès de l'IAS. NIAID et d'autres organismes étudient à présent la faisabilité du dépistage et du traitement, notamment l'importance de l'impact des antirétroviraux sur la réduction de la transmission du VIH et la possibilité de mettre en œuvre un dépistage universel. « Nous devons déterminer ces



facteurs concrètement ou bien nous aurons des problèmes », précise Myron Cohen, directeur de l'Institute for Global Health and Infectious Diseases auprès de l'Université de Caroline du Nord, qui étudie également le dépistage et le traitement.

Même si cette stratégie se révèle efficace, de nombreux obstacles logistiques et financiers à sa réalisation vont se présenter. Sur la base des directives actuelles de traitement, seul un tiers des personnes nécessitant un traitement en reçoit une. La mise sous traitement de l'ensemble des porteurs du VIH, indépendamment du stade de la maladie atteinte, augmenterait spectaculairement le nombre de personnes fondées à recevoir des antirétroviraux et très substantiellement le coût des thérapies. « À quoi sert

DANS CE NUMÉRO

EN SAVOIR PLUS

- ▶ Dépistage et traitement à l'essai

NOUVELLES DU MONDE

- ▶ Début d'un essai de phase II de primo-immunisation avec rappel aux USA

QUESTION DE FOND

- ▶ Comprendre les critères d'inclusion/exclusion

de penser au dépistage et au traitement alors qu'on ne peut même pas donner d'antirétroviraux à toutes les personnes atteintes du VIH qui en nécessitent ? », a demandé Fauci au congrès IAS. Il a répondu lui-même à sa propre question en affirmant qu'il fallait résoudre ces problèmes complémentaires en même temps.

Le modèle

Le modèle mathématique sur la viabilité du dépistage et du traitement qui a beaucoup fait débat a été développé par cinq chercheurs de l'OMS et a été publié dans le numéro de janvier de la revue médicale *The Lancet*. Les auteurs de l'étude ont utilisé l'Afrique du Sud pour modéliser une épidémie généralisée de VIH et prédire qu'en dépistant annuellement tous les adultes et adolescents âgés de 15 ans au moins et en administrant immédiatement des antirétroviraux aux séropo-

sitifs ainsi identifiés, l'incidence du VIH baisserait de 0,05 % à un peu plus de 1 % par an et mettrait effectivement fin à l'épidémie en l'espace de 50 ans. Ils ont suggéré que l'épidémie s'éteindrait car aucune nouvelle infection n'apparaîtrait et que les personnes déjà séropositives mourraient finalement.

Plusieurs hypothèses ont été programmées dans le modèle et notamment que la transmission du VIH s'effectuerait entièrement par voie hétérosexuelle, que 95 % de la population traitée aux antirétroviraux aurait une bonne observance à l'égard du traitement et que les différents médicaments seraient accessibles aux personnes dont la première thérapie antirétrovirale hautement active n'aurait pas réussi à maîtriser le virus. Dans de nombreux pays, la disponibilité des traitements de deuxième intention est en effet limitée et souvent d'un coût prohibitif. Le modèle a aussi été fondé sur l'hypothèse que la phase d'infection aiguë, située peu après la contamination lorsque la charge virale est très élevée, ne durerait qu'environ deux mois et ne donnerait lieu qu'à 10 % des transmissions du virus. Cependant, le stade d'infection aiguë se produit lorsque le risque de contamination par le VIH est, pense-t-on, le plus grand.

« Leurs hypothèses sur les effets de cette stratégie sont extrêmement optimistes », a écrit David Wilson, chercheur à l'Université de Nouvelles Galles du Sud de Sydney, trois mois plus tard dans *The Lancet*. « Ils supposent que la thérapie antirétrovirale diminue l'infectiosité de 99 %. Une telle baisse est fort improbable ».

D'après Brian Williams, chercheur de l'OMS qui a élaboré le modèle mathématique et travaille à présent pour le Centre d'analyse et de modélisation épidémiologique d'Afrique du Sud, le volume d'e-mails et d'articles de presse suscité par l'étude de *The Lancet* a dépassé tout ce qu'il avait connu précédemment. D'innombrables chercheurs ont en effet posé des questions sur ce modèle. Les chercheurs de l'OMS savent qu'il leur faut de meilleures données sur le dépistage et le traitement et espèrent que des études seront menées pour établir si ce projet est réalisable. « Les véritables obstacles sont politiques et non scientifiques », explique Williams. « Sans volonté politique, cela ne fonctionnera pas ». L'automne prochain, l'OMS organisera une réunion pour débattre du dépistage et du traitement.

Détermination de la faisabilité

Dans l'intermède, plusieurs chercheurs travaillent déjà à déterminer la faisabilité de cette stratégie. NIAID, en compagnie des US Centers for

Disease Control and Prevention (CDC), développe actuellement et sponsorise des études pilotes sur la faisabilité du dépistage universel du VIH et explore quelles stratégies d'aide psychosociale et de dépistage volontaire sont les plus efficaces au sein de certaines populations à haut risque. Comme le risque de transmission du VIH est élevé au cours du stade aigu de l'infection VIH, les stratégies de dépistage devraient cibler des individus à haut risque de contamination et leur fournir des antirétroviraux très rapidement après l'infection. Toutefois, obtenir des sujets à haut risque qu'ils se soumettent régulièrement à un dépistage s'est avéré difficile même dans les pays où les traitements sont disponibles et où le dépistage régulier est recommandé. Une récente analyse effectuée par le CDC dans 34 États américains a montré que 38 % des individus évoluaient vers le SIDA en l'espace d'un an à partir du moment où le VIH est diagnostiqué et a mis en lumière l'échec de l'identification des séropositifs peu après leur infection.

Les chercheurs devront aussi mesurer l'efficacité des antirétroviraux dans la prévention réelle de la transmission. Bien que la plupart des chercheurs croient que les antirétroviraux peuvent contribuer à réduire la transmission du VIH en supprimant la charge virale, cela n'a pas été cliniquement prouvé. « J'aime la modélisation mathématique », dit Cohen, « mais le modèle en question repose sur l'hypothèse que si nous dépistons et mettons tout le monde sous traitement et que la thérapie fonctionne bien, cela empêchera la transmission du virus. C'est loin d'être la vérité absolue ».

Cohen dirige un essai en Afrique, en Asie et en Amérique latine qui vise à établir si une mise sous traitement antirétroviral plus précoce réduit le risque de transmission hétérosexuelle. L'étude va comparer les taux de transmission du VIH entre les couples sérodiscordants (c'est-à-dire dont l'un est séropositif et l'autre séronégatif) en confrontant le démarrage précoce de la thérapie antirétrovirale et le traitement plus tardif lorsque le nombre de cellules T CD4+ chute entre 200 et 250. Il est prévu de recruter 1 750 couples pour cette étude qui durera sept ans.

Il faudra également effectuer d'autres recherches sur le lien existant entre le stade de l'infection VIH et la probabilité de transmission. Il n'y a pas suffisamment de données cliniques montrant le taux réel de transmission du VIH au cours du stade aigu de l'infection.

La charge financière

Compte tenu de la crise économique actuelle, le congrès de l'IAS a prêté une grande attention à la durabilité des programmes de traitement 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

TRADUCTION

Lexcelera

ABONNEMENT GRATUIT :

Pour vous abonner gratuitement à VAX par e-mail ou pour modifier les coordonnées de votre abonnement, rendez-vous sur www.iavireport.org et cliquez sur le lien Abonnement. Si vous désirez recevoir plusieurs exemplaires imprimés de VAX afin de le distribuer et/ou de l'utiliser dans vos programmes, faites votre demande en cliquant sur ce même lien.

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

IAVI est une organisation mondiale sans but lucratif dont l'objectif est d'accélérer la recherche d'un vaccin destiné à prévenir l'infection par 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 que le futur vaccin soit accessible à tous ceux qui en ont besoin. Pour en savoir plus, rendez-vous sur le site www.iavireport.org.

VAX est imprimé à l'aide d'encre à base de soja sur du papier porteur de label certifié FSC.

Copyright 2009



à l'échelle mondiale. Selon les informations communiquées en juillet par l'ONUSIDA et la Banque mondiale, plusieurs programmes de traitement internationaux sont confrontés au manque de médicaments qui débouche sur l'interruption du traitement de certains malades, car la récession mondiale a incité quelques donateurs publics et privés à réduire leurs subventions. Certains chercheurs se demandent donc d'où pourraient provenir les fonds supplémentaires pour le dépistage et la mise sous traitement. « Les partisans de cette stratégie de

dépistage et de traitement ne sont pas réalistes et pourraient porter préjudice aux programmes de traitement s'il y a concurrence pour obtenir des ressources », explique Ron Gray, professeur de planning familial au Johns Hopkins Center for Global Health.

D'après l'ONUSIDA, il faudrait 25 milliards de dollars pour l'accès universel au traitement du VIH, la prévention, les soins et l'assistance des pays à faible et moyen PIB d'ici 2010, dont sept milliards de dollars pour la fourniture des traitements sur la base

des directives actuelles de traitement. En 2008, les programmes VIH ont été financés à hauteur de 14 milliards de dollars.

Selon les chercheurs de l'OMS, même si le dépistage universel et la mise sous traitement requiert un investissement beaucoup plus important à court terme, au fil du temps, la charge financière s'allégerait à mesure du déclin des nouvelles infections.

Kristen Jill Kresge a également contribué à cet article.

NOUVELLES DU MONDE

Regina McEney

Début d'un essai de phase II de primo-immunisation avec rappel aux USA

UN ESSAI DE PHASE II DESTINÉ À TESTER LA TOLÉRANCE et l'efficacité de l'association de deux vaccins-candidats développés par le Vaccine Research Center (VRC) auprès du National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID), dépendant des US National Institutes of Health (NIH), a récemment commencé à recruter des volontaires aux États-Unis. L'essai, dont le promoteur est NIAID, s'intitule HVTN 505 en référence au HIV Vaccine Trials Network (HVTN) qui le mène. Les chercheurs projettent de recruter 1350 homosexuels dans 15 centres de recherche clinique répartis dans 12 villes américaines.

Les deux vaccins-candidats évalués dans l'essai seront administrés par une primo-immunisation suivie d'un rappel hétérologue. Les volontaires recevront trois injections du vaccin-candidat à base d'ADN qui contient des fragments non infectieux du VIH appelés immunogènes, puis un second vaccin à base d'une souche désactivée du virus commun du rhume dénommé adénovirus de sérotype 5 (Ad5), pour véhiculer les immunogènes du VIH dans l'organisme afin de provoquer une réponse immunitaire contre le virus. Aucun vaccin-candidat n'est susceptible d'engendrer d'infection.

L'essai HVTN 505 évaluera la tolérance et l'efficacité des vaccins-candidats mais n'est pas conçu pour déterminer s'ils peuvent bloquer entièrement l'infection à VIH. Au lieu de cela, l'efficacité de la primo-immunisation sera déterminée en mesurant si les volontaires vaccinés qui ont contracté naturellement le VIH ont une plus faible charge virale (c'est-à-dire un plus petit nombre de VIH circulant dans le sang) que les receveurs du placebo inactif.

Peu après la contamination par le VIH, la charge virale est généralement très élevée. Dès que le système immunitaire répond spécifiquement au VIH, la charge virale baisse habituellement à un niveau appelé « point d'équilibre ». En règle générale, plus le point d'équilibre de la charge virale est bas, plus long est le temps requis pour développer le SIDA. Dans l'essai HVTN 505, les chercheurs évalueront si les volontaires qui ont reçu l'association de vaccins ADN/Ad5 ont un point d'équilibre de la charge virale plus bas que ceux qui ont reçu le placebo inactif.

La primo-immunisation avec rappel hétérologue évaluée dans l'essai HVTN 505 a été conçue à l'origine pour un essai beaucoup plus important dénommé PAVE 100. Ce devait être un test de concept de phase IIb sur 8 500 femmes et hommes séronégatifs d'Afrique ainsi que d'Améri-

que du Nord et du Sud. Cependant, le lancement de PAVE 100 a été reporté en 2007 en raison de l'échec d'un autre candidat Ad5 dénommé MRKAd5 et développé par Merck qui n'a pas réussi à prévenir l'infection à VIH ou à baisser la charge virale des volontaires vaccinés et devenus par la suite séropositifs lors d'un essai de phase IIb intitulé STEP. Le protocole de PAVE 100 a alors subi plusieurs révisions avant que NIAID ne mette en place l'actuel essai HVTN 505.

En se fondant sur les résultats de l'essai STEP qui ont montré que les hommes non circoncis et dotés d'une immunité préexistante des anticorps à l'Ad5 par exposition naturelle au virus circulant du rhume couraient un risque accru de contracter le VIH, les investigateurs de l'essai HVTN 505 ont décidé de recruter essentiellement des homosexuels circoncis sans immunité préexistante à l'Ad5 (voir *Question de fond* de ce numéro). « Notre engagement est profond à l'égard de la population que nous espérons recruter pour cet essai », explique Scott Hammer, président du comité d'étude de l'essai HVTN 505. « Nous ferons de notre mieux pour leur prodiguer aide psychosociale et éducation et nous assurer qu'ils connaissent pleinement les résultats de l'essai STEP ».

Selon Alan Fix, responsable de l'agence de recherche clinique sur les vaccins de NIH, il y a de nombreuses différences entre l'association de vaccins évaluée dans l'essai HVTN 505 et le MRKAd5. Dans l'essai STEP, les volontaires ont reçu trois doses de MRKAd5 alors qu'on ne leur injectera qu'une seule dose d'un candidat Ad5 différent dans le cadre de la primo-immunisation avec rappel hétérologue. Les immunogènes du VIH des candidats ADN/Ad5 testés dans l'essai HVTN 505 diffèrent aussi de ceux du MRKAd5. « Nous ne savons pas si ce vaccin, doté de ressemblances et de différences avec celui de Merck, se comportera de la même façon », dit Alan Fix ; il a ajouté que les vaccins-candidats ne sont pas destinés à faire l'objet d'une autorisation de mise sur le marché à l'avenir.

Le Fenway Community Health Center de Boston participe à la sélection de volontaires pour l'essai HVTN 505. « Nous espérons vacciner des volontaires très prochainement, mais le processus de sélection a été difficile », confie Ken Mayer, investigateur principal de ce centre de recherche. Des forums communautaires se tiennent dans de nombreux centres de recherche clinique pour aider les participants à comprendre l'essai et à replacer les résultats de l'essai STEP dans leur contexte.

Comprendre les critères d'inclusion/exclusion

Quelles sont les conditions de sélection des volontaires pour participer aux essais cliniques de vaccin anti-VIH ?

Regina McEnergy

AVANT DE POUVOIR TESTER un vaccin-candidat anti-VIH dans des essais cliniques, différents comités composés de chercheurs, éthiciens, organismes publics de régulation et membres des collectivités examinent le plan élaboré pour l'essai, c'est-à-dire son protocole. Le protocole de l'essai précise certains détails comme le vaccin-candidat qui sera testé, les objectifs et le concept de l'étude, le nombre de consultations auxquelles les volontaires devront se rendre au centre de recherche clinique où a lieu l'essai, quand et combien de données seront collectées ainsi que certaines particularités sur la conduite de l'essai et le mode d'analyse des données une fois qu'il sera achevé (voir VAX, novembre 2003, *Question de fond*, « L'approbation des essais »).

Les critères de sélection des volontaires recrutés pour l'étude sont une autre précision importante soulignée par le protocole de l'essai. Ces directives pour la participation des volontaires sont appelées critères d'inclusion/d'exclusion de l'essai et peuvent comprendre de nombreuses caractéristiques sur les participants potentiels telles que leur âge, leur sexe et leur état de santé général. Avant qu'un volontaire ne soit sélectionné pour participer à un essai clinique de vaccins anti-VIH, des infirmières ou assistantes sociales recueillent des informations élémentaires sur le volontaire à partir d'une auscultation accompagnée d'exams de laboratoire effectués à l'aide d'une prise de sang pour déterminer si le sujet est en bon état de santé. Pour les essais cliniques de vaccins préventifs anti-VIH, la séropositivité au VIH est un critère d'exclusion qui empêche quiconque de participer. De nombreux essais de vaccins excluent aussi les personnes qui ont des antécédents médicaux d'effets indésirables aux vaccins ou des antécédents psychiatriques susceptibles de faire obstacle à l'observance du protocole d'essai destiné à assurer la sécurité des volontaires.

Les personnes soignées pour d'autres problèmes de santé sont également susceptibles d'être exclues. Par exemple, les essais de

vaccins anti-VIH peuvent exclure les volontaires qui prennent des médicaments immunosuppresseurs ou qui sont soignés pour la tuberculose. Les femmes enceintes ou qui projettent une grossesse prochaine sont aussi exclues du recrutement dans les essais de vaccins anti-VIH pour des raisons de sécurité.

Précision des risques sexuels

Certains essais ont également des critères d'inclusion liés au niveau de risque pris par les volontaires dans leur vie sexuelle. Pour évaluer l'efficacité des vaccins-candidats préventifs, les chercheurs doivent les étudier sur des volontaires qui courent potentiellement le risque d'être infectés par le VIH (voir VAX, mai 2008, *Question de fond* « Comprendre le recrutement des volontaires à risque d'infection à VIH »). Compte tenu des bénéfices qu'ils peuvent tirer d'un vaccin préventif anti-VIH, ces individus ont tout intérêt à participer à ces essais cliniques. Les critères d'inclusion spécifiquement liés au comportement sexuel permettent de recruter des sujets à risque dans l'essai. Par exemple, si un vaccin-candidat anti-VIH est testé sur des homosexuels, le protocole d'essai peut spécifier que, pour être sélectionnable dans l'essai, il faut avoir eu des rapports sexuels anaux non protégés avec au moins un partenaire dont la séropositivité au VIH était connue au cours des six derniers mois.

Critères spécifiques d'exclusion

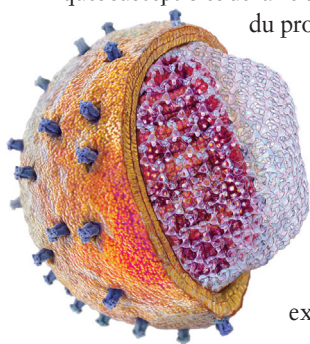
La participation à de précédents essais de vaccins peut aussi constituer un critère d'exclusion. Tel est le cas de l'essai HVTN 505 de phase II récemment lancé pour évaluer la tolérance et l'efficacité de deux vaccins-candidats administrés successivement, c'est-à-dire par une primo-immunisation suivie d'un rappel hétérologue ou d'un rappel avec un produit différent (voir *Nouvelles du monde* de ce numéro).

L'un des candidats testés dans l'essai HVTN 505 utilise un virus désactivé du rhume appelé

adénovirus de sérotype 5 (Ad5) qui est manipulé par les chercheurs pour véhiculer les fragments non infectieux de VIH (ou immunogènes) dans l'organisme dans l'espoir de susciter une réponse immunitaire contre le virus (voir VAX, septembre 2004, *Question de fond* « Comprendre les vecteurs viraux »). Ce candidat doté d'un vecteur viral ne peut engendrer aucune infection ou maladie telle que le VIH ou le rhume commun.

D'autres vecteurs Ad5 ont été testés dans des essais antérieurs, notamment le MRKAd5 développé par Merck qui a été testé dans un essai de phase IIb intitulé STEP (voir VAX, septembre 2007, *Rapport spécial de VAX*). Le MRKAd5 s'est révélé inefficace. Les résultats de l'essai ont aussi indiqué que le vaccin-candidat avait peut-être accru la susceptibilité au VIH d'un certain sous-groupe de volontaires. Comme l'Ad5 est une forme naturellement circulante du virus responsable du rhume commun, de nombreux individus y avaient préalablement été exposés et avaient par conséquent développé des anticorps contre lui. L'essai STEP a montré que les homosexuels non circoncis, dotés d'un taux élevé d'anticorps Ad5 et vaccinés au MRKAd5 couraient un risque supérieur de contracter le VIH par rapport aux volontaires receveurs du placebo. Bien que ce résultat ne soit pas encore pleinement compris et que cette anomalie puisse être due au hasard, les chercheurs impliqués dans l'élaboration du protocole de l'essai HVTN 505 ont finalement décidé d'exclure du recrutement les hommes non circoncis ainsi que tous ceux qui possèdent une immunité Ad5 préexistante. Les chercheurs peuvent déterminer par une analyse de sang si un individu a développé des anticorps Ad5 et l'exclure ainsi du recrutement.

Ils ont décidé de ne conduire l'essai HVTN 505 qu'aux États-Unis où la prévalence de l'Ad5 naturellement circulant est plus faible de façon à ce que les volontaires potentiels soient moins susceptibles d'avoir une immunité Ad5 préexistante et d'être exclus de la sélection d'après les critères de recrutement retenus. ■



Ces directives pour la participation des volontaires sont appelées critères d'inclusion/d'exclusion de l'essai et peuvent comprendre de nombreuses caractéristiques sur les participants potentiels