

En savoir plus

Prophylaxie préexposition

Les chercheurs envisagent l'administration de médicaments brevetés pour prévenir plutôt que traiter l'infection VIH

Lorsque la littérature médicale a décrit le VIH pour la première fois il y a 25 ans, il n'existait pas le moindre médicament pour soigner les personnes atteintes de ce nouveau virus humain. Depuis lors, la Food and Drug Administration a autorisé la mise sur le marché de plus de 20 antirétroviraux pour le traitement du VIH/sida. Ces médicaments ont spectaculairement amélioré la santé de millions de séropositifs à travers le monde et sont à présent de plus en plus utilisés dans les pays en développement où le besoin est le plus important.

Néanmoins, avec 4,9 millions de nouvelles infections VIH l'année dernière, il est plus urgent que jamais de trouver des moyens inédits d'enrayer l'épidémie. En réponse à ce problème, les chercheurs tournent leur attention vers d'autres méthodes de prévention. L'une d'elles consiste à administrer des antirétroviraux habituellement prescrits contre l'infection VIH pour essayer en premier lieu de protéger les populations de la contamination du virus. L'idée de prescrire des médicaments à des sujets séronégatifs pour les affranchir du VIH peut paraître étrange, mais elle n'est pas sans précédent. Les personnes habituées à voyager dans les pays où le paludisme est endémique prennent souvent un traitement antipaludique pour se préserver de cette infection parasitaire. Les chercheurs espèrent que la prise d'antirétroviraux par les sujets à haut risque de contamination pourrait avoir le même effet. Dénommée « prophylaxie préexposition », cette méthode de prévention est actuellement testée dans 5 essais cliniques en cours. « Nous avons un besoin urgent de

nouveaux modes de prévention et la prophylaxie préexposition est l'une des stratégies les plus prometteuses avec les microbicides et les vaccins », explique Albert Liu, investigateur de l'un des essais aux États-Unis.

Les chercheurs ont d'abord pensé il y a plus de dix ans que la prophylaxie préexposition pourrait être une approche efficace mais la complexité des essais cliniques nécessaires à l'évaluation du concept a occupé la première place du débat. De nombreux chercheurs sont préoccupés à l'idée que l'administration de médicaments connus pour leur efficacité dans le traitement du sida n'encourage les gens à adopter des comportements encore plus risqués, c'est-à-dire à se désinhiber, et à courir un danger majeur de contamination. Les investigateurs des essais cliniques insistent cependant sur la nécessité de mettre en place des mesures destinées à limiter cet effet. Si elle démontre son efficacité, la prophylaxie préexposition sera un atout majeur pour les personnes incapables de négocier l'usage de barrières traditionnelles car elles disposeront ainsi de plusieurs options de prévention contre le VIH. « Nous avons désespérément besoin de la prophylaxie préexposition pour protéger les femmes dans les milieux dépourvus de ressources », ajoute Joep Lange de l'Université d'Amsterdam.

Si les essais cliniques confirment l'idée, la mise en œuvre de cette stratégie à l'échelle mondiale suscitera de multiples autres questions. Les chercheurs seront confrontés aux problèmes de la toxicité liée à la prise au long cours d'antirétroviraux hors de la surveillance médicale des essais cliniques. D'autres questions comme le prix des médicaments, l'assistance et les campagnes d'éducation nécessaires à l'explication de la méthode aux populations sont susceptibles de constituer de nouveaux obstacles. « La prophylaxie préexposition n'est pas la panacée », poursuit Joep Lange. « Le vaccin anti-VIH reste toujours la priorité absolue parce que son effet sera beaucoup plus grand. »

Préparation à la prophylaxie préexposition

Le concept de prophylaxie préexposition n'est pas complètement inédit. « L'utilisation des antirétroviraux dans la prévention de la transmission du VIH de la mère à l'enfant a été testée avec succès », précise Jim Rooney de Gilead Sciences, laboratoire à l'origine des 2 antirétroviraux actuellement testés dans les essais de prophylaxie préexposition. Depuis 12 ans, d'innombrables enfants sont épargnés du VIH parce que la mère et le bébé ont reçu des antirétroviraux au cours du travail ou d'une courte période après la naissance (voir *Vax* février 2005, *En savoir plus, Prévention de la transmission de la mère à l'enfant*).

L'administration d'antirétroviraux au personnel des laboratoires ou des hôpitaux après exposition au VIH par une piqûre d'aiguille accidentelle est également une pratique courante appelée prophylaxie post-exposition. Dans ces deux situations, néanmoins, la fenêtre d'exposition au virus est connue et les individus en bonne santé ne sont obligés de prendre des antirétroviraux que pour une durée limitée. En revanche, pour protéger le sujet contre l'éventualité de multiples expositions au virus par son activité sexuelle ou l'usage de drogues injectables, a prophylaxie préexposition doit consister en une prise quotidienne d'antirétroviraux (ou peut-être moins fréquente) des années durant. Même si leurs effets toxiques sont minimes, donner des antirétroviraux à des personnes par ailleurs en bonne santé pendant une longue période soulève des problèmes de tolérance.

Dans ce numéro

En savoir plus

- Prévention par le traitement

Informations du monde

- Deux nouveaux essais de vaccins anti-VIH
- Journée mondiale du vaccin contre le sida

Question de fond

- Comprendre le rôle des réseaux d'orientation des malades dans le cadre des essais de vaccins anti-VIH.

Le choix des antirétroviraux est donc primordial. Le tenofovir (Viread®), agréé pour le traitement de l'infection VIH, a été le premier médicament choisi par les chercheurs pour la prophylaxie préexposition. Sur le marché depuis 2001, le tenofovir est assez bien toléré et présente d'autres caractéristiques qui le rendent favorable à la prophylaxie préexposition, notamment son administration en une seule prise quotidienne.

Une étude initiale de Gilead a montré que le tenofovir était capable de protéger les macaques du virus de l'immunodéficience simienne (VIS) s'il était donné juste avant ou après l'exposition au virus. Cependant, lors des études suivantes, les résultats n'ont pas été aussi prometteurs avec les singes traités au tenofovir et exposés de façon répétée au même virus.

Essais et tribulations

Cependant, les chercheurs savaient que les réponses définitives sur l'efficacité de cette approche viendraient de l'étude de la prophylaxie préexposition au tenofovir sur des êtres humains et dans des essais cliniques qui sont en cours. Le CDC a entrepris une étude de tolérance de phase II en février 2005 aux États-Unis avec du tenofovir sur 400 homosexuels et 2 essais de plus grande envergure de phase IIb/III sur 1 600 usagers de drogues injectables en Thaïlande et 1 200 hétérosexuels au Botswana.

Family Health International, association américaine de santé publique, a également lancé une série d'essais sur la prophylaxie préexposition au tenofovir au Malawi, au Nigeria, au Cameroun, au Ghana et au Cambodge financés par la Fondation Bill & Melinda Gates, mais seul celui du Ghana est toujours en cours. Certains essais ont été arrêtés ou suspendus suite à la protestation de militants concernant la délivrance à vie d'un traitement antirétroviral aux volontaires qui contracteraient le VIH au cours de l'essai. D'autres ont été interrompus en raison des problèmes suscités par leurs paramètres éthiques et biologiques. Au Malawi, le gouvernement a mis fin à l'essai à cause de la supposée résistance au tenofovir qu'il entraînerait car cette molécule est actuellement utilisée dans les traitements. En réponse à ces incidents, l'International AIDS Society a organisé l'année dernière des rencontres autour de la prophylaxie préexposition lors desquelles les chercheurs et les militants ont débattu des problèmes posés par ces essais (*Collaborer pour faire avancer la prévention contre le VIH*).

Un autre essai de prophylaxie préexposition, mené par les US National Institutes of Health (NIH), l'Université de Californie et

San Francisco (UCSF) est en passe d'obtenir l'autorisation des comités institutionnels locaux pour entamer le recrutement de 1 400 volontaires homosexuels au Pérou. Selon l'ONG péruvienne IMPACTA, cette étude devrait commencer à la fin de l'année.

Des questions subsistent sur les raisons du commencement si tardif des essais cliniques de prophylaxie préexposition, mais le problème suscité par la désinhibition a éloigné les chercheurs de ces études. Plusieurs ont hésité à se plonger dans la recherche sur la prophylaxie préexposition par crainte d'encourager les volontaires à abandonner d'autres méthodes éprouvées de prévention du VIH comme les préservatifs ou à multiplier les partenaires sexuels.

Nous avons un besoin urgent de nouveaux modes de prévention et la prophylaxie préexposition est l'une des stratégies les plus prometteuses avec les microbicides et les vaccins.

Albert Liu

Pour d'autres chercheurs comme Joep Lange, la désinhibition n'est pas un sujet de préoccupation. Comme dans tous les essais cliniques, les volontaires des essais de prophylaxie préexposition subiront un dépistage fréquent du VIH et recevront des conseils sur la façon de réduire les risques. « Les gens sont généralement mieux suivis dans un essai clinique qu'à l'extérieur », explique Joep Lange. « Ils accèdent aussi facilement aux préservatifs. » « Nous voulons tester l'efficacité de la prophylaxie préexposition pour compléter nos connaissances actuelles sur ce qui fonctionne », ajoute Albert Liu.

Plusieurs études ont analysé le comportement des volontaires au cours d'essais de prévention et les résultats étaient mitigés. Au cours d'un essai de vaccin anti-VIH de phase III mené par VAXGEN, les chercheurs ont constaté que les comportements à risque des usagers de drogues injectables n'étaient pas plus fréquents. Mayer signale cependant que cette comparaison n'est pas représentative. « Nous ne pouvons pas affirmer que ce qui est arrivé dans un essai de vaccin se reproduira avec la prophylaxie préexposition. » Les volontaires des essais

de vaccin reçoivent au plus trois injections. « C'est très différent de prendre un comprimé tous les jours. » Les chercheurs redoutent que cette prise quotidienne n'inspire un sentiment erroné de protection permanente chez les volontaires.

Tous les essais cliniques en cours sont effectués en double aveugle avec placebo. Les chercheurs sont ainsi certains de déceler le moindre effet de protection des antirétroviraux. L'essai que coordonne Albert Liu à San Francisco tente aussi d'évaluer les incidences de la désinhibition en décalant le moment où les volontaires commencent à prendre leurs comprimés. La moitié des volontaires prendront quotidiennement un comprimé de Tenofovir ou de placebo pendant les 9 premiers mois de l'étude, tandis que les autres ne recevront rien. Cela permettra aux investigateurs de comparer le comportement des volontaires qui prennent des comprimés et de ceux qui n'en prennent pas. Pour les chercheurs, cette information a de la valeur, mais le véritable impact de la désinhibition ne sera probablement pas compris jusqu'à ce que la prophylaxie préexposition ne soit administrée à grande échelle. Les campagnes d'éducation joueront alors un rôle indispensable en décrivant les avantages et les limites de cette approche.

Bithérapie en un seul comprimé

Les chercheurs ont toujours supposé qu'une association d'antirétroviraux, semblable à celle utilisée dans le traitement du VIH, serait plus efficace pour la prophylaxie préexposition. Lors d'un grand congrès scientifique tenu au début de l'année aux États-Unis, les chercheurs de CDC ont présenté les résultats d'une étude animale avec du Truvada®, comprimé renfermant du tenofovir et un autre médicament appelé FTC, qui appuie cette hypothèse. Une combinaison de molécules peut constituer une meilleure parade contre l'infection que le tenofovir seul et cette idée a suscité un grand intérêt parmi les chercheurs. À la suite de cette conférence, certains essais en cours ou déjà projetés ont été modifiés pour tester le Truvada.

L'essai NIH/UCSF, qui commencera à la fin de l'année, a été changé pour remplacer le tenofovir seul par une association d'antirétroviraux et le CDC projette d'ouvrir un autre site pour l'essai de tolérance aux États-Unis où les volontaires recevront du Truvada® plutôt que du tenofovir. Les nouveaux volontaires de l'essai CDC au Botswana prendront aussi du Truvada® tandis que les 70 personnes précédemment recrutées poursuivront leur traitement au tenofovir.

Problèmes de coûts

Les résultats de ces essais ne seront connus que dans quelques années, mais certains investigateurs envisagent déjà les prochaines étapes. Tous les essais actuels testent une prise quotidienne d'antirétroviraux. Cependant, selon Lynne Paxton, chargée des essais de prophylaxie préexposition de CDC, les études à venir évalueront l'administration plus sporadique de médicaments.

D'autres cherchent comment il sera possible d'appliquer cette méthode si elle se révèle efficace et la première préoccupation qui leur vient à l'esprit est le coût. « Il est très important d'aborder la question de l'accès dès maintenant », reprend Albert Liu. Ces 2 antirétroviraux sont fabriqués par Gilead et les coûts annuels du tenofovir et du Truvada® sont respectivement de 3 765,59 et 6 119,09 €. Gilead a fourni les médicaments gratuitement pour les essais, mais reste par ailleurs complètement en dehors de la recherche sur la prophylaxie préexposition.

Le laboratoire américain a vraiment un programme d'accès au traitement à prix coûtant dans 97 pays en développement. Pourtant, même à ce prix extrêmement réduit d'environ un dollar par jour, traiter les populations déjà séropositives est trop coûteux pour les gouvernements. Gilead semble réellement disposé à négocier. « Si les données suggèrent que le tenofovir et le Truvada® sont bien tolérés et efficaces dans la prévention de la transmission du VIH, nous continuerons à leur assurer l'accès à ces médicaments au prix le plus bas possible », dit James Rooney.

La distribution de médicaments à ceux qui en ont le plus besoin sera l'autre enjeu des programmes de prophylaxie préexposition. Dans les pays en développement, il sera plus difficile d'instruire les populations sur la prophylaxie préexposition et de distribuer des médicaments à des personnes en bonne santé mais à haut risque de contamination VIH si elles ne sont pas habituées à recourir aux soins médicaux. « Cela exigera un travail d'équipe », explique Lynne Paxton, « mais il n'y a aucune

raison de penser qu'on ne pourra pas le faire avec une planification appropriée. »

Indépendamment de ces questions, les chercheurs et militants attendent avec la même impatience les résultats des essais de prophylaxie préexposition en cours et les éventuelles solutions de santé publique que cette stratégie de prévention peut favoriser.



Rédacteur en chef

Dr Simon Noble

Rédacteur scientifique

Kristen Jill Kresge

Directeur de production

Nicole Sender

Rédacteur de l'édition française

Emmanuel Trénado /AIDES

Traduction

Eurotexte

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



Abonnement :

Si vous souhaitez recevoir VAX par e-mail, envoyez-nous votre demande en spécifiant la langue choisie à l'adresse suivante : iaviereport@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 : iaviereport@iavi.org.

Pour plus d'information, veuillez consulter le site www.iaviereport.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.iaviereport.org) ou sous forme de bulletin électronique.

Fondée en 1996, IAVI est une organisation non gouvernementale présente dans 23 pays à travers le monde qui a pour 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

Informations du monde

Deux nouveaux essais de vaccins anti-VIH

Le laboratoire américain GeoVax a récemment entamé le recrutement de volontaires pour un essai de phase I destiné à tester la tolérance et l'immunogénicité de vaccins candidats dans 4 centres d'essai aux États-Unis.

Les volontaires recevront 2 doses d'un vaccin ADN suivies par 2 autres doses d'un vaccin à vecteur viral à la vaccine d'Ankara modifiée (MVA) en l'espace de 2 mois. Les vaccins candidats ont été développés par Harriet Robinson du Yerkes National Primate Research Center auprès de l'Université Emory d'Atlanta et ne peuvent engendrer d'infection VIH. Le vaccin ADN a été testé dans un précédent essai dans 3 villes des États-Unis. GeoVax projette également d'effectuer un essai supplémentaire avec une dose supérieure dans les mois à venir.

Un second essai vient de démarrer en Zambie pour évaluer la tolérance et l'immunogénicité d'un vaccin à vecteur viral adéno-associé (AAV) pour transmettre les fragments de matériel génétique du VIH au système immunitaire. Cet essai de phase II est le premier à avoir lieu dans ce pays. Il est conduit par IAVI en collaboration avec le projet de recherche sur le VIH de l'Université Emory en Zambie.

Le vaccin candidat tgAAC09 a été développé par le laboratoire américain Targeted Genetics et a été testé à une dose plus faible dans des essais de phase I en Belgique, en Allemagne et en Inde. Cette étude de phase II sera effectuée dans plusieurs centres et d'autres ont aussi été recrutés en Afrique du Sud et en Ouganda.

Journée mondiale du vaccin contre le sida

Le 18 mai, des événements auront lieu dans le monde entier pour célébrer la journée annuellement consacrée au développement d'un vaccin anti-VIH sûr et efficace. Des manifestations parrainées par IAVI se tiendront en Inde et au Kenya et s'accompagneront de la projection du documentaire *Mettre fin au sida par la recherche d'un vaccin* pour sensibiliser la population au problème et souligner les progrès accomplis dans ce domaine. Les US National Institutes of Health sponsoriseront aussi plusieurs événements à travers les États-Unis.

Cette journée a été choisie pour rappeler l'urgent besoin du vaccin anti-VIH après l'appel de Bill Clinton à un renouveau de l'engagement en faveur du développement du vaccin. « Seul un vaccin préventif vraiment efficace contre le VIH peut limiter et à terme éliminer la menace du sida », disait déjà l'ancien Président des États-Unis.

Comment adresser les volontaires devenus séropositifs en cours d'essai à des services médicaux en vue de recevoir un traitement et des soins ?

Pour participer aux essais cliniques de vaccins anti-VIH, les volontaires doivent être séronégatifs au début de l'expérience. Cela permet aux chercheurs de déterminer la tolérance du vaccin candidat sur des individus en bonne santé et, lors des essais de phase IIb ou III, d'apprécier son efficacité dans la prévention de l'infection VIH.

Au cours de l'essai, les volontaires reçoivent des conseils sur la manière de réduire les risques de contamination et ont accès à des méthodes éprouvées de prévention comme les préservatifs (voir *Vax* août 2005, *Question de fond, Comprendre le conseil sur la réduction des risques*). Aucun des vaccins testés dans les essais cliniques n'est capable de provoquer d'infection VIH, mais les volontaires peuvent néanmoins la contracter en raison de comportements sexuels à risque ou de l'usage de drogues injectables. Ces volontaires sont donc susceptibles de nécessiter un traitement antirétroviral pour se soigner à un certain moment. La délivrance d'un traitement aux volontaires des essais est un important sujet de préoccupation pour les organisations responsables des essais et les populations au sein desquelles ces recherches ont lieu.

Directives éthiques

Selon deux documents de référence sur lesquels se fonde la conduite de la recherche médicale (la déclaration d'Helsinki et les directives du Conseil pour les organisations internationales de sciences médicales), les promoteurs des essais de vaccin ne sont pas moralement tenus de fournir un traitement aux volontaires pour une maladie contractée au cours de l'essai de vaccin.

L'Organisation mondiale de la santé (OMS) et l'ONU-SIDA ont publié en 2000 des directives spéciales pour les essais de vaccin établissant que les volontaires devaient bénéficier du plus haut niveau de soin accessible dans le pays où se déroule l'essai et, dans l'idéal, de la meilleure thérapie éprouvée dans la recherche du vaccin préventif contre le sida (Considérations éthiques sur la recherche du vaccin préventif contre le VIH). Cependant la question de savoir qui financerait ce traitement est restée en suspens. Les chercheurs ont dû réfléchir au fait que l'offre exclusive de traitement aux volontaires de l'essai

influencerait excessivement leur décision de participer et constituerait une incitation abusive.

Toutefois, le contexte du traitement anti-VIH dans les pays en développement a spectaculairement changé ces dernières années et les promoteurs des essais se demandent comment — et non s'il faut — fournir un traitement aux volontaires. Les malades qui ont accès aux antirétroviraux en mesure de leur sauver la vie sont plus nombreux en raison de la baisse considérable des coûts et des programmes lancés par l'OMS; le Fonds mondial de lutte contre le sida, la tuberculose et le paludisme, le plan d'urgence du Président des États-Unis pour la lutte contre le sida et la Fondation Bill Clinton. Même si le plan de l'ONU destiné à mettre 3 millions de personnes sous traitement à l'horizon 2005 a échoué, il a beaucoup amélioré les systèmes de distribution d'antirétroviraux aux séropositifs des pays en développement.

Ces progrès, accompagnés d'autres programmes, ont influencé l'approche que les promoteurs des essais ont de la délivrance d'un traitement antirétroviral aux volontaires qui deviennent séropositifs en cours d'essai par exposition au virus au sein de la collectivité.

Exploitation des réseaux existants

Aujourd'hui, de multiples organisations, qui mènent une recherche sur le vaccin anti-VIH, collaborent avec les programmes de traitement existants fournis par les pouvoirs publics ou par des ONG extérieures pour assurer aux volontaires un accès au traitement antirétroviral. Avant le début de l'essai, les promoteurs répertorient les services de traitement déjà disponibles sur place et les investigateurs du centre d'essai orientent ensuite les volontaires qui contractent le virus en cours d'essai vers ces établissements médicaux pour y recevoir un traitement.

Ce processus varie en fonction des organisations en charge des essais de vaccin anti-VIH et diffère même parfois d'un site à l'autre. Certains pays ont mis en place leur propre stratégie de traitement des volontaires. En Ouganda, le gouvernement a prévu que les volontaires contractant le virus au cours des essais recevraient en priorité des antirétroviraux par l'intermédiaire des programmes nationaux de traitement. En Afrique du Sud, tous les volontaires confrontés à cette éventualité dans les essais en cours menés par le Walter Reed Army Institute of Research (WRAIR) sont assurés de recevoir directement des antirétroviraux grâce aux subventions du

plan d'urgence du Président des États-Unis.

L'OMS et l'ONU-SIDA recommandent d'établir un contrat par écrit avant le début de l'essai qui précise les modalités de délivrance de ce traitement et d'y associer les promoteurs, les chercheurs, le gouvernement hôte de l'essai et la ville concernée.

Perspectives d'avenir

Partout où le traitement est disponible, il existe des obstacles à l'intégration des volontaires dans ces programmes. L'un d'eux est la distance à parcourir jusqu'au centre médical. La participation à un essai de vaccin requiert des consultations régulières pour le dépistage et le conseil psychosocial et même ceux qui deviennent séropositifs continuent à être suivis pendant la durée restante de l'essai car les chercheurs veulent connaître l'incidence du vaccin sur la progression de la maladie. Multiplier les trajets pour se rendre au centre d'essai et au dispensaire pour le traitement peut présenter des difficultés pour certains volontaires et leur barrer l'accès au traitement antirétroviral.

Le suivi des volontaires pour leur assurer un traitement et des soins constitue une autre complication. Dans les essais de phase I et II où les investigateurs prévoient que seul un très petit nombre de volontaires sera accidentellement contaminé et nécessitera un traitement, le personnel du centre d'essai peut suivre les sujets adressés à des services médicaux externes et vérifier qu'ils bénéficient réellement d'un accès au traitement. En revanche, ce sera difficile lors d'essais d'efficacité de phase III où des milliers de volontaires seront recrutés et où la contamination par exposition au virus au sein de la collectivité sera plus susceptible de se produire. Les promoteurs se préoccupent déjà de l'éventualité que les centres d'essai adressent des malades à des services médicaux surchargés où il pourrait y avoir des listes d'attente pour les traitements antirétroviraux.

Afin de résoudre ce problème, plusieurs organisations comme IAVI et le HIV Vaccine Trials Network optimisent actuellement ces réseaux d'orientation des malades pour les préparer aux essais à grande échelle. D'autres promoteurs d'essais élaborent de nouveaux mécanismes de financement pour fournir un traitement aux futurs volontaires.