

Entente sur un Désaccord: Le Futur des Microbicides

by Kristen Kresge

Pendant plusieurs années, la recherche de microbicides à action locale, pour la prévention du VIH, a été éclipsée par le développement de médicaments contre le virus et contre les infections opportunistes associées. Les microbicides à action locale sont des crèmes ou des gels contenant des produits chimiquement actifs qui sont appliqués dans le vagin pour bloquer la transmission du VIH pendant les rapports hétérosexuels. Le processus d'approbation pour les substances chimiques qui préviennent le VIH n'a pas encore établi.

Aux Etats-Unis, les nouveaux médicaments doivent satisfaire les rigoureuses exigences de la FDA (agence fédérale de contrôle des médicaments et des aliments), avant de pouvoir atteindre les personnes qui en ont besoin. Les médicaments n'arrivent pas dans les armoires à remèdes de la nation, ou même les étagères de la pharmacie CVS locale, sans une inspection rigoureuse. Pour les médicaments du VIH, ce processus a été clairement défini et accéléré en raison de l'urgence de l'épidémie. Malgré tout, il existe encore plusieurs controverses entourant ce processus. Maintenant que 19 médicaments approuvés existent, les activistes argumentent en faveur, à la fois, de l'approbation accélérée et de l'approbation ralentie pour les nouveaux médicaments VIH.

Toutefois, le débat enflammé, autour de l'approbation des médicaments, semble être banal comparé à celui des microbicides dont aucun agent n'a encore été approuvé. Quatre candidats se rapprochent de, ou

1 Entente sur un Désaccord: Le Futur des Microbicides

Lors d'une récente rencontre organisée par la FDA, les complications associées aux microbicides ont été mis en exergue. Découvrez ce que les experts disent sur l'approbation des microbicides.

2 Le Nouveau Plan d'Action pour le Développement des Vaccins VIH

Le nouveau plan d'action ne lance pas un appel à, mais plutôt à la coopération. Chercheurs, décideurs et activistes ont un nouveau modèle pour le développement d'un vaccin VIH.

6 Des Données Déroulantes à l'ICAAC

Nouveaux médicaments, recyclage d'anciens médicaments et la ruée vers les formulations à prise quotidienne unique.

entrent dans l'étape finale de la recherche clinique, où ils sont testés sur des milliers d'individus pour leur efficacité (développement de phase III): la FDA est maintenant forcée de prendre des décisions sur les critères nécessaires pour leur approbation.

Cette décision peut ne pas venir aisément. A la fin du mois d'août, la FDA a porté le problème de l'approbation des microbicides par devant son panel indépendant de conseillers pour les médicaments antirétroviraux: c'est la première fois que l'agence a porté le problème dans le cadre d'un forum public. Après des heures de discussion, plusieurs questions sont restées pendantes, ce qui témoigne de l'existence d'importants points de désaccord. La rencontre explora les problèmes concernant le design, la dimension, le nombre et la durée des études requises ainsi que les populations à inclure dans de telles études, toujours sans arriver à un consensus.

Le Nouveau Plan d'Action pour le Développement de Vaccins VIH

by Kristen Kresge

Dans un texte mémorable publié cette année par le magazine *Science*, les savants et les décideurs ont proposé une nouvelle stratégie pour dynamiser la recherche d'un vaccin VIH. Portant l'emphase sur l'efficacité, les auteurs du document ont lancé un appel à tous les chercheurs du vaccin, les invitant à coordonner leurs efforts. Ce concept a été surnommé "Entreprise" à partir du titre de l'article "La nécessité d'une Entreprise Mondiale pour le Vaccin du VIH".

Cependant, d'après Larry Corey, du HVTN (réseau des essais du vaccin contre le VIH) et de l'Université de Washington, le partenariat proposé n'a pas encore reçu un nom. "Je ne voudrais pas utiliser l'expression 'Plan d'Action'. Elle ne semble pas marcher très bien", déclara-t-il. Toutefois, le but de l'effort est clair. La question est: "De quoi a-t-on besoin pour accélérer le processus de développement?", demanda Corey, un co-auteur de l'article.

Selon l'opinion de la totalité des vingt-quatre auteurs, quelques uns des étapes nécessaires sont: la stan-

dardisation de l'évaluation pré-clinique et clinique, l'introduction d'un système international d'essai clinique et le développement des ressources et facilités nécessaires à la fabrication du vaccin.

A la récente conférence présentant le développement des vaccins VIH, les chercheurs ont, peut être, reconnu que, plus que jamais auparavant, les complications et les dépenses liées à la fabrication d'un vaccin efficace. Au congrès "AIDS Vaccine 2003", portant sur les vaccins sur le sida, Dr Anthony Fauci, directeur de "National Institute of Allergy and Infectious Diseases" (NIAID), fit, en séance plénière, une présentation intitulée: "Le chemin rocailleux vers un vaccin contre le VIH", résumant rapidement les obstacles actuels au développement d'un vaccin.

Fauci insista sur la nécessité d'un recueil commun de standards pour les laboratoires expérimentaux pour évaluer les vaccins afin que les chercheurs puissent apprendre des résultats et comparer les données des différentes

Après que les données limitées des études poussées sur les microbicides aient été évaluées et les opinions exprimées, la responsabilité est revenue à la FDA d'articuler un modèle permettant la mise sur le marché d'un microbicide sans délais non nécessaires, sans le coût et sans les risques. "Je ne pense pas qu'un consensus ait été atteint. Je, pense toutefois, que des idées très intéressantes ont été présentées et débattues. Nous sommes prêts à travailler avec des commanditaires. C'est un secteur en évolution et nous devons être très flexible. Personne n'a encore balisé le chemin pour ce domaine", déclara Dr Debra Birnkrant, directrice de la Division des Produits Antirétroviraux de la FDA.

"C'est difficile, mais nous reconnaissons le besoin absolu pour ces produits", ajouta-t-elle. Malgré tout, le niveau de désaccord au sein du panel de conseillers de la FDA laisse supposer que le processus d'approbation n'est pas bien défini.

Besoin Urgent, Pourtant Développement Ralenti

En dépit d'un besoin universellement reconnu pour une méthode de prévention qui peut être contrôlée par les femmes sans consentement du partenaire, la route vers le développement d'un microbicide efficace a été longue et pénible. "Je suis vraiment désolé", déclara Birnkrant.

"J'ai travaillé dans ce domaine pendant plus de 10 ans et cela ne progresse pas très rapidement."

Un manque de financement, par les grandes compagnies pharmaceutiques qui mettent les médicaments VIH sur le marché, a entravé le développement des microbicides dès les premiers temps. Perçu comme une entreprise non profitable, la plupart des compagnies ont ignoré la recherche sur les microbicides, la laissant aux bons soins du gouvernement, des organisations privées subventionnées et des petites compagnies biotechnologiques.

Toutefois, dans ces secteurs, il existe un solide engagement en faveur des microbicides. Au début de cette année, la "Bill and Melinda Gates Foundation" fit un don de \$60 millions pour accélérer la découverte d'un microbicide efficace. Cette fondation reconnaissait ainsi que, dans plusieurs régions du monde, les femmes à haut risque de contracter le VIH — comme par exemple les travailleurs sexuels — sont incapables de s'entendre avec leurs partenaires sur l'utilisation consistante de capotes. Pour cette raison, les microbicides qui bloquent la transmission du virus, sans avoir d'effet contraceptif, sont très attrayants.

En plus des travailleurs sexuels, des femmes mariées et vivant en monogamie composent une population croissante de femmes infectées par le VIH, selon Lori Heise, directrice de la Campagne Mondiale pour les Microbicides, un groupe de promotion des microbicides.

études. “Assurons-nous que ces essais sont compatibles les uns avec les autres. On va apprendre des essais cliniques empiriques. On peut tout aussi bien apprendre des choses qui aideront les essais cliniques futurs”, déclara Fauci, un autre co-auteur de l'article. Un essai peut démontrer qu'un vaccin est inefficace sans pour autant être un échec, et “il y a une très grande différence à ce niveau”, ajouta-t-il.

Fauci lança également un appel pour l'augmentation du support financier. Il invita les organisations non gouvernementales, particulièrement la “*Bill and Melinda Gates Foundation*”, à s'engager dans “l'Entreprise”. Bien que les représentants de l'industrie aient participé aux discussions ayant abouti à “l'Entreprise”, aucun ne s'est engagé à remplir un rôle précis dans son exécution. Et Fauci insiste que leur participation est cruciale.

J'invite les autres partenaires qui veulent s'associer à “l'Entreprise” à se dépasser et à apporter des ressources additionnelles. L'industrie est un partenaire essentiel pour le développement d'un vaccin “, ajouta-t-il. Afin d'encourager l'industrie à participer”, Fauci fit mention de deux points forts du concept “Entreprise”:

réseaux d'essais cliniques et capacité de fabrication. Il suggéra qu'en montant un réseau international de sites d'essais cliniques disponibles pour l'industrie, ce qui soulage les compagnies de la responsabilité de développer les sites d'essais, cela les encouragerait à rendre leurs recherches et les résultats obtenus, plus transparents.

De plus, en initiant le développement d'une capacité mondiale de fabrication qui sera utilisée lorsqu'un vaccin efficace aura été trouvé, l'Entreprise pourrait enlever une partie de la pression financière de chaque corporation. Fauci espère qu'en donnant accès aux sites d'essais et à l'industrie, les compagnies pourraient être plus disposées à partager leurs données avec d'autres chercheurs du vaccin. Toutefois, l'industrie pharmaceutique semble peu convaincue jusqu'à présent.

“C'est un très bon concept, mais c'est juste cela pour le moment. Jusqu'à ce que la structure évolue, il est difficile de le visualiser”, déclara Emilio Emini, premier vice président pour la recherche du vaccin chez Merck. Cependant, pour le moment, il pense que “a priori, il n'y a aucun inconvénient à la participation de l'industrie à ce projet”.

Les études ont démontrées que le taux d'utilisation du condom avec des partenaires occasionnels est plus élevé que pour les partenaires réguliers, déclara Heise, probablement parce que les femmes mariées essaient d'être enceinte et, par conséquent, choisissent de ne pas utiliser de condom. Pour cette raison, les microbicides qui bloquent la transmission du virus sans avoir d'effet contraceptif sont particulièrement attrayants.

Egalement, si elles demandent à leurs partenaires masculins d'utiliser des condoms, plusieurs femmes vivant en monogamie se mettent à risque, non seulement pour le VIH mais aussi pour la violence physique. Cette demande peut être incorrectement perçue comme l'admission d'un comportement immoral par la femme, ce qui est très stigmatisé dans la plupart des cultures. Sans la capacité d'utiliser un condom, souvent les femmes contractent le VIH de leurs partenaires masculins qui ne connaissent pas ou ne dévoilent pas leur condition VIH. Aux Etats-Unis d'Amérique, chaque année, seulement 20.000 nouvelles infections VIH sont attribuées aux rapports hétérosexuels. Dans les pays en développement, chaque jour, il y a 16.000 nouvelles infections par transmission hétérosexuelle.

La majorité de ces nouvelles infections surviennent chez la femme jeune. Seulement dans une clinique de Hlabisa, Afrique du Sud, il y avait un taux de 51% pour

l'infection au VIH chez les femmes entre 20 et 24 ans en 2001. Avant ce bon, un taux de 7% dans le même groupe d'âge en 1992.

Vu cette expansion soutenue de l'épidémie dans des groupes variés de femmes, la FDA est en train de faire face à des pressions pour mettre en place les structures nécessaires à l'arrivée d'un microbicide sur le marché. “Nous devons savoir qu'un microbicide réduit le risque du VIH quand il est utilisé. La FDA fait preuve d'initiative en organisant cette réunion du comité. Ils ont maintenant la possibilité de se pencher sur ces problèmes avant d'avoir à faire face aux données”, déclara Rosalie Dominik, directrice de la section de biostatistiques pour Family Health International, un des principaux promoteurs de la recherche sur les microbicides. Le premier obstacle, auquel ils font face, est aussi simple ou aussi compliqué que la branche de contrôle des essais de phase III.

Les Problèmes du Contrôle

Aujourd'hui, la recherche sur les microbicides est grandement influencée par les essais antérieurs avec le nonoxynol 9 (N-9), un composant des spermicides ayant été évalué lors d'essais de phase III comme un microbicide vaginal. Dans une étude de phase III avec le COL-1492 (une présentation du N-9 sous forme de gel), les chercheurs ont trouvé que le N-9 n'offrait aucune pro-

tection contre l'infection au VIH chez les travailleurs sexuels du sexe féminin. En fait, il y a eu une plus faible incidence du VIH dans la branche placebo (femmes recevant l'humidificateur vaginal Replens au lieu du N-9), que dans la branche N-9.

Ce résultat démontra que le N-9 pourrait même être dangereux. Lors de l'étude, les chercheurs ont découvert que la probabilité d'être infectée au VIH était deux fois plus élevée quand les femmes développaient une lésion vaginale, ce qui survenait plus souvent avec l'utilisation du N-9. Toutefois, lors d'études antérieures sur leur sécurité, la fréquence de la présence de lésions vaginales était la même pour le N-9 et pour Replens ; les chercheurs ne pouvaient pas écarter la possibilité que le dérangement de la paroi épithéliale était, elle-même, un effet secondaire d'une infection sexuellement transmissible. Enfin, l'étude arriva à la conclusion que le N-9 était non seulement inefficace dans la prévention de l'infection VIH, mais qu'il était actuellement dangereux. Ceci a conduit à un changement important des stratégies de prévention qui auparavant faisait la promotion de l'utilisation des condoms imprégnés du spermicide N-9.

Le problème avec l'utilisation d'un placebo comme Replens, est que son effet sur la transmission du VIH — protecteur, dangereux ou neutre — est inconnu. Idéalement, un placebo vraiment inerte ou inactif ne devrait avoir aucun effet sur la transmission du VIH. Vu que le microbicide est fait de composés chimiques actifs et d'agents transporteurs (ingrédients permettant de présenter le microbicide sous forme de crème ou de gel), un placebo de choix serait, de toute évidence, seulement les agents transporteurs. A ce moment, le placebo serait équivalent au microbicide expérimental, sécuritaire, mais dépourvu d'activité contre le virus.

Toutefois, pour diverses raisons dont la consistance et l'odeur du gel ou de la crème, les producteurs précisent qu'ils ne peuvent pas faire un placebo qui ne contiendrait que l'agent transporteur mais dont l'apparence serait identique au microbicide actuellement à l'étude. Si l'apparence, l'odeur et le goût du placebo sont différents de ceux du microbicide actif, alors les participants aux essais cliniques sauraient qu'ils sont en train de recevoir quelque chose de différent.

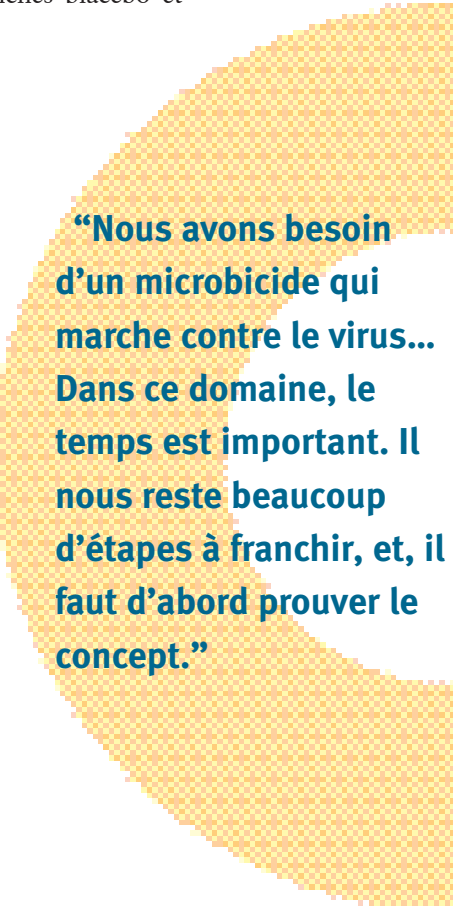
De telles complications ont poussé les chercheurs et les autorités de la régulation à penser à ajouter un deuxième bras de contrôle aux études futures sur les microbicides. Ce bras comporterait ceux qui ne recevraient aucun traitement ou qui utiliseraient un condom. Les femmes de ce bras ne recevraient ni microbicide, ni placebo. Tous les participants à l'étude recevraient des conseils sur la pratique sécuritaire du sexe et sur l'utilisation des condoms; cependant, pour les femmes du bras

non traité, ce serait l'unique intervention. Ajouter un bras non traité permettrait aux chercheurs de comparer aussi bien le placebo que le microbicide expérimental à la meilleure méthode de prévention actuellement disponible: le condom utilisé tout seul. En théorie, le bras non traité réduirait le potentiel de surestimer ou de sous-estimer l'efficacité d'un microbicide comparé seulement à un placebo.

Toutefois, l'addition d'un troisième bras à l'étude introduit une pléiade d'autres complexités. La première difficulté qui vient à l'évidence est l'introduction d'un troisième groupe non aveugle; les participants à ce groupe savent qu'ils ne reçoivent pas de microbicides. Ceux placés dans les branches placebo et microbicide ne sauront pas ce qu'ils reçoivent ; mais il sera difficile de convaincre ceux assignés au groupe placebo de continuer à participer à un essai qui ne leur offre pas un agent expérimental. Maintenir les participants dans ce dernier groupe sera un défi. La seule étude antérieure sur les microbicides qui avait inclus un bras offrant seulement le condom, a été menée au Cameroun par 'Family Health International'. Cet essai à trois branches enrôla 1200 femmes. Vingt de ces femmes n'avaient plus de suivi pendant les six mois qu'a duré l'étude et 13 de ces dernières étaient dans le bras non traité.

De plus, les femmes reçoivent le microbicide ou un placebo en partageant leur gel avec celles du groupe non traité, apportant davantage de confusion aux résultats de l'étude. En général, le succès des études sur la prévention dépend largement du comportement des bénévoles. Mis à part le partage du gel avec ceux du bras non traité, les résultats peuvent être facilement influencés par d'autres choix faits par les bénévoles. Des différences relativement faibles du taux d'utilisation de condom dans les divers bras de l'essai pourraient également affecter les résultats de manière drastique.

Dans un scénario, le groupe du microbicide pourrait utiliser un condom moins souvent à cause d'un sentiment



“Nous avons besoin d’un microbicide qui marche contre le virus... Dans ce domaine, le temps est important. Il nous reste beaucoup d’étapes à franchir, et, il faut d’abord prouver le concept.”

de sécurité potentiellement faux alors que le groupe non traité serait plus régulier dans l'utilisation des condoms. Dans ce cas, même quand il protégerait contre l'infection, le microbicide ne paraîtrait pas efficace en comparaison au groupe du condom et pourrait forcer les chercheurs à abandonner le microbicide. Par contre, si les condoms sont utilisés plus fréquemment dans le groupe du microbicide, ce dernier paraîtrait plus efficace qu'il ne l'est en réalité, faisant que les chercheurs encouragent l'utilisation d'un produit inefficace.

Comme démontré à la rencontre, ces difficultés dans la conception de l'essai ne sont pas faciles à résoudre et, par conséquent, la mise en place d'un bras avec seulement l'utilisation du condom a fait l'objet d'une discussion survoltée et longue. Ceux qui étaient pour et ceux qui étaient contre ont avidement discuté la décision de le rendre obligatoire. Dr Thomas Fleming, un biostatisticien de l'Université de Washington et principal investigateur pour le centre de gestion des statistiques et des données du HPTN (*HIV Prevention Trials Network* = réseau des essais pour la prévention du VIH), a été le plus bruyant supporteur du bras offrant seulement l'utilisation du condom, disant qu'il représente une analyse "réelle" de comment un microbicide fonctionnera.

D'autres clament que ceci n'est même pas la question à laquelle nous essayons de répondre; de préférence, l'objectif est juste de voir si l'application locale d'un gel peut bloquer la transmission du VIH. "Nous avons besoin d'un microbicide qui marche contre le virus", déclara Dr Zena Stein, Professeur de Santé Publique à l'Université Columbia et co-directeur du centre VIH pour l'étude clinique et du comportement. "Ajouter un bras supplémentaire, c'est poser un autre type de question. C'est se demander: si on ajoute un microbicide au monde réel, est-ce que cela réduirait l'infection VIH ? On ne peut pas faire deux choses à la fois. La rencontre a suggéré que la preuve de l'efficacité doit être d'abord obtenu", ajouta-t-elle. "Dans ce domaine, le temps est important. Il nous reste beaucoup d'étapes à franchir, et, il faut d'abord prouver le concept. Nous devons le faire".

Afin de fournir la preuve de ce concept, au moins une étude de phase III est actuellement programmée pour être exécutée sans le groupe non traité. Cette étude évaluera l'efficacité du Carragard, un produit à base d'algues, capable de tuer le VIH et qui est développé par le *Population Council*. Un autre essai de phase III qui évaluera l'efficacité d'un microbicide dénommé Savvy, (un gel à base de détergent contenant l'ingrédient actif C31G) est encore au stade de planification. Le seul essai qui compte inclure un bras non traité est celui le HPTN 035 mené par Reprotect, une étude de phase IIb de deux produits actifs, BufferGel et PRO2000/5. BufferGel agit

en altérant le pH du vagin de la femme, rendant ainsi difficile la survie du VIH, alors que le PRO2000/5 inhibe l'entrée du VIH.

Initialement, l'essai HPTN 035 était classé phase III; toutefois, essayant de satisfaire les règlements de la FDA en vue d'obtenir la licence, le bras offrant seulement le condom a été ajouté. Avec l'addition de ce second groupe de contrôle, l'essai a été réduit en phase IIb à cause du coût. Très peu d'organisations peuvent se permettre d'ajouter un troisième groupe à un grand essai de phase II qui coûte déjà très cher. Le 'NIH' (*National Institutes of Health*) qui commandite le HPTN 035, n'a pas affecté les ressources nécessaires permettant de faire marcher une grande étude d'efficacité avec autant de personnes que 2000 femmes par groupe. "Personne ne peut se le permettre. Il est très difficile de faire marcher ces essais. Si vous ajoutez un troisième bras, vous allez au delà des difficultés intrinsèques", déclara Stein.

Faire marcher plusieurs essais d'efficacité impliquerait le recrutement de plusieurs milliers de femmes dans des sites d'essai clinique à travers le monde. Ajouter un bras supplémentaire à ces études met une pression énorme sur ces sites. "La capacité des sites est déjà inadéquate pour des essais à deux bras", fit remarquer Dr Zeda Rosenberg, principal officier exécutif de '*International Partnership for Microbicides*', un groupe faisant la promotion de la recherche et de l'accès aux microbicides.

La FDA est consciente du coût élevé et de la logistique nécessaires pour faire marcher ces études; toutefois, la question persistante pour l'agence est de savoir si l'efficacité d'un microbicide peut être prouvée à leur satisfaction dans un essai sans placebo. De plus, avec l'absence d'autres produits similaires sur le marché, la FDA doit prendre des décisions inhabituelles afin d'évaluer les essais sur les microbicides. En effet, l'agence prévoit une éventuelle stratégie pour éviter le coût supplémentaire du bras utilisant seulement le condom: le développement d'un "placebo universel". Si une substance inerte a été largement testée et qualifiée de sécuritaire par la FDA, ce placebo pourrait être utilisé lors de toutes les futures études des microbicides et le vrai effet du microbicide pourrait être élucidé. Alors, d'après Birnkrant, un bras utilisant seulement le condom serait inutile. Cependant, un placebo universel ne répondrait pas aux caractères physiques (odeur, goût, consistance) de chaque microbicide et serait, par conséquent, facilement distingué du produit en cours d'évaluation.

De tels problèmes n'ont pas été résolus par le panel de conseillers qui a pu apporter très peu au FDA en ce qui concerne le troisième bras de l'essai. "En résumé, nous ne sommes pas sûrs", déclara Roy Gulick, respon-

sable du panel de conseillers pour les médicaments antirétroviraux, à la conclusion de la discussion.

Marquer Un Point

Un autre point important abordé par le comité est de savoir à partir de quel niveau d'efficacité un microbicide sera considéré un succès. Les essais sur les microbicides visent en général un niveau d'efficacité de l'ordre de 33% à 50%. Cela signifie qu'un microbicide serait considéré efficace s'il réduisait le taux de transmission de VIH de seulement 33%. Par comparaison, le condom masculin convenablement utilisé est efficace de 90% à 95% pour bloquer la transmission du VIH. L'inquiétude a toujours été que les femmes utilisant les condoms passeront à l'utilisation d'un microbicide moins efficace, un concept appelé (en anglais) 'condom migration' [abandon du condom en faveur d'un microbicide].

En plus, si le groupe du condom devient la norme dans les futurs essais de microbicides, la FDA suggère que, pour avoir une approbation, un microbicide devra avoir de meilleurs résultats que le placebo et que le condom. Birnkrant déclara: "Ce serait très apprécié qu'il batte également le condom. Les condoms ne sont vraiment pas utilisés si souvent. Cependant c'est la norme pour la santé".

Ceci est déconcertant pour plusieurs promoteurs des microbicides parce qu'il place très haut la barre à franchir pour le succès. Très peu de personnes pensent que l'on développera un microbicide vaginal qui sera plus efficace qu'un condom. Plusieurs membres de comités ont, de façon répétée, rappelé à la FDA que les microbicides sont nécessaires en urgence là où l'utilisation du condom n'est pas pratique et où, en réalité, ce n'est pas la norme pour la santé. L'ironie est que la FDA est en train de prendre des décisions sur un produit pour lequel le besoin désespéré est en dehors des Etats-Unis. Pour le moment, il semble que la FDA est plus en faveur d'essais incluant une comparaison avec les condoms.

"Ils ont décidé d'en faire une obligation et je pense

que cela ne devrait pas être le cas", déclara Rosenberg. "Finalement, ils peuvent écarter un microbicide qui est potentiellement bon".

Pourtant, d'autres pensent justement le contraire. Après l'expérience du N-9, plusieurs sont contents de savoir que le comité de contrôle américain surveille strictement tous les essais de microbicides afin d'empêcher qu'un produit potentiellement dangereux ne devienne accessible à grande échelle aux femmes à travers le monde. Pour cela, la FDA a également entendu des arguments sur qui inclure dans les essais cliniques, sur la quantité d'études de phases III à exiger et sur la durée de suivi des participants après enrôlement dans l'étude. Le comité a pu aboutir à une entente sur ces problèmes. La plupart des membres du panel ont suggéré d'inclure, dans les essais, autant de types femmes qui utiliseraient un microbicide, si ce dernier était approuvé. Ceci exclut les essais qui ne recrutent que des travailleurs sexuels professionnels ou des gens très actifs sexuellement, lesquels étaient souvent favorisés pour tester l'efficacité d'un produit destiné à une utilisation fréquente. Le panel s'est mis d'accord sur le fait que même les utilisateurs occasionnels de microbicide doivent être inclus dans n'importe quel essai.

Après quelques discussions sur la durée des études, le panel s'est mis d'accord pour suivre les personnes recrutées, aussi longtemps que ce serait pratique, mais pas pour moins d'une année. La plupart des membres de comité furent d'accord qu'exiger deux années de suivi était trop difficile. Finalement, ils ont aussi conclu qu'un seul grand essai de phase III qui démontre une efficacité ayant une valeur statistique assouvirait leurs attentes.

Cependant, avant qu'aucune décision ne puisse être prise, un microbicide doit avoir du succès dans la prévention de l'infection. "On doit d'abord trouver l'effet biologique et, ceci, de la façon la plus rapide", déclara Dominik. "Je pense que la rencontre va aider à accélérer l'approbation des microbicides".

Des Données Déroutantes à l'ICAAC

by Elizabeth Paukstis

Si on devait comparer la recherche concernant le VIH présentée à la 43ème 'conférence inter science sur les agents antimicrobiens et sur la chimiothérapie' (ICAAC) à un film, ce ne serait pas un film à grand spectacle. De préférence, ce serait davantage une série de petites pièces incluant quelques lignes de dialogue et des petits morceaux de paysage mémorables, par ci, par là. Vu que la conférence n'est pas exclusivement voué au VIH,

aucune nouvelle sensationnelle n'en émergea; toutefois, quelques présentations ont quand même été remarquables. Des études particulièrement remarquables se sont penchés sur comment des anciens médicaments pourrait encore être efficace pour traiter des individus déjà exposés au traitement, sur ce que montraient les dernières données sur les nouveaux médicaments, sur si une formulation à dose quotidienne unique d'abacavir

serait acceptable et sur si le Kaletra pourrait bien se tenir dans un régime à un seul médicament.

Ici et Maintenant

Jean-Michel Molina de l'Hôpital Pitié [Hôpital de la Pitié-Salpêtrière] à Paris, présenta une étude examinant l'utilisation du didanosine (ddI) chez une population déjà exposée au traitement (abstract H-447). A leur enrôlement dans l'étude, les 168 participants avaient une médiane de trois mutations d'analogues de la thymidine (TAMs) et de quatre mutations d'analogues nucléosidiques (NAMs). En d'autres termes, les patients étaient généralement résistants aux antirétroviraux de la classe des nucléosidiques. Auparavant, ils avaient, pour la plu-

part, pris du ddI. Les volontaires ont été

pour ajouter à leur n cours, soit du ddI, soit placebo. Après quatre semaines, la médiane de la chute de la charge virale, dans le groupe du ddI, était de 0,6 log, par opposition à une augmentation de charge virale de 0,1 log dans le groupe du placebo. Cette différence avait une valeur statistique. Par conséquent, les résultats ont démontré que le ddI pouvait être efficace contre un virus résistant chez des personnes ayant été préalablement traitées.

Cependant, l'étude a ses limitations. "Elle n'a pas, à court terme, évalué l'activité du ddI contre les virus résistants, spécifiquement

ceux avec une mutation pour l'AZT", fit

remarquer Daniel Kuritzkes de 'Brigham and Women's Hospital', à Boston. "Cependant, elle ne fournit aucune preuve que le ddI peut être recyclé, parce que le suivi a été trop bref. Il n'est pas certain qu'une mutation du ddI puisse émerger après quatre semaines. Je pense que le point essentiel est que le ddI est efficace dans un contexte de trois TAMs. Toutefois, il faut attendre pour voir la durée de cette réponse".

Là et Plus-Tard

Jacob Lalezari, de 'Quest Clinical Research' à San Francisco, présenta des données sur le T-1249, un inhibiteur de fusion qui a été efficace contre des isolats de VIH résistants au T-20 ou Fuzeon (résumé H-444). Comme le T-20, le T-1249 requiert une injection, mais, par opposition au T-20, il peut être injecté une fois au lieu de deux fois par jour. Cinquante-trois patients, sans succès avec le régime de T-20, l'ont remplacé avec le T-1249 dosé à 192 mg par jour pendant 10 jours, tout en continuant avec le régime de base. La médiane de la chute de la charge virale était de 1,3 log et 73% des participants ont enregistré une chute de 1,0 log. Trente-quatre participants à l'essai ont rapporté des réactions au site d'injection, cet effet secondaire douloureux qui affecte également les utilisateurs du T-20. Les investigateurs prétendent que ces réactions étaient légères pour la plupart.

Alors que cette nouvelle était prometteuse pour les individus ayant développé une résistance au T-20, elle n'effaçait pas le fait que l'injection est la façon pas trop idéale de prendre un médicament. Un inhibiteur d'entrée sous forme de pilule serait plus facile à prendre et aurait rendu caduques les réactions du site d'injection. Plusieurs participants à ICAAC ont, avec impatience, espéré avoir de nouvelles données sur le UK-427,857 à administration orale, inhibiteur du CCR5 sous investigation produit par Pfizer. Le UK-427,857 interagit avec le VIH après attachement du virus aux récepteurs CD4 des cellules, mais avant qu'il ne s'attache au récepteur CCR5. Par conséquent, le médicament n'est efficace que contre le VIH qui utilise le récepteur CCR5 mais pas contre celui qui utilise le récepteur CXCR4. Le VIH attiré par le CXCR4 est généralement vu comme une plus agressive forme du virus et est associé à une progression avancée de la maladie.

Gerd Fätkenheuer, de l'Université de Cologne en Allemagne, présenta les résultats d'un essai testant le UK-427,857 comme monothérapie à court terme (résumé H-443). Fätkenheuer commença sa présentation en relatant que les données pré-cliniques ont démontré que le UK-427,857 était actif contre le VIH résistant à différentes classes de médicaments. Dans son étude, 24 patients présélectionnés pour avoir le virus pro-CCR5 ont pris le placebo de UK-427,857 à 25 mg une fois par jour ou à 100 mg deux fois par jour. Lors de leur admission à l'étude, les participants avaient un compte de CD4 supérieur à 250 cellules/mm³ et des charges virales supérieures à 5000 copies/mL. Au bout de la onzième journée de traitement, ceux qui prenaient la dose de 25 mg avaient une chute virale moyenne de

“Je pense que cela démontre que les gens doivent prescrire des médicaments en se basant sur les données d'études cliniques et non pas parce que certains médicaments semble pouvoir bien marcher ensemble”.

0,4 log alors que ceux qui prenaient la dose de 100 mg avaient une chute moyenne de 1,4 log. Les effets secondaires n'étaient décrits ni comme sérieux ni comme sévères. Pfizer est en train d'étudier différentes doses pour un essai de phase II.

Abacavir à Dose Quotidienne Unique

Deux études ont examiné des régimes contenant une forme de l'abacavir à prise quotidienne unique. GlaxoSmithKline, le fabricant du médicament, est en train d'investiguer cette nouvelle formulation comme un moyen d'entrer sur le marché populaire des médicaments à prise quotidienne unique.

Brian Gazzard, de 'Chelsea and Westminster Hospital' à Londres, a présenté des résultats détaillés de l'étude Zodiac, lequel compara l'administration quotidienne unique de l'abacavir avec l'administration deux fois par jour de ce médicament à 770 volontaires n'ayant jamais été traités (résumé H-1722b). Les participants avaient une charge virale moyenne de presque 80.000 copies/mL ; 44% d'entre eux avaient des charges virales supérieures à 100.000 copies/mL. Les deux groupes ont également pris un régime de base contenant l'efavirenz et la lamivudine (3TC). Après 48 semaines, 66% des personnes prenant l'abacavir une fois par jour, contre 68% de ceux qui le prennent deux fois par jour, avaient des charges virales de moins de 50 copies/mL. Les taux d'échec virologique étaient également semblables: 10% pour le groupe à prise quotidienne unique et 8% pour le groupe à prise deux fois par jour. Les mutations les plus couramment observées chez ceux ayant un échec virologique étaient M184V (48%), K103N (45%) et L74V (26%). Les médianes des gains en CD4 étaient 188 cellules/ mm³ pour la branche à dose quotidienne unique et 200 cellules/ mm³ pour la branche à prise deux fois par jour. Une réaction d'hypersensibilité, un effet secondaire potentiellement fatal de l'abacavir, survint chez 9% de ceux du groupe à prise quotidienne unique et chez 7% du groupe à prise deux fois par jour.

Les chercheurs ont conclu que l'abacavir à prise quotidienne unique était tout aussi efficace que celui pris deux fois par jour. Cependant, est-ce que la puissance de l'efavirenz, utilisé dans les deux branches de l'essai, pourrait masquer toute différence entre l'abacavir 1 fois par jour et 2 fois par jour: telle était la question posée. Il sera intéressant de voir comment la présentation de l'abacavir, en dose quotidienne unique, se comporte quand elle est utilisée en combinaisons avec d'autres médicaments.

Une autre étude présentée à ICAAC fit justement cela et a produit des résultats très déconcertants. Joel Gallant, de l'Université Johns Hopkins à Baltimore,

présenta des données sur le ESS30009 commandité par Glaxo, un essai qui a comparé deux régimes à prise quotidienne unique chez 345 personnes n'ayant jamais été traités auparavant (résumé H-1722a). L'abacavir donné avec le 3TC et avec le tenofovir a été testé contre l'abacavir donné avec le 3TC et avec l'efavirenz. Après que de nombreux chercheurs eut rapporté résultats médiocres, une analyse intérimaire non planifiée a été faite sur les 194 premiers patients à avoir atteint au moins huit semaines dans l'étude. Les chercheurs ont découvert que 49% des patients du groupe tenofovir avaient des charges virales de moins de 400 copies/mL contre 90% dans le groupe de l'efavirenz. Quarante-neuf pour cent des patients prenant le tenofovir étaient classés dans le groupe sans réponse virologique, par comparaison à 5% dans le groupe prenant l'efavirenz. De plus, les mutations M184V et K65R (indiquant la résistance à tous les médicaments du régime) sont apparues chez la plupart de ceux qui n'ont pas répondu au tenofovir.

Se basant sur ces résultats lamentables, les chercheurs ont arrêté le bras contenant le tenofovir et ont recommandé de ne pas utiliser la combinaison abacavir, 3TC et tenofovir. Gallant a offert plusieurs raisons potentielles pour les résultats, dont deux étaient d'emblée écartées. La première possibilité est que l'abacavir n'est pas appropriée comme médicament à prise quotidienne unique, ce que l'étude de Gazzard semble toutefois contredire. La seconde est qu'une interaction médicamenteuse existe entre l'abacavir et le tenofovir. Cependant, Gallant indiqua un poster (résumé A-1615) fait par Brian Kearney et commandité par 'Gilead Sciences', fabricant du tenofovir, poster qui exposa que le tenofovir et l'abacavir n'affectaient la pharmacocinétique de ni l'un ni l'autre, d'après la mesure du taux sanguin de chaque médicament.

D'après Gallant, deux autres explications étaient plus plausibles. L'un est que ces médicaments peuvent interagir au niveau intracellulaire, bien qu'ils n'interagissent pas au niveau plasmatique. Cette possibilité est en examen. "Nous ne pouvons pas encore étudier les niveaux intracellulaires du tenofovir mais nous devrions pouvoir le faire bientôt", déclara Gallant. "Une analyse est en train d'être développée par Gilead mais n'est pas encore disponible".

Une autre hypothèse est que, peut être, il y a eu une barrière génétique à la résistance dans ce régime à trois nucléosides. David Margolis du centre hospitalier de l'Université 'Texas Southwestern' à Dallas, donna les explications suivantes: "Une combinaison de deux mutations affecte l'activité des tris médicaments du régime. La mutation K65R confère une résistance au tenofovir et

est aussi sélectionné par l'abacavir. Le M184V confère une résistance au 3TC, est sélectionné par l'abacavir et agit aussi sur le tenofovir". Par conséquent, une fois que le virus devient résistant à un de ces médicaments, il devient également résistant aux deux autres. Ceci s'est traduit en un régime antiviral faible.

Quelque soit la raison, Gallant a promis que le problème sera investigué. Ce qui était clair était que plusieurs personnes infectées au VIH qui n'avaient jamais reçu de traitement ont à la fois vu échouer leur premier traitement et vu le développement de résistance à des médicaments importants, ce qui va affecter leurs options de traitement dans le futur. Comme conséquence, certains ont conclu qu'une plus petite étude pilote de cette combinaison aurait dû précéder ce grand essai. Comme déclara Gallant avec insistance, "Je pense que cela démontre que les gens doivent prescrire des médicaments en se basant sur les données d'études cliniques et non pas parce que certains médicaments semblent pouvoir bien marcher ensemble".

La Monothérapie: Réapparaît-elle?

Les résultats d'une autre étude impliquant des personnes n'ayant jamais été traitées, ont été présentés sur un poster par Joe Gathe de 'Therapeutic Concepts' à Houston (abstract 2608). En reconnaissant que le HAART est à la fois très toxique et très coûteux, dans sa clinique située dans une zone urbaine défavorisée, Gathe plaça 30 patients sous Kaletra. Kaletra est une combinaison à dose fixe de lopinavir et de ritonavir. Vu que c'est une seule pilule, on peut le considérer comme un seul médicament. Gathe a choisi le Kaletra à cause de sa puissance et parce que la résistance contre ce médicament se développe lentement chez les patients n'ayant reçu préalablement aucun traitement.

La charge virale moyenne des 30 volontaires au début de l'étude était de 262.020 copies/mL. Après 24 semaines, il resta 21 personnes et 70% d'entre eux avaient des charges virales de moins de 400 copies/mL.

Bien qu'initialement impressionnant qu'un seul médicament ait pu produire un tel résultat, le concept n'a pas été universellement applaudi. "Je pense que beaucoup d'autres personnes en ont également été terrifiées", fit remarquer Margolis. "Et, si vous regardez à l'intégralité du tableau, il y avait beaucoup d'abandon". En effet, neuf patients — presque le tiers — ont abandonné l'étude pour les raisons déclarées suivantes: perte au suivi (2), intolérance gastro-intestinale (2), déportation (1), non adhésion (1), échec virologique (1), hépatite B nécessitant l'addition de tenofovir et de 3TC (1), et absence de réponse virologique nécessitant l'addition de saquinavir (1).

Service d'Information sur les Traitements

Gretchen Schmelz
Directeur du Programme et Editeur
Daniel Raymond
Editeur Invité
Elizabeth Paukstis
Rédactrice de l'Annuaire des Traitements
Kristen Kresge
Journaliste Permanente
Olivia Weisser
Adjointe à la Rédaction
Bernard Boey
Webmestre / Directeur Artistique
W. Keith Henry
Lut Van Damme
Consultants Médicaux
Raoul Norman-Tenzas
Yolande Hunter
Graphiques et Conception

Versión Española
Grupo de Trabajo sobre
Tratamientos de VIH (gTt)
Barcelone, Espagne

Versión Française
Haïti Medical
Haitimedical.com
New Hartford, NY

Versión Chinoise
President Translation
Service Group International

© 2003, Tous Droits Réservés

120 Wall Street, 13th Floor
New York, NY 10005-3908
Tel: 212-806-1600 • Fax 212-806-1601
reporters@amfar.org

L'essai était aussi limité du fait qu'un bras de comparaison n'ait pas été enrôlé; un bras sous trithérapie aurait pu produire des résultats mettant le bras recevant seulement le Kaletra sous un jour peu flatteur. Margolis fit également remarquer qu'une durée de temps de 24 semaines était trop brève pour dériver une conclusion définitive. Les chercheurs projettent d'étendre l'essai à 48 semaines.

Donc, alors que cette conférence n'a pas présenté de surprises et de nouveautés, elle a certainement fourni à l'assistance des points de réflexion jusqu'à la prochaine grande conférence sur le VIH.