

vax

The Bulletin on AIDS Vaccine Research

[EN SAVOIR PLUS]

Prophylaxie préexposition

Si la prophylaxie préexposition est efficace, elle présentera de nombreux atouts et problèmes à résoudre *Par Regina McEnergy*

IL Y A PLUS DE DIX ANS, les traitements contre le VIH comme la thérapie antirétrovirale hautement active et l'association de plusieurs antirétroviraux ont commencé à sauver les porteurs du virus alors promis à la mort. Ce n'est toutefois qu'un des rôles stratégiques joué par les monothérapies ou multithérapies antirétrovirales dans la lutte contre le VIH.

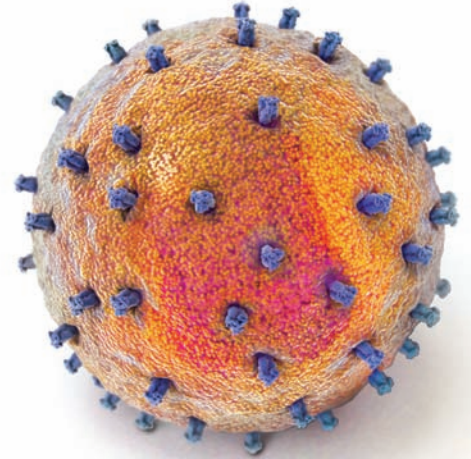
L'administration en temps utile d'un traitement antirétroviral de routine aux femmes enceintes séropositives et à leurs enfants empêche très efficacement les nouveau-nés de contracter le VIH. On suppose également que les antirétroviraux peuvent bloquer l'infection chez les adultes s'ils sont pris très rapidement après une exposition connue au VIH. C'est ce qu'on appelle la « prophylaxie postexposition ».

Il n'est donc pas surprenant que les chercheurs essaient d'établir si l'administration d'antirétroviraux avant l'exposition au VIH ou « prophylaxie préexposition » est susceptible de devenir un mode de prévention efficace. Un corpus croissant de données précliniques montre que l'administration de certains antirétroviraux peut effectivement bloquer l'infection chez l'animal. Ce constat a suscité un grand intérêt à l'égard des potentialités de la prophylaxie préexposition et plusieurs essais cliniques destinés à tester l'efficacité de cette stratégie sur l'homme sont déjà en cours ou en préparation.

Si ces essais donnent des résultats prometteurs, la prophylaxie préexposition s'ajoutera peut-être aux dispositifs existants de prévention contre le VIH qui, en dépit d'années de recherche, se bornent toujours en grande partie à l'usage des préservatifs, à l'abstinence sexuel-

le et à l'échange de seringues. Les chercheurs ont découvert que la circoncision, tout dernier moyen utilisé contre le VIH, réduisait la contamination de près de 65 % chez les hétérosexuels. Toutefois, en raison de problèmes logistiques, culturels et religieux, seul un petit nombre de pays a jusqu'à présent préconisé officiellement la pratique de cette intervention chirurgicale dans le cadre de la prévention du VIH.

En vue d'éviter à la prophylaxie préexposition de connaître le même sort si elle se révèle efficace, les organisations militantes commencent déjà à envisager l'immense défi logistique et médical qu'il faudra relever pour réussir à la mettre en œuvre. Les gouvernements et les organismes de santé publique comme l'Organisation mondiale de la santé (OMS), qui formulent généralement des recommandations adoptées par les pays en développement, devront affronter d'innombrables problèmes et notamment celui du choix des destinataires de la prophylaxie préexposition ainsi que des meilleurs dispositifs de distribution des antirétroviraux aux personnes en bonne santé mais à haut risque de contamination. Il faudra mettre en place des dispositifs capables d'effectuer en permanence des dépistages du VIH chez les personnes sous traitement préventif et exercer une surveillance à long terme des effets secondaires des médicaments. Des campagnes d'éducation de masse seront nécessaires pour expliquer la prophylaxie préexposition et parer à tout changement de comportement consécutif à son utilisation. Tout cet arsenal risque d'augmenter considérablement les coûts déjà prodigieux de la prévention, des médicaments et du traitement du VIH/SIDA.



Néanmoins, si la prophylaxie préexposition est efficace, elle apportera aussi des possibilités sans précédent. Malgré les progrès accomplis dans le traitement du VIH/SIDA, 2,7 millions de nouvelles infections ont été enregistrées l'année dernière seulement.

Attente de données sur l'homme

La première preuve préclinique de l'éventuelle efficacité de la prophylaxie préexposition a été fournie par une étude sur les primates non humains en 1995. Les données collectées lors d'études suivantes sur ces animaux ont montré que l'administration d'antirétroviraux avant l'exposition au virus de l'immunodéficience simienne (VIS), équivalent du VIH chez le singe, pouvait empêcher l'infection. La réussite du traitement semble cependant varier en fonction du modèle animal et des antirétroviraux retenus.

Sept essais cliniques de prophylaxie préexposition en préparation ou en cours vont évaluer l'efficacité du ténofovir seul (ou Viread) ou l'as-

ÉGALEMENT DANS CE NUMÉRO :

NOUVELLES DU MONDE

- ▶ IAVI ouvre un laboratoire dédié au vaccin anti-VIH à New York

QUESTION DE FOND

- ▶ Comprendre les méthodes d'induction des anticorps neutralisants

RÉDACTEUR-EN-CHEF

Kristen Jill Kresge

RÉDACTEUR SCIENTIFIQUE EN CHEF

Dr Andreas von Bubhoff

RÉDACTEUR SCIENTIFIQUE

Regina McEnerly

DIRECTEUR DE PRODUCTION

Nicole Sender

RÉDACTEUR-EN-CHEF DÉLÉGUÉ

Dr Simon Noble

TRADUCTION

Excelera

ABONNEMENT GRATUIT:

Si vous souhaitez recevoir VAX par e-mail ou modifier votre abonnement, cliquez sur le lien approprié dans l'encadré jaune situé en haut à gauche de la page d'accueil, à l'adresse www.iavireport.org. Si vous souhaitez recevoir plusieurs exemplaires imprimés de VAX afin de pouvoir les distribuer et/ou les utiliser dans le cadre de vos programmes, vous pouvez le faire par le biais de ces mêmes liens.

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 pour un vaccin contre le 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.iavireport.org) ou sous forme de bulletin électronique. Fondée en 1996, IAVI est une organisation non gouvernementale présente dans 24 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 © 2008

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



sociation de ténofovir et d'emtricitabine (ou Emtriva) dénommée Truvada et recruteront à cet effet plus de 18 000 volontaires. Ces essais comprennent des homosexuels et usagers de drogues injectables d'Asie et des États-Unis ainsi que des hétérosexuels d'Afrique. Les premières données issues d'une étude de tolérance sur 400 homosexuels américains séronégatifs seront publiées l'année prochaine et les résultats du premier essai d'efficacité sur 2 400 usagers de drogues injectables thaïlandais suivra peu après.

Comme les organisations militantes, les chercheurs plus étroitement impliqués dans l'étude de la prophylaxie préexposition considèrent qu'il est fructueux d'entamer des discussions sur la mise en œuvre du dispositif pendant la durée des essais cliniques de façon à ce que les gouvernements et les organismes de santé publique telles que l'OMS soient prêts à agir dès que possible. Certains suggèrent néanmoins de débattre de ces stratégies pas encore éprouvées

avec prudence jusqu'à la collecte de plus amples données cliniques.

« Les pays les plus rudement touchés par l'épidémie ont une multitude d'autres stratégies en cours », dit Lynn Paxton, coordinateur des études de prophylaxie préexposition auprès des US Centers for Disease Control and Prevention (CDC). « Ils n'ont pas beaucoup d'argent. Il est donc difficile d'exiger d'eux une préparation intensive à une stratégie qui n'a pas fait la preuve de son efficacité ».

L'AIDS Vaccine Advocacy Coalition (AVAC) est jusqu'à présent le promoteur des débats sur la prophylaxie préexposition même si sa mission principale était originellement axée sur le vaccin anti-VIH. Selon Mitchell Warren, directeur exécutif de l'AVAC, le groupe a diversifié son message pour deux raisons. « En premier lieu, un vaccin efficace est encore très loin de voir le jour », explique-t-il. « En revanche, nous commencerons à obtenir des réponses sur la prophylaxie préexposition d'ici deux ans et nous n'avons quasiment pas débattu des actions à entreprendre si elle fonctionne ». De l'avis de Mitchell Warren, des plans d'action adéquatement financés et capables d'identifier correctement les personnes séronégatives à haut risque les plus susceptibles de bénéficier de cette prophylaxie doivent être élaborés précocement plutôt qu'à l'issue des résultats.

Défis à relever

L'accès au traitement, l'adhésion et l'éducation sont les principales préoccupations suscitées par la mise en place de la prophylaxie préexposition. L'identification des personnes appelées à recevoir un traitement préventif sera problématique. Les dispositifs de prophylaxie préexposition cibleront probablement, du moins au début, des membres à haut risque de communautés où le taux de séropositivité au VIH est le plus élevé, mais la plupart des parties prenantes estiment que cette sélection est encore prématurée. « Si une étude démontre que cette prophylaxie est extrêmement efficace, des recommandations sur son usage optimal et sur l'identité des populations destinataires suivront », précise James Rooney, vice président des affaires médicales de Gilead, laboratoire pharmaceutique concepteur du ténofovir et du Truvada. « Il faudra conjointement débattre de l'adéquation de l'infrastructure existante à la prescription d'une prophylaxie préexposition ou du mode de délivrance de ces médicaments », dit Rooney.

L'autre obstacle sera l'adhésion au traitement prescrit. Tous les essais en cours testent

l'efficacité d'une seule dose journalière de ténofovir ou de Truvada. Tandis que les porteurs du VIH ont des raisons médicales précises d'adhérer au traitement car son inobservance pourrait accélérer la déclaration du SIDA, motiver des personnes séronégatives à haut risque de prendre une dose quotidienne d'antirétroviraux s'avérera aussi difficile que de convaincre les hommes et les femmes d'utiliser un préservatif lors de chaque rapport sexuel ou aux toxicomanes d'employer des aiguilles propres à chaque injection de drogue. Inciter les gens à adopter un comportement rationnel présente donc de nombreuses difficultés et, selon certaines organisations militantes, l'observance du traitement est sans doute l'obstacle majeur à l'efficacité de la prophylaxie préexposition.

Pour éviter les problèmes d'observance quotidienne, certains chercheurs envisagent de tester la prise intermittente d'antirétroviraux, c'est-à-dire avant ou après une activité à haut risque. « Il faut comprendre si la prise intermittente d'un traitement est viable et efficace », ajoute Timothy Mastro, directeur de recherche de Family Health International. « La prise intermittente de médicaments aux alentours du moment supposé de l'exposition est probablement plus facilement réalisable pour la majorité des populations concernées à travers le monde ». IAVI envisage d'utiliser ses capacités supplémentaires d'essai clinique pour évaluer la faisabilité de la prise intermittente d'une prophylaxie préexposition, ce qui lui permettra d'approfondir la compréhension de questions immunologiques éventuellement importantes pour la recherche du vaccin anti-VIH.

Les chercheurs et organisations militantes sont également préoccupés par une autre incertitude. En effet, au cas improbable où la prophylaxie préexposition ne serait pas efficace à 100 %, les personnes traitées aux antirétroviraux pourraient se croire protégées et, par conséquent, prendre des risques accrus dus à une réaction appelée « désinhibition comportementale » par les chercheurs. « Si le public a l'impression qu'il suffit de prendre un comprimé pour multiplier les rapports sexuels, la prophylaxie préexposition n'aura aucun effet », explique John Mellors, professeur de médecine à l'Université de Pittsburgh qui a effectué les études de modélisation informatique pour établir l'influence potentielle exercée par l'inhibition comportementale sur l'efficacité de la prophylaxie préexposition. Il sera donc nécessaire de mettre en place des programmes d'éducation pour contrebalancer cette désinhibition.

Nous commencerons à obtenir des réponses sur la prophylaxie préexposition d'ici deux ans et nous n'avons quasiment pas débattu des actions à entreprendre si elle fonctionne. – Mitchell Warren

Résistance, tolérance et coût

Les personnes qui deviendraient séropositives sans le savoir malgré la prise d'antirétroviraux ou en raison de leur efficacité partielle ou d'une mauvaise observance et continueraient néanmoins à prendre un traitement suscitent aussi de grandes inquiétudes. Ce phénomène pourrait favoriser le développement d'une résistance aux antirétroviraux et réduire les options de traitement personnel à long terme. C'est la raison pour laquelle le dépistage régulier du VIH chez les personnes soumises à une prophylaxie préexposition sera impératif. « Il ne faudra pas faire l'erreur de donner un traitement préventif aux personnes déjà porteuses du VIH », reprend John Mellors. Si la surveillance de milliers de volontaires est gérable dans le cadre d'un essai clinique de trois ans, elle sera beaucoup plus ardue au sein de la population générale.

En outre, pour identifier la résistance du VIH aux antirétroviraux, les programmes de

tront inclure le suivi des effets indésirables du traitement. D'après James Rooney, malgré la bonne tolérance aux antirétroviraux des personnes sous traitement montrée par les études, le ténofovir présente une toxicité rénale.

Il persiste encore des questions sur le prix de la mise en œuvre de la prophylaxie préexposition. Gilead Sciences vend aux pays en développement le traitement contre le VIH/SIDA à base de ténofovir à 17 US\$ par mois et à base de Truvada 26 US\$. Aux dires de James Rooney, ce laboratoire prévoit une même fourchette de prix pour la prophylaxie préexposition.

Si la prophylaxie préexposition est sûre et efficace, elle influencera aussi probablement le concept des futurs essais de vaccins anti-VIH. Si plusieurs essais cliniques randomisés prouvent l'efficacité de la prophylaxie préexposition et que les gouvernements déploient des stratégies de santé publique dans ce sens, on demandera aux organisations responsables des essais

de vaccins anti-VIH de fournir une prophylaxie préexposition ou d'adresser les volontaires à des centres médicaux où elle sera mise à leur disposition. Il faudra recruter un nombre accru de volontaires dans un essai pour déterminer les bénéfices d'un vaccin par rapport à la protection offerte par la prophylaxie préexposition et par la circoncision. La conduite des essais risque par conséquent d'être beaucoup plus complexe et coûteuse. —Regina McEneaney ■

Approfondir le sujet –

Pour de plus amples informations sur la prophylaxie préexposition, consultez le rapport *Anticipating the Results of PrEP Trial* (« Anticiper les résultats de l'essai de prophylaxie préexposition ») à l'adresse www.avac.org.

NOUVELLES DU MONDE par Kristen Jill Kresge

IAVI ouvre un laboratoire dédié au vaccin anti-VIH à New York

LE 12 NOVEMBRE, IAVI A FÊTÉ l'ouverture de son laboratoire de conception et de développement du vaccin anti-VIH qui est la première unité de recherche au monde entièrement consacrée au vaccin anti-VIH. Le nouveau labo est installé dans un immeuble historique de New York dénommé Brooklyn Army Terminal (BAT) où la ville et l'État de New York ainsi que des entreprises privées mettent actuellement en place un centre de pointe consacré aux sciences de la vie. Dans son allocution d'ouverture, le maire de New York Michael Bloomberg a souligné qu'investir dans les sciences de la vie était une manière de diversifier l'économie de la ville en ces temps de crise. IAVI, premier groupe de recherche à occuper le centre, a reçu 12 millions de dollars de l'Economic Development Corporation de la ville de New York pour rénover l'espace du laboratoire. « Cet immeuble a virtuellement la capacité de changer le monde », a dit Michaël Bloomberg. « La ville de New York est fière de s'associer à IAVI et de contribuer à l'accélération du développement du vaccin ».

Coopérant avec un vaste réseau de chercheurs affiliés à des groupes de recherche de IAVI et des partenaires des universités et du secteur pharmaceutique, les chercheurs du nouveau laboratoire de conception occupent une place privilégiée pour tester et développer de nouveaux vaccins-candidats. « Les chercheurs du vaccin anti-VIH vont devoir faire face à de nombreux défis scientifiques et le laboratoire de conception se concentrera sur ces problèmes pour les résoudre aussi vite que possible », a dit Seth Berkley, fondateur et président de IAVI.

Le principal défi consistera à découvrir comment inciter le système immunitaire à élaborer des défenses en produisant des protéines contre le VIH appelées anticorps. « Tous les vaccins en usage aujourd'hui induisent la production d'anticorps », a expliqué Dennis Burton, professeur d'immunologie et de biologie moléculaire au Scripps Research Institute et responsable du Centre

des anticorps neutralisants contre le VIH, lors de la cérémonie d'ouverture et d'un symposium scientifique tenu plus tôt dans l'après-midi. « Bien qu'il soit possible d'isoler des anticorps chez les porteurs du VIH, le problème est de savoir comment en induire la production. Nous devons inciter l'organisme à produire lui-même ces anticorps et c'est précisément le but de la vaccination. Malgré les difficultés accrues que pose le VIH en regard d'autres virus, nous comptons bien le vaincre finalement », dit Dennis Burton. —Regina McEneaney



Photo d'Olga Shmalidenko

▲ CÉRÉMONIE D'OUVERTURE DU LABORATOIRE DE CONCEPTION
Le maire de New York Michael Bloomberg a rappelé l'engagement de la municipalité à l'égard de la prévention du SIDA, de l'éducation et des traitements, mais a conclu qu'il « fallait aussi disposer d'un vaccin ».

Comprendre les méthodes d'induction des anticorps neutralisants

Quelles sont les nouvelles méthodes d'induction des anticorps neutralisants à large spectre adoptées par les chercheurs ?

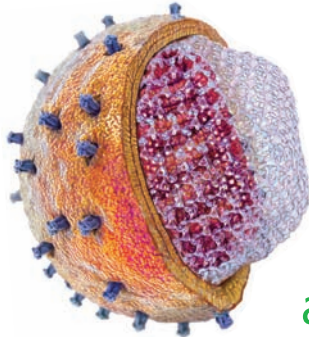
Par Regina McEneary

LORS DE L'INVASION DE L'ORGANISME PAR LES VIRUS ET BACTÉRIES, le système immunitaire entame une double lutte (voir VAX en anglais, numéro spécial de juillet 2008, *Understanding the Immune System and AIDS Vaccine Strategies*). Il active en premier lieu les réponses de l'immunité innée. Ces réponses sont toujours prêtes à intervenir et sont capables d'agir rapidement contre tous les agents pathogènes pour les éradiquer ou limiter l'infection. L'immunité adaptative, seconde ligne de défense de l'organisme, englobe les réponses immunitaires cellulaires et les anticorps.

Les anticorps sont des protéines en forme de Y qui s'accrochent d'emblée aux virus comme le VIH et les empêchent d'infecter leurs cellules cibles (voir VAX, février 2007, *Question de fond* « Comprendre les anticorps neutralisants »). Les anticorps effectivement capables de neutraliser différentes souches de VIH sont appelés « anticorps neutralisants à large spectre ». Les cellules immunitaires n'entrent en action qu'une fois infectées par le VIH (voir VAX, avril 2008, *Question de fond* « Comprendre les réponses immunitaires cellulaires »).

Malheureusement, en dépit de la capacité de certains vaccins-candidats à induire des réponses immunitaires cellulaires contre le VIH, aucun d'entre eux n'a jusqu'à présent réussi à induire des anticorps neutralisants. C'est l'un des obstacles scientifiques majeurs au développement d'un vaccin préventif contre le VIH (voir *Nouvelles du monde* de ce numéro).

L'identification des anticorps neutralisants



Les chercheurs étudient minutieusement les réponses immunitaires

Les chercheurs utilisent un virus désactivé comme vecteur des anticorps dans les cellules humaines

cellulaires des porteurs du VIH pour découvrir des anticorps neutralisants. Bien que la plupart des séropositifs développent des anticorps contre le VIH, rares sont ceux qui peuvent réellement neutraliser ou désactiver le virus. Les chercheurs n'ont jusqu'à aujourd'hui isolé que cinq anticorps neutralisants à large spectre. Or, même après en avoir étudié et défini les caractéristiques, les chercheurs ne savent toujours pas comment les induire par la vaccination. La solution de ce problème passe donc par la découverte d'un fragment non infectieux du VIH ou immunogène qui stimulera le système immunitaire de manière à ce qu'il produise l'un de ces anticorps neutralisants à large spectre. La tâche s'avère cependant difficile. La conception d'immunogènes aptes à induire des anticorps neutralisants à large spectre est l'un des grands axes de la recherche du vaccin anti-VIH.

Nouvelle approche

Dans l'intermède, les investigateurs adoptent des méthodes différentes. Selon les études, l'injection d'un grand nombre de l'un des anticorps neutralisants à large spectre déjà isolés aux primates non humains peut les protéger du virus SHIV issu d'un croisement entre le VIH et le VIS (virus de l'immunodéficience simienne). Si l'animal possède un nombre suffisant d'anticorps lors de son exposition au SHIV, il est à même de bloquer l'infection. Les chercheurs ont également remarqué que l'injection d'anticorps aux porteurs du VIH supprime momentanément la charge virale (quantité VIH par ml de sang) lors de l'interruption du traitement antirétroviral. D'après cette observation, si on réussissait à induire un nombre suffisant d'anticorps neutralisants à large spectre chez l'homme, il pourrait repousser l'infection.

Néanmoins, l'administration régulière d'anticorps neutralisants pour protéger les

hommes du VIH serait impraticable à long terme, tant au plan logistique qu'économique. Plutôt que d'injecter simplement des anticorps, certains chercheurs essaient au contraire d'administrer le gène susceptible d'inciter l'organisme à produire des anticorps neutralisants à large spectre. Au sein de la cellule, les gènes sont responsables de la supervision de la production des protéines et notamment des anticorps. Ainsi, en introduisant dans la cellule le gène susceptible d'induire des anticorps neutralisants à large spectre, les chercheurs espèrent que les cellules de l'organisme vont se mettre à l'œuvre pour produire des anticorps en continu.

Comme les autres stratégies vaccinales à base de virus non infectieux destinés à transmettre des fragments de VIH au système immunitaire, les chercheurs utilisent un virus désactivé comme vecteur des anticorps dans les cellules humaines (voir VAX, septembre 2004, *Question de fond* « Comprendre les vecteurs viraux »).

Cette stratégie a jusqu'à présent donné des résultats précliniques prometteurs. Dans les études sur les primates non humains, la vaccination a débouché sur la production d'anticorps neutralisants que les chercheurs ont isolés un an plus tard. Plus encourageant encore, les anticorps semblent bloquer efficacement l'infection à VIS chez certains singes vaccinés. Les chercheurs effectuent à présent d'autres études précliniques pour essayer de déterminer quelle quantité d'anticorps il faudrait produire pour induire des défenses et si les anticorps sont présents dans les muqueuses qui constituent la voie d'accès privilégiée du VIH lors des rapports sexuels.

Dès que les chercheurs auront résolu de manière adéquate tous les problèmes de tolérance suscités par cette approche, l'objectif suivant consistera à mener un essai clinique pour voir si cette stratégie est susceptible de stimuler la production d'anticorps neutralisants à large spectre chez l'homme. Si c'est le cas, cet essai ouvrira la voie à de nouvelles stratégies tant préventives que thérapeutiques dans la recherche du vaccin anti-VIH. ■