

VAX

LE BULLETIN DE IAVI

www.iavireport.org

VAX est un bulletin mensuel résumé qui présente des versions synthétiques et moins techniques d'articles du « IAVI Report », la lettre d'information sur la recherche de vaccins anti-VIH, publiée par l'Initiative internationale de vaccins contre le sida (International AIDS Vaccine Initiative - IAVI). VAX est actuellement disponible en anglais, français, espagnol et portugais en format PDF (www.iavi.org/iavireport) ou sous forme de bulletin électronique. Si vous souhaitez recevoir VAX par e-mail, envoyez-nous votre demande en spécifiant la langue choisie à l'adresse suivante : VAX@iavi.org.

La reproduction des articles de VAX dans leur intégralité est largement permise dans la mesure où elle s'accompagne de la mention suivante : « Cet article est issu du numéro (mois/année) de VAX, publié par l'International AIDS Vaccine Initiative (www.iavi.org) ». Un modèle de mise en page VAX est également disponible pour les groupes désireux de publier leurs propres éditions, en combinant des articles de VAX avec des informations locales. Pour plus d'information, adressez un e-mail à VAX@iavi.org.

JUIN 2004

Vol. 2 ■ n° 5

Dans ce numéro

RECHERCHE & ESSAIS

- ◆ Lancement imminent d'essais de microbicides

INFORMATIONS DU MONDE

- ◆ Soutien aux nouvelles techniques de prévention lors du changement de présidence de l'UE
- ◆ Le G8 approuve le projet d'initiative mondiale pour un vaccin anti-VIH
- ◆ Un nouveau rapport préconise une meilleure prévention en parallèle au traitement

EN SAVOIR PLUS

- ◆ Le point sur la recherche sur les microbicides

QUESTION DE FOND

- ◆ Comprendre la transmission sexuelle du VIH

RECHERCHE & ESSAIS

◆ Lancement imminent d'essais de microbicides

Le vaccin contre le sida est une approche expérimentale de la prévention de l'infection par le VIH et les microbicides en sont une autre. Un microbicide est une crème, un gel, un onguent ou un suppositoire susceptible d'être utilisé en application locale au niveau vaginal ou rectal pour prévenir la transmission sexuelle du virus. On n'a toujours pas élaboré de microbicides préventifs efficaces contre le VIH. Comme les vaccins anti-VIH, tous les microbicides candidats sont encore en phase d'évaluation expérimentale. D'ici la fin 2005, pas moins de cinq essais à grande échelle de six microbicides candidats pourraient être lancés (voir ci-dessous). Pour mieux connaître les microbicides, lisez la rubrique *En savoir plus* de ce mois.

INFORMATIONS DU MONDE

◆ Soutien aux nouvelles techniques de prévention lors du changement de présidence de l'UE

A l'occasion de la passation de pouvoir entre l'Irlande et les Pays-Bas à la tête de l'Union européenne, une conférence intitulée *Nouvelles technologies de prévention : nouvelles options pour arrêter la propagation du VIH/sida* s'est tenue à Dublin le 24 juin 2004. L'Irlande soutient activement la recherche de vaccins anti-VIH et de microbicides (par l'intermédiaire de IAVI et du Partenariat international pour les microbicides). Le but visé par cette conférence consistait à transmettre le flambeau à la présidence suivante afin que ces questions fassent toujours l'objet de la même attention. Parmi les intervenants figuraient Kapil Sibal (ministre indien des Sciences et Technologies), Tom Kitt (ministre irlandais de la Coopération au développement), Zeda Rosenberg (PDG d'IPM) et Seth Berkley (PDG de IAVI). À l'issue de la conférence, Tom Kitt a expliqué qu'ils avaient « convenu d'actions prioritaires destinées à améliorer et accélérer d'urgence le développement de nouvelles techniques préventives telles que les vaccins anti-VIH et les microbicides ».

Essais d'efficacité de microbicides planifiés et en cours 2004-2005

Produit (classe)	Principal organisme	Date de lancement prévue	Sites et taille de l'échantillon
BufferGel (tampon acide) PRO 2000 0,5 % (polyanion)	Réseau d'essais de prévention du VIH	Septembre 2004	3100 femmes sur 8 sites (Malawi, Afrique du Sud, Zimbabwe, Zambie, Tanzanie, Inde, États-Unis)
Sulfate de cellulose (polyanion)	Global Microbicide Project	4e trimestre 2004	2574 femmes sur 6 sites (Bénin, Burkina Faso, Kenya, Inde, Afrique du Sud)
Sulfate de cellulose (polyanion)	Family Health International et Global Microbicide Project	Juin 2004	2160 femmes sur 2 sites au Nigeria
Carraguard (polyanion)	Population Council	Mars 2004	6300 femmes en Afrique du Sud
PRO 2000 2 % (polyanion) Dextrine 2 - sulfate (polyanion)	Programme britannique de développement de microbicides	1er trimestre 2005	environ 12 300 femmes en Ouganda, Zambie, Tanzanie
SAVVY (surfactant)	Family Health International	Mars 2004	2142 femmes, 2 études combinées (Nigeria, Ghana)

UNE PUBLICATION DU IAVI REPORT

[Lettre d'information de l'Initiative internationale de vaccins contre le sida]

◆ Le G8 approuve le projet d'initiative mondiale pour un vaccin anti-VIH

Le G8 a donné son accord au lancement d'une initiative mondiale destinée à améliorer la coordination internationale, le partage des informations et la collaboration dans la mise au point d'un vaccin anti-VIH. Les pays du G8 sont les États-Unis, la Grande-Bretagne, la France, l'Allemagne, l'Italie, le Canada, la Russie et le Japon. Le concept d'initiative mondiale pour un vaccin anti-VIH a été présenté en juin 2003 dans un article du magazine *Science* par un groupe d'experts internationaux rassemblés par la fondation Bill & Melinda Gates. Le G8 a publié son communiqué de soutien lors de sa dernière réunion du 11 juin 2004. Ce communiqué appelle l'initiative à « établir un plan stratégique qui hiérarchise les défis scientifiques à relever, coordonne la recherche et les efforts de mise au point des produits et encourage le recours à des technologies et réseaux de partage des connaissances. Ce plan doit servir de cadre pour mieux coordonner les ressources existantes et mieux canaliser les nouvelles ressources vers les besoins immédiats dès qu'elles sont disponibles ». Les principaux acteurs du vaccin anti-VIH travaillent déjà à l'élaboration d'un plan stratégique pour cette initiative. Le document final s'appuiera sur les recommandations de cinq groupes de travail formés au cours de la réunion d'août 2003, organisée par la fondation Bill & Melinda Gates pour favoriser la définition de ses objectifs et de ses activités.

◆ Un nouveau rapport préconise une meilleure prévention en parallèle au traitement

Selon un rapport du Groupe de travail mondial sur la prévention du VIH intitulé *Prévention du VIH à l'ère de l'accès élargi au traitement*, publié début juin, il faut renforcer et étendre les programmes et la recherche en matière de prévention, parallèlement aux initiatives d'accès aux traitements antirétroviraux. Mis en place par les fondations Bill & Melinda Gates et Henry J. Kaiser Family, ce groupe se compose d'un panel d'une cinquantaine de personnes (spécialistes de la santé publique, cliniciens, biologistes, chercheurs en science du comportement et personnes séropositives). Ce troisième rapport souligne le surcroît d'attention et de financement accordé aux programmes de traitements antirétroviraux à travers le monde. Il se félicite du développement de ces programmes tant attendus pour lutter contre la pandémie du

sida et souligne que « leur lancement et leur extension constituent une occasion unique pour renforcer simultanément les efforts de prévention ». En effet, dans de nombreuses régions, les programmes d'accès aux antirétroviraux diminuent la stigmatisation liée à l'infection à VIH et incitent la population à connaître son statut sérologique dans les centres de conseil et de dépistage volontaire, qui jouent un rôle crucial dans la prévention et le traitement. Les nouveaux programmes d'accès aux antirétroviraux créent donc un climat favorable à la prévention du VIH. Le rapport remarque cependant que, dans certaines nations industrialisées, les antirétroviraux peuvent altérer la perception du danger lié au VIH et induire de plus en plus de comportements à risque. Il est par conséquent nécessaire de développer de nouveaux programmes intégrés qui associent la prévention et le traitement et facilitent l'accès à ces deux services. Le rapport note aussi que moins d'une personne sur cinq présentant un risque d'infection a accès à un dispositif de prévention comme le conseil et le dépistage du VIH, les préservatifs masculins et féminins, le traitement des infections sexuellement transmissibles, les programmes de réduction des risques destinés aux usagers de drogue par voie intraveineuse et les programmes de prévention de la transmission de la mère à l'enfant. Il lance également un appel pour que le financement de la recherche sur le vaccin anti-VIH et les microbicides soit doublé d'ici 2007.

Pour lire le rapport complet :

www.kff.org/hiv/aids/hivghpwgpackage.cfm

EN SAVOIR PLUS

◆ Le point sur la recherche sur les microbicides

La recherche sur le vaccin anti-VIH doit faire face à de multiples obstacles scientifiques et reste étroitement liée aux traitements et à d'autres domaines de la recherche sur le sida. Elle s'apparente notamment beaucoup à la recherche sur les microbicides, qui tente de mettre au point un gel, une crème ou un suppositoire efficace susceptible d'être utilisé au niveau vaginal ou rectal pour empêcher la transmission sexuelle du VIH. La recherche actuelle de vaccins anti-VIH et de microbicides est motivée par le besoin urgent de disposer de nouvelles stratégies de prévention pour compléter les méthodes existantes, telles que les préservatifs masculins et féminins et les seringues propres. Les vaccins anti-VIH et les microbicides pourraient devenir de puissantes

stratégies de prévention pour les femmes, infectées par le VIH au cours de rapports sexuels en raison de leur impossibilité de négocier l'utilisation du préservatif avec leur partenaire. Il n'existe aujourd'hui aucun vaccin ni microbicide préventif efficace contre le VIH, mais de nombreux essais d'efficacité à grande échelle de produits candidats seront organisés dans les années à venir. Certains essais déjà planifiés (voir *RECHERCHE & ESSAIS*) se dérouleront dans les mêmes pays et peut-être au sein des mêmes populations que les essais de vaccins. Ceci accroît l'importance de la coordination entre ces deux domaines afin de partager les ressources telles que les laboratoires et les cliniques et de collaborer aux campagnes de proximité et d'éducation.

La mesure de l'efficacité des microbicides

Les essais d'efficacité à grande échelle des microbicides présentent des similarités avec ceux des vaccins anti-VIH (voir les éditions d'août 2003 et mai 2004 de VAX). Dans les deux cas, on teste le produit candidat sur une population dont on connaît le taux d'infection par le VIH ou « taux d'incidence ». Les volontaires sont répartis de façon aléatoire en différents groupes, dont un reçoit le produit candidat expérimental et un autre un gel placebo inactif. Dans certains essais, on attribue seulement des préservatifs à un troisième groupe choisi au hasard. Tous les groupes sont largement informés de l'importance d'utiliser des préservatifs et du fait qu'aucune des femmes recevant un gel n'est supposée être protégée contre l'infection à VIH. On suit les volontaires de l'essai, qui effectuent régulièrement des tests de dépistage tout au long de l'essai. À la fin, les chercheurs analysent les données pour voir si le taux d'incidence a baissé parmi les femmes qui ont employé un microbicide candidat. Jusqu'à la fin de l'étude, ni le personnel médical impliqué dans l'essai, ni les volontaires ne savent qui a reçu le microbicide candidat ou le placebo. Pour qu'un microbicide protège, il faut l'utiliser correctement (c'est-à-dire la bonne dose au bon moment) et en permanence. L'une des principales difficultés des essais d'efficacité des microbicides consiste à évaluer la fréquence et la régularité de leur emploi. Cette appréciation est importante, parce que des microbicides mêmes très efficaces n'apporteront aucune protection si on ne s'en sert pas correctement. Si la plupart des



volontaires d'un essai n'utilisent pas les produits candidats régulièrement et de façon appropriée, il se peut que des microbicides offrant une certaine protection semblent inefficaces à la fin de l'étude. Les promoteurs des essais recourent à diverses stratégies pour s'assurer d'une utilisation régulière des microbicides et être en mesure de l'évaluer. Ils conduisent parfois de brèves études pilotes au cours desquelles les femmes sont conseillées et bien informées sur l'usage adéquat des microbicides candidats. Ces études pilotes servent à identifier les femmes les plus susceptibles d'utiliser le gel en permanence au cours de l'essai et à développer des stratégies d'éducation et d'information pour accroître la régularité de son emploi. Les chercheurs effectuent aussi des entretiens ou demandent aux volontaires de tenir un journal ou de remplir des questionnaires pour rassembler des informations sur l'utilisation du microbicide au cours de l'essai. La nécessité de collecter des données relatives à l'emploi du produit a donc une incidence certaine sur la durée de l'essai, car il est possible que les volontaires l'utilisent moins régulièrement au bout d'un certain temps. La plupart des essais de microbicides sont donc relativement brefs et se bornent souvent à suivre les femmes pendant une seule année. Au contraire, les essais de vaccin anti-VIH requièrent un engagement de deux ou trois ans de la part des volontaires. Ils impliquent un suivi de plusieurs années de ceux qui deviennent séropositifs en raison de leur comportement sexuel à risque, afin de mieux connaître les effets du vaccin sur l'évolution de la maladie. Comme les microbicides n'agissent pas sur le système immunitaire, on ne s'attend pas à ce qu'ils influent sur l'évolution de l'infection à VIH. C'est pourquoi on ne procède pas à un suivi à long terme des volontaires devenus séropositifs. Les responsables des essais de vaccins et de microbicides s'efforcent de donner accès aux traitements antirétroviraux à tous les volontaires infectés par le VIH.

La logique des prochains essais

Quatre des six microbicides candidats des prochains essais d'efficacité appartiennent à la même classe de composés et plusieurs essais concernent des produits candidats ressemblants ou identiques. De prime abord, cette similarité peut paraître étrange. En effet, compte tenu du coût et de la complexité d'un essai à grande échelle, on peut se demander pourquoi on conduit deux études sur le même produit candidat. Les normes réglementant la mise au point des microbicides récemment publiées par la Food and Drug Administration

américaine (FDA) donnent en partie la réponse à cette question. Ces directives décrivent les informations requises par la FDA dans les demandes d'agrément et d'homologation des candidats ayant prouvé leur efficacité dans un essai à grande échelle. Celles-ci nécessitent parfois plus d'un essai. De surcroît, certaines études utilisent des formulations légèrement différentes du même microbicide candidat. La FDA ne réglemente néanmoins que les médicaments appelés à être commercialisés aux États-Unis. D'autres organismes de réglementation s'occupent de l'agrément des microbicides destinés aux autres pays, et notamment aux pays pauvres qui disposent d'un arsenal réglementaire limité. L'Organisation mondiale de la santé et l'Agence européenne pour l'évaluation des médicaments ont récemment annoncé un projet de collaboration pour l'examen réglementaire des nouvelles technologies médicales (incluant les microbicides et les vaccins) à la demande des pays en développement.

Des méthodes inédites pour la nouvelle génération de produits candidats

Alors que des essais de microbicides à grande échelle se préparent, on envisage conjointement des méthodes inédites de blocage de la transmission sexuelle du VIH (voir *Question de fond*). De récentes découvertes scientifiques ont permis aux chercheurs de déterminer le type de cellules que le VIH infecte au cours de la transmission sexuelle de l'homme à la femme. Cette connaissance va orienter la conception de nouveaux candidats susceptibles de bloquer l'interaction du virus et des cellules concernées. Certains de ces candidats sont appelés « inhibiteurs de co-récepteur » et empêchent le VIH de s'attacher aux molécules, ou « récepteurs », qui couvrent la surface des cellules, si bien que le virus ne peut pas pénétrer les cellules et les infecter. L'utilisation de médicaments antirétroviraux en gel est une autre méthode préventive. Ces produits ressemblent beaucoup à ceux qu'on utilise pour maîtriser le VIH chez les personnes déjà atteintes du virus. On prévoit aussi de tester des combinaisons de molécules capables de différents modes de blocage de l'activité virale. De nombreux chercheurs dans le domaine des microbicides pensent que c'est avec une combinaison qu'on atteindra le plus haut degré de protection. À l'avenir, on pourrait utiliser un microbicide préventif efficace en association avec un vaccin anti-VIH. Dans les deux cas, les premiers produits efficaces ne sont guère susceptibles d'apporter une protection complète contre le VIH lorsqu'ils seront employés isolément.

Néanmoins, utilisés de concert, ils pourraient réduire considérablement la vulnérabilité à l'infection dans les situations où il est impossible de recourir au préservatif.

vax

JUIN 2004

3

RÉDACTEUR EN CHEF

Dr Simon Noble

RÉDACTRICE PRINCIPALE

Emily Bass

RESPONSABLE PRODUCTION

Michael Hariton

RÉDACTEUR EN CHEF WEB

Dr Roberto Fernandez-Larsson

RÉDACTEUR DE L'ÉDITION FRANÇAISE

Emmanuel Trénado/Aides

TRADUCTION

Eurotexte

Tous les articles ont été rédigés par Emily Bass.

VAX est un projet dirigé par Emily Bass.



VAX est un bulletin mensuel résumé qui présente des versions synthétiques et moins techniques d'articles du « IAVI Report », la lettre d'information sur la recherche de vaccins anti-VIH, publiée par l'Initiative internationale de vaccins contre le sida (International AIDS Vaccine Initiative – IAVI). VAX est actuellement disponible en anglais, en français, en allemand, en espagnol et en portugais au format PDF (www.iavi.org/iavireport) ou sous la forme d'un bulletin électronique. Si vous souhaitez recevoir VAX par e-mail, envoyez-nous votre demande en spécifiant la langue choisie à l'adresse suivante : VAX@iavi.org.

IAVI est une organisation mondiale qui a pour mission d'accélérer le développement et la distribution de vaccins préventifs anti-VIH, dans l'espoir de mettre fin à l'épidémie de sida. Les interventions de IAVI visent quatre objectifs principaux : mobiliser les soutiens par la promotion de la cause du sida et les campagnes d'éducation, accélérer le progrès scientifique, inciter l'industrie pharmaceutique à participer au développement d'un vaccin anti-VIH et garantir un accès universel au vaccin.

Copyright © 2004

À l'échelle mondiale, 80 % des 40 millions de personnes aujourd'hui infectées par le VIH ont contracté le virus lors de relations sexuelles avec un partenaire séropositif. La vaste majorité de ces infections résulte d'un rapport vaginal ou anal sans préservatif (bien qu'on rapporte de très rares cas de transmission du VIH par voie buccale). Il faut garder en mémoire que tous les contacts intimes ne véhiculent pas le VIH et que le virus ne se transmet pas en s'embrassant, en se prenant dans les bras ou en se tenant par la main. S'ils sont utilisés de manière adéquate et régulière, les préservatifs masculins et féminins constituent une protection extrêmement efficace contre la transmission du VIH. Plus de la moitié des 14 000 nouvelles infections quotidiennes concernent les femmes, qui ne peuvent souvent pas convaincre leur partenaire d'utiliser un préservatif. Le traitement des problèmes sociaux comme la pauvreté, les stéréotypes sexuels, le manque d'instruction et d'autonomie des femmes peuvent contribuer à prévenir l'infection par le VIH. Cependant, il est urgent d'instaurer des stratégies de prévention supplémentaires, comme les vaccins et les microbicides, utilisables aussi bien par les femmes que par les hommes pour accroître leur protection. Les préservatifs sont de simples barrières qui empêchent le contact des muqueuses avec les sécrétions vaginales et le sperme porteurs du VIH. Néanmoins, bloquer l'infection à l'aide d'un vaccin ou d'un microbicide est une tâche immensément plus complexe, qui requiert une étude biologique minutieuse de la transmission sexuelle.

Étude de la transmission sexuelle

Jusqu'à une date récente, on ne disposait que de rares informations sur les premières étapes biologiques de la transmission sexuelle. Cette méconnaissance était due à l'impossibilité d'identifier le moment exact de la transmission du VIH et à l'extrême difficulté d'étudier les tissus dans le tractus génital. Les chercheurs ont conçu des systèmes pour étudier les modalités de transmission du VIH au stade précoce. L'un d'eux, baptisé « modèle d'explant cervical », utilise des fragments de col de l'utérus (recueillis auprès de femmes en bonne santé qui subissent une hystérectomie) qu'on peut mettre en culture en laboratoire et conserver dans un état sain. Les chercheurs peuvent ainsi étudier les divers types de cellules trouvées dans le tractus génital. Ils étudient également la transmission sexuelle du VIS (virus de l'immunodéficience simienne, proche du VIH humain) sur des primates.

COMPRÉHENSION ACTUELLE

Les barrières physiques et les défenses immunitaires

Pour qu'une infection se produise au cours d'un rapport sexuel, le virus doit franchir une barrière physique. Cette barrière est la peau du pénis ou la membrane muqueuse du vagin et du col de l'utérus. Il existe aussi les défenses immunitaires des muqueuses (incluant les cellules immunitaires et les anticorps), qui se conjuguent aux barrières physiques pour protéger l'organisme des intrus ou « microbes pathogènes ». Ces défenses combinées assurent une certaine protection contre le VIH. Nous le savons, car le VIH n'in-

fecte pas 100 % des personnes exposées au virus au cours d'un seul rapport sexuel non protégé. En revanche, le risque de transmission varie grandement et dépend de plusieurs facteurs, comme le type de contact sexuel (c'est-à-dire anal ou vaginal), les infections sexuellement transmissibles autres que le VIH et la charge virale présente dans le sperme ou les sécrétions vaginales du partenaire infecté. Il faut néanmoins se souvenir que personne ne peut évaluer précisément la probabilité d'une infection à un moment donné et que tout rapport sexuel peut provoquer la transmission du VIH.

Les cellules cibles

La transmission sexuelle commence lorsque le VIH infecte les cellules immunitaires dans le tractus génital ou le rectum. La plupart des recherches sur les premiers stades de la transmission sexuelle sont axées sur les défenses immunitaires des muqueuses, qui comprennent les cellules CD4, les cellules dendritiques et les macrophages. La surface de ces cellules est recouverte de molécules appelées « récepteurs », qui permettent aux cellules d'interagir entre elles et avec les microbes pathogènes. Le VIH utilise différents récepteurs pour pénétrer dans ces cellules, notamment les CD4 et CCR5 pour les cellules T, et DC-SIGN et le récepteur de mannose pour les cellules dendritiques. Les cellules du tractus génital peuvent contracter le VIH et le transporter jusqu'aux ganglions lymphatiques, qui sont les relais de l'activité immunitaire de l'organisme.

Dès que le VIH atteint les ganglions lymphatiques, il infecte rapidement les cellules CD4 et instaure une infection « systémique », c'est-à-dire que le virus se propage dans le sang et dans tout le corps.

Rôle des IST et des infections bactériennes

Selon les études, les personnes atteintes d'une infection sexuellement transmissible (IST) autre que le VIH (herpès, chlamydia, gonorrhée, syphilis et autres) courent un risque supérieur d'être infectées par le VIH. De même, le sperme ou les sécrétions vaginales des personnes déjà séropositives et atteintes d'autres IST et/ou d'une vaginose bactérienne contiennent souvent une charge virale plus élevée de VIH et sont plus contagieuses pour leurs partenaires sexuels. Il y a plusieurs raisons qui expliquent pourquoi ces infections augmentent le risque de transmettre ou de contracter le VIH. Certaines IST comme l'herpès simple de type 2 peuvent engendrer des ulcères génitaux qui facilitent le passage du virus à travers les barrières physiques et l'atteinte des cellules cibles. Ces infections suscitent aussi un regain d'activité immunitaire dans le tractus génital, ce qui peut accroître le risque d'infection par le VIH. Par exemple, certaines IST activent un plus grand nombre de cellules CD4, qui sont les cibles principales du VIH. Le diagnostic et le traitement des IST et des infections bactériennes chez les hommes et les femmes, qu'ils soient infectés ou non par le VIH, font partie de la prévention du sida.

QUESTION DE FOND

COMPRENDRE la transmission sexuelle du VIH