LE BULLETIN DE IAVI • WWW.IAVIREPORT.ORG

En savoir plus

Nouvel élan de la prévention

Les méthodes de prévention tiennent le haut de l'affiche au congrès international sur le sida

Au cours des dernières années, le nombre de personnes dans les pays en développement traitées aux antirétroviraux a augmenté de façon constante en raison des actions entreprises à cet effet par le Fonds mondial de lutte contre le sida, la tuberculose et le paludisme et par d'autres organismes internationaux, notamment par le Plan d'urgence du Président des États-Unis en faveur du sida (US President's Emergency Plan for AIDS Relief, PEPFAR). Le taux d'infection continue néanmoins de progresser avec 4 millions de personnes nouvellement contaminées l'année dernière, ce qui remet donc l'accent sur l'urgence de mettre un frein à l'épidémie. Le 16e congrès international sur le sida de l'International AIDS Society (IAS), qui s'est tenu du 13 au 18 août à Toronto et a rassemblé une assistance record de 26 000 participants venus du monde entier, a d'ailleurs attiré l'attention sur la nécessité d'améliorer les services de prévention. Lors de la séance d'ouverture, Bill Gates a souligné que « l'objectif d'un traitement universel ou plus modestement l'augmentation du pourcentage d'individus recevant un traitement, ne peut-être atteint que si le taux d'infections est drastiquement réduit ».

Les journées suivantes du congrès ont surtout été consacrées à l'expansion des programmes de prévention du VIH et à la recherche de méthodes inédites de prévention de l'épidémie qui ont donné lieu à des débats sur les microbicides en cours de développement, la circoncision et les études cliniques de prophylaxie préexposition (voir VAX, mai 2006, En savoir plus « Prophylaxie préexposition »). Si certaines de ces méthodes doivent encore faire leur preuve, les chercheurs partagent l'espoir que la combinaison de ces stratégies accompagnées de campagnes continues d'éducation sera capable d'endiguer la propagation de l'épidémie. Quelques intervenants, dont l'ancien Président américain Bill Clinton présent les premiers jours du congrès, a insisté sur la nécessité absolue d'adopter de nouvelles méthodes de prévention et, de découvrir un vaccin préventif. « La route sera semée d'embûches jusqu'à la découverte du vaccin », a simplement conclu Bill Clinton.

Le nouvel arsenal de la prévention

La promotion du B-A-BA de la prévention, c'est-à-dire abstinence, fidélité et recours aux préservatifs, a longtemps fait l'objet de controverses en raison de la quasi-absence du choix des femmes qui n'ont souvent pas la possibilité de négocier l'usage du préservatif au sein de leur couple. Aujourd'hui, avec la venue de technologies nouvelles, les chercheurs introduisent de nouveaux slogans sur la prévention. Les plus récents comme la circoncision, les barrières de protection (telles que le diaphragme féminin) et l'échange de seringues constituent le futur éventail d'options que les chercheurs espèrent introduire dans l'arsenal de la prévention et mettre largement en œuvre.

Les résultats de la première étude effectuée en Afrique du Sud montrant que la circoncision était susceptible de réduire le risque de contamination des hommes par le VIH ont été présentés au congrès de l'IAS à Rio de Janeiro en 2005 (voir *VAX*, août 2005, *En savoir plus « Une réponse globale »*).

Trois autres essais de circoncision sont en cours au Kenya et en Ouganda. Des données provisoires collectées à l'occasion de 2 essais financés par les US National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) ont été analysées par un comité de surveillance sur la sécurité des volontaires. Les informations relatives à l'efficacité de la circoncision sont actuellement insuffisantes pour arrêter l'une ou l'autre de ces expériences. Les chercheurs ont donc préconisé une nouvelle analyse avant la conclusion des essais en septembre 2007. Plusieurs organisations de santé publique, dont l'ONU-SIDA, ont saisi l'occasion offerte par le congrès de Toronto pour recommander aux autorités et collectivités de différer cet acte chirurgical dans les régions où le taux de prévalence du VIH est élevé jusqu'à l'établissement de preuves supplémentaires. Les conférenciers ont cependant abordé à maintes reprises ce sujet qui a fait l'objet de discussions animées entre les participants. Les chercheurs attendent aussi impatiemment les résultats d'un essai de phase III destiné à évaluer l'efficacité du diaphragme féminin dans la prévention de la transmission du VIH. Gita Ramjee, de l'unité de recherche sur la prévention du VIH de Durban (Afrique du Sud), a rapporté que le recrutement des volontaires à Harare au Zimbabwe ainsi qu'à Durban et à

Dans ce numéro:

En savoir plus

■ Nouvel élan de la prévention

Informations du monde

- Essai de vaccin de phase I en Russie
- IAVI promeut une nouvelle méthode d'évaluation des principaux vaccins candidats dans son plan d'action

Question de fond

Comprendre les non-progresseurs à long terme. Quelles leçons les chercheurs tirent-ils des sujets séropositifs dont l'évolution vers le sida est plus lente?



Johannesburg avait été complété.

Alex Wodak du St. Vincent's Hospital de Sydney a ouvert le débat sur la mise en place des programmes d'échange de seringues. Il a rappelé que 10 % des personnes nouvellement contaminées par le VIH en 2005 étaient des usagers de drogues iniectables. Cette voie de transmission est responsable de 68 % des nouvelles infections en Ukraine. Aujourd'hui, pas moins de 10 pays africains où la propagation de l'épidémie était presque exclusivement d'origine sexuelle sont concernés par ce problème. Selon Alex Wodak, bien que des programmes d'échange de seringues et la mise en place d'antennes destinées aux usagés de drogues constituent des actions efficaces anti-VIH/sida, cepandant, ces systèmes sont sous utilisés.

Les moyens de prévention à venir

Les futurs moyens de prévention comme les microbicides, le traitement antirétroviral prophylactique (c'est-à-dire l'administration préventive d'antirétroviraux aux individus séronégatifs) et les vaccins sont actuellement évalués dans plusieurs essais cliniques en cours. À l'heure actuelle, 5 microbicides candidats font l'objet d'essais d'efficacité à grande échelle dont les résultats sont attendus dès l'année prochaine. Quatorze autres en sont aux premières études de tolérance. De l'avis de Gita Ramjee, les chercheurs ne sont donc pas loin de découvrir si un microbicide est efficace ou non.

Cinq essais d'efficacité de prophylaxie préexposition pour empêcher la transmission du VIH sont aussi en cours (voir VAX, mai 2006, En savoir plus « Prophylaxie préexposition »). Leigh Peterson, investigateur principal de l'ONG américaine Family Health International (FHI), a présenté les données préliminaires sur la tolérance des antirétroviraux dans un essai de prophylaxie préexposition sur des femmes à haut risque de contamination VIH au Ghana. Selon Leigh Peterson, la prise de tenofovir, molécule antirétrovirale testée dans cet essai, ne s'est jusqu'à présent accompagnée d'aucun événement indésirable. Sur 936 femmes recrutées pour cette étude, seules 2 d'entre elles ont contracté le VIH dans la cohorte traitée au tenofovir contre 6 dans la cohorte soumise au placebo. Compte tenu du petit nombre de nouvelles infections constatées, il n'a toutefois pas été possible aux chercheurs de conclure à l'efficacité véritable de cette méthode de prévention.

La prophylaxie préexposition a fait l'objet d'un autre exposé portant sur un sondage mené par des chercheurs du ministère de la Santé à San Francisco auprès d'hommes qui participent à la parade des homosexuels (gay pride) ou consultent pour des maladies sexuellement transmissibles (MST) dans des cliniques californiennes. Un seul des 851 hommes ayant répondu au questionnaire entre février et juin a dit utiliser déjà des antirétroviraux comme moyen de prévention du VIH. Deux pour cent de ces hommes ont en outre confié connaître quelqu'un qui recourait à la prophylaxie préexposition. La majorité des participants à l'enquête (68 %) prendrait volontiers un traitement antirétroviral pour se prémunir du VIH si cette méthode se révélait sans risque. Les chercheurs ont aussi souligné les progrès accomplis dans le développement et les essais de vaccins candidats anti-VIH. Lors d'une séance plénière consacrée au dynamisme de la recherche sur le sida. Francoise Barré-Sinoussi de l'Institut Pasteur de Paris a évoqué les essais de phase I de 1985 et de phase II entrepris depuis 1987 avec plus de 30 vaccins différents et a résumé les principaux défis qu'il reste à relever.

Solution d'attente

La plupart des vaccins candidats en cours d'essais cliniques ne sont capables que d'induire une réponse immunitaire cellulaire contre le VIH et non des anticorps neutralisants que les chercheurs estiment indispensables pour que le vaccin puisse assurer une protection complète contre le virus incriminé. Ceci soulève la question sur ce qu'il faut attendre d'un vaccin destiné à stimuler essentiellement l'immunité cellulaire. «Les meilleurs effets que nous pouvons actuellement attendre de ces vaccins est un impact sur la charge virale», précise Ronald Veazey du Tulane National Primate Research Center aux États-Unis. Ce genre de vaccin n'est souvent considéré que partiellement efficace faute de procurer une immunité stérilisante capable de prévenir complètement l'infection VIH.

L'évolution à long terme de la maladie chez les individus séropositifs dépend en partie du nombre de virus en circulation dans le sang (exprimé en copies par ml), c'est-à-dire de la charge virale quantifiable par analyse. Un vaccin en mesure de diminuer la charge virale chez un sujet devenant séropositif pourrait donc retarder la déclaration du sida (voir *Question de fond*). La

baisse de la charge virale diminuerait aussi la probabilité de transmission du virus par les sujets contaminés et, par contrecoup, la propagation de l'épidémie.

Lisa Jacobson et Thomas Quinn de la John Hopkins University ont axé leur intervention sur l'efficacité partielle des vaccins anti-VIH qui n'empêchent pas de contracter le VIH mais réduisent la charge virale et par conséquent diminue le taux de nouvelles infections. La charge virale est le principal indicateur de la transmission du VIH de la mère à l'enfant et constitue un facteur déterminant de la contamination par voie sexuelle qui, comme le dit Thomas Quinn, met en jeu des mécanismes beaucoup plus complexes. Selon les études effectuées à Rakai en Ouganda auprès de couples sérodiscordants (où l'un est séropositif et l'autre pas), il n'y a pas de transmission du VIH entre partenaires lorsque le sujet séropositif a une charge virale indétectable, c'est-à-dire si faible qu'elle ne peut être évaluée par les tests habituels. « La charge virale est le vecteur principal de la transmission », explique Thomas Quinn. «Modifier la transmission revient donc à maîtriser l'épidémie ».

Ce constat fait espérer aux chercheurs qu'un vaccin partiellement efficace pourrait infléchir l'évolution de l'épidémie. D'après Thomas Quinn, même un vaccin à moitié efficace mais capable de baisser la charge virale (de 0,5 à 1 copie) réduirait spectaculairement la prévalence du VIH en l'espace de 20 ans pour autant que des actions conjointes destinées à renforcer les stratégies préventives existantes soient menées afin de contrecarrer l'accroissement des comportements à risque (ou désinhibition) au sein des populations vaccinées.

De nombreux chercheurs et notamment Sally Blower de l'Université de Californie à Los Angeles (UCLA) travaillent sur la modélisation des effets des vaccins anti-VIH partiellement efficaces sur la propagation de l'épidémie. Ces modèles aident les chercheurs à prévoir comment des variables comme le degré et la durée de protection offerts par le vaccin, le nombre de personnes vaccinées et la diminution de la charge virale engendrée par le vaccin (correspondant à une baisse de la contagiosité et à une prolongation de la vie) sont susceptibles d'influer sur la prévalence du VIH.

"L'utilisation de vaccins partiellement efficaces requiert une vaccination de masse", explique Sally Blower. En se fondant sur son modèle sur le taux d'incidence, dans la communauté homosexuelle de San Francisco (hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes), Sally Blower estime que, pour tempérer l'épidémie au sein de cette population extrêmement affectée par le VIH, il faudrait administrer un vaccin à demi efficace à l'ensemble de ses membres. Cependant, en raison de l'expansion continue de l'épidémie, le besoin d'un vaccin préventif est plus prégnant que jamais

comme s'en est fait l'écho Stephen Lewis, émissaire spécial de l'ONU pour le sida en Afrique. À l'en croire, « le vaccin est le seul moyen catégorique et définitif de mettre fin à la pandémie ».

Informations du monde

Essai de vaccin de phase I en Russie

Le premier vaccin candidat anti-VIH mis au point par des chercheurs russes et dénommé Vichrepol est actuellement en phase d'essai clinique. Des affiches descriptives de ce candidat et de l'étude en cours ont été présentées à la fois au congrès international sur le sida de Toronto (voir *En savoir plus*) et au congrès international sur le vaccin anti-sida tenu du 29 août au 1er septembre à Amsterdam. Vichrepol est un vaccin recombinant composé de fragments de protéines du VIH administrés avec un adjuvant appelé polyoxidonium et déjà utilisé dans un vaccin breveté contre la grippe.

Les 15 volontaires recrutés pour cet essai clinique en cours ont reçu 3 administrations intramusculaires du vaccin candidat à 5 doses différentes. La dose n'est augmentée que si la dosage précédent s'est avéré sans danger et est tolérable. Jusqu'à présent, 2 des 5 dosages possibles ont été évalués et aucun effet secondaire ni problème de tolérance n'a été observés. Selon l'affiche présentée au congrès d'Amsterdam, le vaccin candidat a induit la production d'anticorps. Il faudra donc effectuer d'autres études pour évaluer pleinement sa tolérance et son immunogénicité.

Fin 2005, 350 000 infections VIH ont été dénombrées en Russie et l'épidémie poursuit son expansion à un rythme alarmant. Comme dans d'autres pays d'Europe de l'Est et d'Asie centrale, la majorité des nouvelles infections concerne les usagers de drogues injectables. La Russie a récemment présenté un projet de création de centre de recherche du vaccin pour l'Europe de l'Est et l'Asie centrale afin de développer et tester d'autres vaccins candidats (voir VAX, juillet 2006, Nouvelles du monde).

IAVI promeut une nouvelle méthode d'évaluation des principaux vaccins candidats dans son plan d'action en faveur du vaccin anti-VIH

Le Plan d'action 2006 en faveur du vaccin contre le VIH : actions destinées à renforcer la recherche mondiale et le développement, publié par IAVI (www.iavi.org/viewfile.cfm?fid=41059), a été lancé le 15 août à l'occasion du congrès international sur le sida de Toronto. Ce plan biennal met en exergue différentes initiatives scientifiques et politiques destinées à accélérer le développement du vaccin anti-VIH en impliquant l'industrie pharmaceutique et en renforçant les capacités de recherche et d'essais cliniques dans les pays en développement. Il propose en outre un nouveau modèle de développement du vaccin axé sur la rationalisation de la conception et l'accélération des essais cliniques. « Les défis posés par le développement du vaccin sont immenses », précise Seth Berkley, Président-directeur général d'IAVI. « Nous essayons donc d'accélérer chacune de ses phases ».

Selon la plupart des chercheurs concernés, la participation de l'industrie pharmaceutique au développement du vaccin anti-VIH est impérative car les grands laboratoires possèdent l'expertise nécessaire aux essais et à la fabrication de vaccins brevetés. Malgré l'engagement actif d'un certain nombre de laboratoires dans la recherche et le développement du vaccin anti-VIH, le Plan d'action d'IAVI prône une implication majeure de ces derniers.

IAVI porte aussi l'accent sur la nécessité toujours actuelle d'améliorer la capacité des pays en développement à mener des essais cliniques de vaccin anti-VIH en créant des réseaux d'excellence, tant pour la recherche que les essais cliniques, dans les régions les plus durement touchées par l'épidémie. « Il faut mettre en place des moyens supplémentaires pour les essais cliniques car nous espérons renforcer la recherche du vaccin dans les pays en développement », explique Pontiano Kaleebu, Directeur adjoint du Virus Research Institute ougandais.

Le Plan d'action d'IAVI recommande également la mise en œuvre de méthodes accélérées d'essais cliniques afin de fournir aux chercheurs des données préliminaires sur l'efficacité du vaccin candidat à une phase plus précoce du développement. Cette proposition entraînerait la réalisation de plusieurs essais de phase II en parallèle et le recrutement d'environ 500 volontaires plutôt que de poursuivre un seul essai de preuve de concept de phase IIb avec plus de 3000 volontaires. Seuls les candidats vaccins qui présenteraient un certain degré d'efficacité et une amélioration par rapport aux meilleurs produits existants seraient soumis à des essais plus poussés.



Rédacteur en chef Dr Simon Noble

Rédacteur scientifique en chef Kristen Jill Kresge

> Directeur de production Nicole Sender

> > Traduction

Eurotexte

Tous les articles sont de Kristen Jill Kresge. VAX est un projet dirigé par Kristen Jill Kresge.



Abonnement gratuit :

Si vous souhaitez recevoir VAX par e-mail, envoyeznous votre demande en spécifiant la langue choisie à l'adresse suivante : iavireport@iavi.org. Si vous souhaitez recevoir plusieurs exemplaires écrits de VAX (en version anglaise uniquement) afin de pouvoir les distribuer et/ou les utiliser dans le cadre de vos programmes, envoyez-nous votre demande en indiquant le nombre d'exemplaires souhaité ainsi que vos coordonnées postales à l'adresse suivante : iavireport@iavi.org.

Pour plus d'information, veuillez consulter le site www.iavireport.org.

VAX est un bulletin mensuel du « IAVI Report », la lettre d'information sur la recherche de vaccins anti-VIH publiée par l'Initiative internationale en faveur du vaccin anti-VIH (International AIDS Vaccine Initiative - IAVI). VAX est actuellement disponible en anglais, en français, en allemand, en espagnol et en portugais en format PDF (www.iavire-port.org) ou sous forme de bulletin électronique. Fondée en 1996, IAVI est une organisation non gouvernementale en 1996, IAVI est une organisation non gouvernementale mission d'accélérer la recherche d'un vaccin préventif anti-VIH/SIDA. IAVI et son réseau de partenaires mènent des recherches et développent des vaccins candidats. IAVI œuvre également pour que le vaccin anti-VIH soit une priorité mondiale et pour garantir un accès universel au vaccin. Pour plus d'information, veuillez consulter le site www.iavi.org.

Copyright © 2006

Quelles leçons les chercheurs tirent-ils des sujets séropositifs dont l'évolution vers le sida est plus lente ?

Il faut en moyenne une décennie pour qu'un individu séropositif déclare le sida. Cette évolution s'effectue graduellement à mesure que le virus attaque et détruit les cellules T CD4, sous-ensemble des leucocytes ou globules blancs responsables de la réaction immunitaire de l'organisme aux agents pathogènes comme les virus et les bactéries. D'autres mécanismes sont aussi impliqués dans la diminution de ces cellules immunitaires. De nombreuses cellules T CD4 sont tout d'abord reconstituées par le système immunitaire et, en conséquence, les personnes séropositives au VIH restent en bonne santé pendant quelques années en manifestant peu ou pas de symptômes. Cependant, le système immunitaire finit par s'affaiblir et le nombre de lymphocytes T CD4 décroît lentement. Cette chute s'accompagne souvent d'une hausse de la charge virale qui se mesure par le dénombrement des copies du virus présentes dans un millilitre de sang.

Une personne dotée d'un système immunitaire sain possède entre 600 et 1200 T CD4 par millilitre de sang. Lorsque le nombre de cellules T CD4 est inférieur à 200, le sujet a déclaré le sida. À cette étape, il est donc recommandé de prendre des antirétroviraux qui peuvent supprimer le virus. En règle générale, le nombre de cellules T CD4 remonte peu après le commencement de la thérapie antirétrovirale et la charge virale chute spectaculairement et tombe souvent en dessous du seuil détectable par les tests conventionnels.

Certains individus atteints du VIH sont néanmoins capables de maîtriser le virus pendant plus de 10 ans sans jamais prendre de traitement antirétroviral. Les chercheurs ont même identifiés des personnes séropositives depuis 28 ans qui n'ont jamais évolué vers le sida. Dénommés « non-progresseurs à long terme », ces sujets ont une charge virale très basse et n'évoluent pas vers la maladie ou le font beaucoup plus lentement. Selon les chercheurs, 1 % des séropositifs sont non-progresseurs à long terme. La capacité de ces individus à maîtriser le VIH plus longtemps que les autres reste encore un mystère. Elle fait appel à des

mécanismes extrêmement complexes éventuellement dus à différents facteurs en fonction des personnes concernées. Certaines caractéristiques du virus ou des facteurs génétiques personnels pourraient être en partie à l'origine de cette disparité. Les chercheurs étudient donc activement les nonprogresseurs à long terme pour découvrir exactement ce qui leur permet de maîtriser l'infection VIH. Les chercheurs du vaccin anti-VIH s'intéressent plus particulièrement au type de réactions immunitaires responsables du ralentissement de l'évolution de la maladie car la simulation de ces réponses pourrait être la clé de l'efficacité du vaccin. Ce serait surtout utile pour l'élaboration d'un vaccin partiellement efficace (voir En savoir plus) qui ne constituerait pas une protection complète contre le VIH mais diminuerait la charge virale chez les personnes nouvellement contaminées. La baisse de la charge virale réduirait le risque de transmission du virus si bien qu'un vaccin partiellement efficace diminuerait aussi le taux de nouvelles infections. Les non-progresseurs à long terme donnent de précieuses indications sur le type de réponses immunitaires qu'un vaccin anti-VIH devrait induire pour contribuer à la maîtrise de la charge virale.

Explications possibles

Les chercheurs ont commencé à étudier les non-progresseurs à long terme il y a plus de 15 ans. Ils ont élaboré plusieurs explications possibles sur la capacité de ces personnes à maîtriser le VIH plus efficacement que leurs contemporains. L'une des raisons éventuelles est que ces individus sont touchés par un virus plus faible et, par conséquent, moins capable d'infecter et de tuer les cellules T CD4. Certains d'entre eux sont atteints par une souche du VIH à laquelle il manque une protéine virale essentielle dénommée Vpr dont l'absence limite la capacité du virus à infecter les cellules.

Autre explication possible, ces personnes possèdent des cellules T CD4 résistantes à l'infection VIH. Il manque un récepteur à la surface des cellules immunitaires chez certains sujets qui permet normalement au VIH de s'y introduire et de les infecter. Selon les chercheurs, d'autres facteurs génétiques aident aussi les cellules immunitaires à cibler plus efficacement et à tuer le VIH.

Il existe toutefois de nombreux individus non-progresseurs à long terme qui ne sont pas affectés par une souche affaiblie du VIH ou ne possèdent aucune caractéristique génétique connue pour stimuler la résistance au virus. Les chercheurs les ont étudiés pour voir si leur système immunitaire était en quelque sorte capable d'élaborer des réactions plus efficaces contre le VIH. Jusqu'à présent, aucune des réponses immunitaires observées chez les non-progresseurs à long terme ne diffère de celles des sujets qui déclarent plus rapidement le sida.

Les contrôleurs d'élite

Pour résoudre ce casse-tête et identifier les réponses immunitaires particulières susceptibles de jouer un rôle déterminant dans la maîtrise du VIH, une équipe de chercheurs participe actuellement à un projet d'étude sur les sous-ensembles des nonprogresseurs à long terme baptisés « élite » ou contrôleurs de virémie. Cette élite se compose d'individus séropositifs non traités aux antirétroviraux qui conservent une charge virale indétectable, c'est-à-dire moins de 50 copies/ml de sang. Au sein des populations atteintes du VIH, 1 personne sur 300 est considérée comme un contrôleur d'élite. Les contrôleurs de virémie sont des individus séropositifs non traités aux antirétroviraux dont la charge virale reste inférieure à 2000 copies/ml de sang.

Bruce Walker et son équipe de l'École de médecine d'Harvard collaborent aujourd'hui avec des chercheurs du vaccin anti-VIH afin d'identifier une cohorte de 1000 contrôleurs d'élite et contrôleurs de virémie. Selon les estimations, ils sont environ 2000 aux États-Unis et la plupart d'entre eux l'ignorent. Ils projettent d'analyser les caractéristiques génétiques et immunologiques de ces sujets en utilisant les informations collectées lors du projet de séquençage du génome humain qui a permis d'identifier nos innombrables gènes. En comparant ces données au sein d'une cohorte élargie de contrôleurs, les chercheurs espèrent découvrir les gènes spécifiques ou les réponses immunitaires qui autorisent certaines personnes à maîtriser l'infection VIH. Avec un peu de chance, ils rassembleront ainsi des indications très importantes pour la conception de futurs vaccins anti-VIH.