

Les Perspectives Thérapeutiques de l'amfAR

Sommaire

- 1 La Résistance Virale
- 3 Les Interruptions Structurées du Traitement
- 5 La Recherche du Vaccin
- 7 Résultats de l'Essai AIDS VAX
- 8 Le Tenofovir dans la Prévention

Le Prix de la Résistance

par David Gilden

Selon Michel Foucault, "il n'y a pas de relation de puissance sans résistance". Aujourd'hui, on pourrait tirer la même conclusion en ce qui concerne la relation existant entre le VIH et les forces qui tentent de le neutraliser, que ce soit la réponse immunitaire naturelle, que ce soit le traitement médicamenteux. La Conférence sur les Rétrovirus et les Infections Opportunistes, qui a eu lieu à Boston du 10 au 14 Février, marque dix années de rencontres annuelles couvrant les nouveautés de la recherche sur le VIH. Après dix conférences, les chercheurs reviennent toujours sur le même problème: quelque soit ce que nous utilisons contre le VIH, ce virus simple, mais ayant de grandes capacités de mutation, trouve un moyen pour le détourner.

John Coffin, Directeur du programme étudiant la résistance médicamenteuse du VIH à l'Institut National du Cancer et Professeur à l'Ecole de Médecine de l'Université Tufts, inaugura la conférence en déclarant : "S'il n'y a pas de résistance, le médicament n'est pas bon".

Ce dicton a été confirmé même dans le cas de nouvelles classes de médicaments promettant un traitement de sauvetage effectif pour ceux ayant une résistance croissante aux traitements standards actuels — médicaments inhibant les enzymes transcriptase inverse et protéase du VIH.

Au cours des dix dernières années, les chercheurs ont essayé de trouver les moyens de créer un bon inhibiteur de

l'intégrase. Ces médicaments pourraient apporter une nouvelle et importante ligne d'attaque en empêchant le VIH d'insérer ses gènes dans le génome de la cellule hôte. A la fois Merck et GlaxoSmithKline ont enfin des essais humains pour leurs inhibiteurs de l'intégrase. Ils ont, toutefois, les problèmes de résistance semblables à ceux des médicaments standards, d'après Haria Hazuda qui a dirigé le programme de découverte de l'inhibiteur de l'intégrase chez Merck.

Hazuda a décrit une série d'expérimentations de culture virale qui a tenté de reproduire des VIH résistants aux inhibiteurs de l'intégrase. Les chercheurs ont trouvé un certain nombre de mutations apparues dans l'enzyme intégrase du VIH après exposition aux compositions anti-intégrases de Merck, de Glaxo et d'autres anti-intégrases. Bien que les produits de Merck et de Glaxo ont des différences structurales, plusieurs mutations communes responsables de résistance sont apparues. Ces mutations surviennent également avec d'autres inhibiteurs de l'intégrase. Ceci révèle la possibilité que le VIH peut développer une résistance croisée aux inhibiteurs de l'intégrase en développement.

Le T-20 (Fuzeon, enfuvirtide) est un nouveau médicament de Roche et de Trimeris qui bloque l'entrée du VIH dans les cellules non infectées. Au moment de la publication de ce numéro, le feu vert de la FDA (Agence américaine de contrôle des médicaments) allait arriver de façon

incessante. Puisque c'est le premier agent qui attaquerait le VIH en dehors de la cellule, le T-20 ne devrait pas avoir de problème de résistance, tout au moins dans les premiers temps. Hélas, cette lune de miel aura été brève. Michael Greenberg, Directeur de la Biologie Moléculaire chez Trimeris présenta un graphique traçant l'évolution de la résistance du VIH au T-20. Greenberg et ses collègues ont analysé la composition génétique du VIH chez 661 participants en phase III des essais T-20 ayant tous eu une longue histoire d'échec du traitement avant de commencer à prendre le T-20 associé à un régime optimisé. Dans l'intervalle de 24 semaines sous T-20, 301 de ces participants ont de nouveau fait face à un échec du traitement.

Des études antérieures, dans le cadre de cet essai de cohorte, ont conclu que la probabilité d'un échec du traitement était inversement proportionnelle au nombre des médicaments effectifs supportant le T-20 dans un régime de sauvetage. En faisant des analyses sur le VIH des participants, Greenberg et ses collaborateurs ont trouvé des mutations dans une séquence à cinq éléments de l'enveloppe protéique gp41 à laquelle le T-20 s'attache. Une seule mutation dans cette région pourrait causer une résistance jusqu'à 249 fois plus forte.

Chez certains des participants de l'étude, le VIH démontra une résistance 21 fois plus forte au T-20, même avant le début de l'essai. Cette résistance initiale est due au mode d'attachement du VIH aux membranes cellulaires, d'après ce qu'a rapporté Eric Hunter de l'Université d'Alabama. Cette pensée donne le frisson puisque plus le virus s'attache rapidement, plus il est virulent et résistant.

Toute résistance encourage une contre-résistance, comme l'aurait dit le grand dialecticien Karl Marx. Plusieurs des nouveaux médicaments présentés à la conférence ont été conçus pour être actifs contre le VIH, virus imperméable aux agents actuels. Parmi ces nouveaux inhibiteurs de l'intégrase, on retrouve celui de l'Institut Rega de Louvain, Belgique. Appartenant à une nouvelle classe structurelle, le V-165 est au moins partiellement actif contre le VIH résistant aux autres inhibiteurs de l'intégrase, bien que cette molécule puisse se révéler trop toxique pour utilisation chez l'homme.

Roche a également présenté les premiers résultats chez l'homme pour le T-1249, un successeur du T-20. L'essai a duré dix jours et a consisté en une monothérapie avec des patients chez qui le T-20 avait échoué. La charge virale moyenne a chuté de 1,12 logs (92%). Toutefois, plus le temps que le patient a passé sous T-20 était long, plus faible était la réponse au T-1249.

Plusieurs études présentées à la conférence sur les rétrovirus ont trouvé que, paradoxalement, la résistance médicamenteuse avait quelques avantages. Les mutations qui pro-

tègent contre les médicaments semblent compromettre la capacité du VIH à causer une maladie, au moins jusqu'à ce qu'une mutation compensatoire restaure la virulence virale.

La collaboration PLATO (Performance of Lopinavir/Ritonavir as an Alternative Treatment Option) qui a combiné 13 cohortes observationnelles, trouva que les personnes sous traitement pouvaient tolérer des charges virales allant jusqu'à 10.000 copies/ml (ou jusqu'à 10% de la charge virale projetée avant traitement), sans baisse du compte de CD4. De plus, le rythme de la perte de CD4, correspondant à n'importe quelle charge virale, était plus élevé chez les patients traités que chez ceux non traités.

Des investigateurs de l'Université Duke ont présenté une explication partielle de cette observation avec leur étude des patients ayant une réponse "discordante" — i.e. patients sous traitement qui ont eu une charge virale mesurable mais un taux normal de CD4 pendant un certain nombre d'années. Si de telles personnes prenaient des inhibiteurs de la protéase, leur VIH aurait une faible capacité à se répliquer. Toutefois, cette limitation n'était pas évidente chez les patients discordants prenant les INNTI [Inhibiteur Non Nucléosidique de la Transcriptase Inverse] (efavirenz ou nevirapine) à la place des inhibiteurs de la protéase. Les patients discordants qui ont répondu au traitement ont aussi eu un niveau réduit d'activation des cellules immunitaires en comparaison à ceux qui ont d'emblée eu un échec du traitement. C'est encore un autre signe de réduction de la virulence virale.

A la fin de la conférence, Steve Deeks, de l'Université de la Californie à San Francisco, a décrit comment il a essayé de prendre avantage de cette diminution de la capacité de répllication en utilisant des "interruptions partielles du traitement." Il a suivi 20 patients ayant, pendant le traitement, des charges virales basses mais stables (médiane de la charge virale autour de 10.000 copies/ml) qui ont arrêté soit leurs inhibiteurs de la protéase, soit leurs analogues nucléotidiques, mais pas les deux.

Les cinq qui ont arrêté leurs analogues nucléosidiques ont eu une augmentation immédiate de trois à dix fois leur charge virale, alors que les 15 qui ont cessé leurs inhibiteurs de la protéase étaient stables pour 16 semaines. Toutefois, deux de ces derniers patients ont eu une remontée virale aux environs de la 24ème semaine. Pour les deux, le rebondissement de la charge virale a coïncidé avec l'apparition d'une souche de VIH n'ayant pas les mutations responsables de la résistance aux inhibiteurs de la protéase et possédant une capacité améliorée de répllication.

Les résultats de Deek indiquent que la puissance résiduelle des analogues nucléosidiques est principalement responsable des bons résultats chez les patients discordants

ayant un VIH résistant aux médicaments. Ils peuvent cesser de prendre leurs inhibiteurs de la protéase pendant un certain temps et enregistrer une amélioration de la qualité

de la vie et des lipides sanguins. Toutefois, le fait que, maintenant, les deux individus de la branche des analogues nucléosidiques aient une remontée de leurs charges virales,

Les Interruptions du Traitement Gardent leur Attrait

par Gretchen Schmelz Armstrong

Les interruptions structurées du traitement, au cours desquelles les patients arrêtent et redémarrent le traitement pendant quelques jours, semaines ou mois, ont de nouveau occupé une place importante à la Conférence sur les Rétrovirus et les Infections Opportunistes. Les participants ont pu prendre connaissance de plus d'une douzaine de rapports d'étude des "pauses thérapeutiques" ou IST (Interruptions structurées du traitement) réalisées chez des individus chroniquement infectés. Les résultats au bout de 48 semaines offraient des indications intéressantes de l'horaire idéal d'interruption de traitement, lequel minimiserait la toxicité médicamenteuse sans conséquence adverse comme chute du compte de CD4, remontée de la charge virale ou augmentation de la résistance du VIH. En même temps, il y a peu de vestiges de l'espoir initial que la réplique du VIH pendant les IST pourrait définitivement affranchir les patients du traitement en provoquant un traitement antiviral effectif.

Stratégies Basées sur le CD-4: Une Innovation

Jintanat Ananworanich (Centre de Recherche sur le Sida de la Croix Rouge Thaïlandaise, Bangkok) présenta des données de l'étude prospective HIV-NAT 001.4. Les 74 patients qui ont antérieurement été exposés au traitement ont eu une année de traitement avec un régime sub-optimal de deux analogues nucléosidiques puis trois années d'un régime contenant un inhibiteur de la protéase. Au début de l'étude, ils avaient des charges virales de moins de 50 copies/ml et des comptes de CD4 au dessus de 350 cellules/mm³. Les participants ont été aléatoirement assignés à l'une des trois branches de l'étude. La branche recevant un traitement continu était sous ritonavir + saquinavir et deux analogues nucléosidiques sans interruption. Dans la branche se basant sur le compte de CD4, les participants ont commencé le traitement quand leur compte de CD4 est allé en dessous de 350 cellules/mm³ (ou 30% en dessous de leur taux initial). Ceux de la branche alternant une semaine de traitement à une semaine sans traitement ont démarré ou ont arrêté le traitement indépendamment du compte de CD4 ou de la charge virale ("branche alternante").

Personne n'a eu de progression de la maladie et le pourcentage de ceux ayant un compte de CD4 au dessus de 350 cellules/mm³ était comparable dans la branche continue et la branche alternante (100% et 96% respectivement). Ceux de la branche se basant sur le compte de CD4 ont eu, en moyenne, une chute de 178 cellules/mm³ de leur CD4, avec 87% ayant un compte de CD4 au dessus de 350 cellules/mm³.

Malgré ces données globales, il y a eu de sérieux problèmes dans la branche alternante. Huit membres sur 26 ont eu un échec du traitement, défini comme une charge virale de plus de 1000 copies/mL (sept membres sur huit) ou encore un compte de CD4 en dessous de 350 cellules/mm³ (un cas sur huit). Suite à ces informations, cette branche a été annulée et tous les membres du groupe ont repris le traitement. Bien qu'ils aient tous pu supprimer leur charge virale dans l'intervalle de trois mois, des virus résistants sont apparus chez certains patients.

Une étude espagnole des IST a également comparé le traitement basé sur le taux de CD4 au traitement continu. Lidia Ruiz (Fondation Irsi Caxia, Barcelone) présenta cette recherche. Les 122 volontaires chroniquement infectés avaient une bonne suppression virale (moins de 80 copies/mL pendant au moins un an et un compte de CD4 au dessus de 500 cellules/mm³ pendant 6mois ou plus) Les individus assignés à la branche au traitement basé sur le taux de CD4 pouvaient recommencer le traitement si l'augmentation de leur charge virale était supérieure à 100.000 copies/mL; si leur compte de CD4 chutait en dessous de 350 cellules/mm³; ou si une infection opportuniste apparaissait. Ils arrêtaient le traitement si le compte de CD4 grimpait au dessus de 500 cellules/mm³ et leurs charges virales baissaient en dessous de 80 copies/mL.

Les comptes de CD4 initiaux étaient d'environ 825 cellules/mm³ au début de l'étude. Quarante huit semaines plus tard, les comptes de CD4 sont restés stables et les charges virales indétectables pour tous, excepté pour deux volontaires sous traitement continu. Dans la branche pour participants sélectionnés sur la base du compte des CD4 ou de la charge virale, 35 des 59 volontaires (57%) ont dû recommencer avec leurs médicaments. Les participants de

ce groupe ont, en moyenne, perdu 96 cellules CD4 par mm³ chaque mois. Vingt-six volontaires (43%) ont pu passer la totalité des 48 semaines sans traitement, bien que leur compte de CD4 a chuté, en moyenne, de 335 cellules/mm³ (leur charge virale moyenne était d'environ 13.000 copies/mL). Dans le groupe guidé par le taux de CD4 et la charge virale, un syndrome rétroviral pseudo-grippal aigu est survenu chez 6 individus (10%), semblable à celui observé lors de l'infection initiale au VIH.

La Résistance est Toujours un Risque Redoutable

Quoique les chercheurs de l'étude espagnole n'aient pas documenté la résistance, cette possibilité existe toujours lorsqu'il y a une remontée de la charge virale. Les données sur la résistance ont été le focus de la première phase d'analyse de la sécurité de "PART", une étude de 273 individus assignant des volontaires soit à une branche de traitement continu, soit à une branche de traitement intermittent. Stefano Vella (Istituto Superior di Sanita, Rome) présenta les résultats de trois premiers cycles sur un total de cinq cycles prévus. Pendant ce temps, la plupart des individus (89% dans la branche continue et 97% dans la branche intermittente) ont maintenu une suppression de la charge virale en dessous de 400 copies/mL. Quand les investigateurs ont cherché la résistance chez ces patients, après trois cycles, ils trouvèrent que 24% avaient, au moins, une mutation résistante. La moitié de ces personnes avait au moins une mutation quand elles se sont enrôlées pour l'étude. Les investigateurs ont aussi noté que quand la répartition de la branche IST était basée sur la présence ou l'absence de mutations, il y avait une tendance vers une réponse au traitement légèrement diminuée dans le groupe avec le VIH muté.

La résistance est la raison évoquée pour la fermeture prématurée d'une étude IST à "long cycle". Les patients assignés au groupe intermittent resta sans traitement pendant un mois puis recommence le traitement pour deux mois. L'autre moitié était assignée à la prise continue du traitement. Cinq personnes du groupe intermittent développa une résistance aux inhibiteurs de la protéase efavirenz ou 3TC. De plus, quand, à 48 semaines, les investigateurs ont observé le niveau sanguin des lipides, sur les tests de la fonction hépatique et sur la protéine C-réactive (un important marqueur de maladies du cœur), ils pouvaient seulement trouver une chute transitoire des triglycérides à la 40ème semaines. Mark Dybul (Institut National pour les Allergies et les Maladies Infectieuses, Bethesda, MD) présenta cette étude. Il n'était pas surpris que ces niveaux qui reflètent la toxicité médicamenteuse étaient comparables dans les deux groupes. "Si vous recevez vos

médicaments pendant deux mois, les niveaux sanguins vont augmenter. Nous avons noté une baisse [des triglycérides] à 40 semaines et quelqu'un peut dire que ces baisses transitoires sont importantes. Toutefois, il est déconcertant de noter qu'il n'y a pas eu de réduction de la protéine C-réactive, marqueur pour les maladies du cœur".

Les IST pour un Sauvetage Extrême

L'aspect le plus controversé des interruptions structurées du traitement est de savoir si elles sont une stratégie appropriée pour les individus ayant un VIH résistant à plusieurs médicaments et ayant peu d'options de traitement. Dans ce cas, une interruption du traitement pourrait favoriser la réémergence de VIH sensibles aux médicaments. Toutefois, une IST comporte des risques pour la santé provenant du rebondissement du VIH.

Le premier a été l'essai CPCRA 064 dans lequel les inscrits étaient immédiatement placés sous un régime différent ou ont attendu quatre mois puis ont changé de régime. La charge virale initiale moyenne était de 100.000 copies/mL et le compte moyen initial de CD4 était de 180 cellules/mm³. Les régimes de traitement ont été individuellement optimisés par rapport aux tests de résistance sur le VIH du participant à l'étude. Le nombre moyen de médicament était de 3.8 et, dans les deux branches, la charge virale a chuté autour de 85% après un mois ou plus de traitement.

Cette étude de 270 personnes cessa de recruter des volontaires parce que 22 patients de la branche IST ont eu une progression de leur maladie VIH, ou sont décédés, par comparaison à 12 patients dans la branche de traitement continu.

Une étude plus restreinte, menée par Christine Katlama (Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris) a évalué 70 individus dans le cadre de l'essai GIGHART ANRS 097. Les investigateurs ont aléatoirement assigné les participants à une des deux branches. Dans la première branche, les patients ont immédiatement été placés sous un régime "GIGHART" (consistant en trois ou quatre analogues nucléosidiques, un inhibiteur non-nucléosidique de la transcriptase inverse, hydroxyurée et quatre inhibiteurs de la protéase). Dans la seconde branche, les participants ont commencé le régime après deux mois d'IST (interruption structure du traitement). Les moyennes initiales du compte de CD4 et de la charge virale étaient comparables à celles de sida avancé — 27 cellules/mm³ et 200.000 copies/mL.

La branche IST a enregistré plus de VIH sensibles aux médicaments. Après 12 semaines sous traitement, il y a eu une baisse de la charge de 1,91 log (98,7%) dans la branche IST, comparé à une baisse de 0,37 log (57%) chez les patients sous traitement continu. Cet effet a diminué

considérablement après quarante-huit semaines de traitement. La baisse de la charge virale à partir du chiffre initial, dans la branche IST et dans la branche continue était respectivement 0,79 et 0,37 log (84% et 57%). Ces chiffres sont pour tous les participants à l'essai, bien que, à ce moment, seulement 22% du groupe de traitement continu et 47% du groupe de traitement intermittent recevaient encore les régimes GIGHAART. Un régime aussi énorme est très difficile à maintenir à cause de sa forte toxicité et l'horaire coûteux des doses.

Une Idylle trop Brève

“Nous avons quelques données positives et quelques données négatives: par conséquent, nous devons l'étudier davantage”, déclara Stefano Vella. D'autres points méritent d'être éclaircis, au fur et à mesure que les cliniciens

recherchent le modèle IST parfait. Il y a des embûches certains avec les IST : la résistance médicamenteuse, le syndrome antirétroviral aigu, la perte des cellules CD4. Cependant, l'essai HIV-NAT 001.4 a pu démontrer que des volontaires de la branche recrutée sur le compte de CD4 ont reçu le traitement pendant un tiers du temps en comparaison à ceux du groupe de contrôle qui l'ont reçu pendant une durée allant à une année. “Le problème avec les IST est toujours les effets à long terme”, ajouta Vella. “Aussi, nous avons besoin d'études à long terme ; sans elles, nous avons des résultats partiels. Le suivi de plusieurs essais est toujours si bref. Nous traitons les patients pendant des années et non pendant des mois”. Alors que les chercheurs continuent à chercher la meilleure stratégie IST, ils peuvent arriver à combler l'espoir d'avoir moins de toxicité et de réduire les coûts.

Deux Routes Divergeaient dans un Bois

par Kristen Kresge

La Conférence sur les Rétrovirus a introduit, cette année, une liste surprenante et substantielle de candidats vaccins contre le VIH, tant en laboratoire que dans les essais chez l'homme. Scott Hammer de l'Université Columbia a eu la tâche redoutable de présenter une vue générale de tous les vaccins à l'essai. Au delà de la multitude d'essais, la présentation de Hammer s'est concentrée sur un obstacle crucial que les candidats vaccins actuels doivent bientôt affronter: l'évasion virale.

La Voie Peu Fréquentée...

Les recherches les plus récentes sur le vaccin se sont concentrées sur la détermination de l'immunité cellulaire, l'une des deux approches utilisées par le système immunitaire pour combattre l'infection. Les vaccins ont pour objectif d'inciter la cellule immunitaire à produire les cellules T-killer, lesquelles éliminent les cellules infectées au VIH. Ceci est une nouvelle stratégie pour le développement de vaccins. Les vaccins qui stimulent les cellules T-killer ne sont peut être pas capables de prévenir entièrement la transmission du VIH (en produisant une 'immunité stérilisante'). Toutefois, l'immunité qu'ils provoquent peut tellement supprimer la réplication virale que l'infection est gardée sous contrôle, sans maladie apparente. De nouvelles recherches indiquent que l'immunité cellulaire, au bout du compte, n'arrive pas à contenir le VIH. Avec le temps, la réplication virale reprend, et du même coup, la maladie progresse.

La protection du vaccin devient inefficace parce que le virus peut muter et devenir méconnaissable pour la

réponse immunitaire, laquelle se base sur juste quelques séquences protéiques spécifiques au VIH. Même pendant que l'immunité induite par le vaccin maintient efficacement le virus sous contrôle, un petit nombre de réplication du VIH a quand même lieu dans les cellules. Cette réplication est suffisante pour permettre au virus de muter. Une fois muté, le virus échappe à la réponse immunitaire montée par le vaccin et la maladie progresse rapidement.

Dès le début de la conférence, les études ont porté l'emphase sur l'évasion virale. Dr Dan Barouch de l'Ecole de Médecine de Harvard présenta les résultats d'une expérimentation chez le singe, expérimentation qui illustre la capacité du virus à échapper à un vaccin ADN développé par Merck. Ce vaccin stimule une réponse immunitaire en induisant les cellules qui capturent les extraits génétiques dérivant du VIH, créant ainsi une fausse infection au VIH. Dans cette étude, quatre singes rhésus ont été immunisés avec une version du vaccin de Merck spécifique aux primates. Ces quatre singes ont ensuite été exposés à une forme virulente du virus de l'immunodéficience simienne. Cinq singes de contrôle ont reçu un vaccin inactif. Les neufs animaux ont tous été suivis sur une période de 3 années.

Les quatre singes immunisés par ADN ont eu un contrôle initial de la réplication virale et sont restés en santé. Toutefois, trois de ces quatre animaux ont éventuellement perdu le contrôle immunitaire et sont devenus malades ou sont morts. Un des singes est tombé malade la première année après injection du virus. Deux autres animaux ont eu une augmentation de la réplication virale et sont devenus malades après avoir maintenu une charge virale

indélectable dans leur sang. L'augmentation de la réplication virale survint simultanément avec une chute des cellules T-killer chez ces animaux et aussi l'émergence de deux mutations identiques du virus.

Le virus légèrement muté parut insensible à la défense immunitaire du singe mais le vaccin ne fut pas un échec total. Les singes vaccinés ont pu ralentir la progression de la maladie plus efficacement que les singes de contrôle. Trois des cinq singes de contrôle sont devenus malades rapidement après exposition au virus. Un autre a pu maintenir le contrôle immunitaire pendant au moins un an après exposition, puis a éventuellement eu une percée virale. Ces quatre animaux avaient les mêmes mutations virales que les trois singes vaccinés qui sont devenus malades, ce qui indique que ces mutations sont essentielles à l'évasion virale.

Un singe vacciné et un singe de contrôle arrivent encore à conjurer effectivement l'infection. Bien que ces résultats soient décourageants, Barouch avertit qu'il faut se garder de faire de larges généralisations sur les vaccins basés sur l'immunité cellulaire. Il expliqua que cette étude a intentionnellement inclus un vaccin faible et un virus puissant afin de détecter plus facilement l'évasion virale.

Barouch décourage fortement l'interprétation de ces résultats comme l'acte de décès des vaccins visant l'immunité cellulaire. "Nous sommes encore très enthousiaste vers cette approche. Le verre est encore à moitié rempli et il y a encore évidence de grandes promesses", déclara-t-il. "Ce n'est pas un message complètement négatif".

Les expérimentations animales utilisant des candidats vaccins plus puissants qui ont été présentées à la conférence, supportent les commentaires de Barouch. John Shiver, Directeur de la Recherche Vaccinale chez Merck, a offert un rapport présentant des résultats encourageants d'expérimentations chez les singes qui utilisent, initialement, un vaccin à ADN suivi de l'administration d'un booster fait de virus recombinés pouvant entrer dans les cellules et produire les protéines du VIH mais incapables de se multiplier. La vaccination initiale et le booster étaient plus efficaces ensemble qu'ils ne le sont chacun séparément contre deux virus virulents chez les singes. Le vaccin et le booster ont également permis une réduction de 10 à 35 fois de la charge virale, par comparaison aux animaux de contrôle, jusqu'à 136 jours après exposition au virus d'essai.

Merck présentera plus de données de ce vaccin à deux paliers au symposium sur les vaccins qui se tiendra en avril. Pour le moment, la recherche continuera à évaluer les effets protecteurs apportés par les vaccins basés sur l'immunité cellulaire.

...Nous Ramène au Point de Départ

Malgré quelques résultats encourageants, provenant à la

fois d'études cliniques et pré-cliniques de candidats vaccins, une déviation évidente du paradigme, dans la recherche du vaccin, a eu lieu à la conférence. Dr David Ho, Directeur de "Aaron Diamond AIDS Research Center" et responsable du Comité du Programme Scientifique de la Conférence sur les Rétrovirus, déclara que les expérimentations récentes démontrent le besoin pour des investigateurs de redoubler leurs efforts pour développer une classe différente de vaccins — ceux qui produisent des anticorps pour détruire le VIH.

La recherche du vaccin au début des années 90 emprunta cette approche traditionnelle pour les vaccins, mais ils ont rapidement rencontré des obstacles. Par opposition aux vaccins qui comptent sur les cellules T-killer, un vaccin anticorps introduit des protéines du VIH dans le corps afin de stimuler la production d'anticorps neutralisants. Ces derniers vont se ruer sur le VIH qui circule librement dans le corps, bloquant sa capacité à rentrer dans les cellules tout en les marquant pour destruction.

Le travail sur les anticorps neutralisants est devenu démodé parce que la surface du VIH est couverte par divers sucres. Cette barrière rend la tâche difficile aux anticorps qui essaient d'atteindre les protéines virales. Le VIH peut facilement muter et rendre son enveloppe imperméable à n'importe quel anticorps qui peut effectivement le bloquer. Par conséquent, les premiers vaccins anticorps prometteurs ne se sont pas révélés être suffisamment protecteurs. Cet échec déclencha un virement vers l'immunité cellulaire.

"Les gens disent que cela sera difficile", déclara Dr Susan Zolla-Pazner, se référant aux vaccins basés sur les anticorps. Toutefois, Zolla-Pazner, Directeur du Laboratoire de Recherche Immunologique du "Veterans Affairs Medical Center", à New York, a longtemps été un champion de la promotion du besoin d'un vaccin capable d'induire des anticorps neutralisants contre le VIH. Sa recherche a continué à se pencher sur cette approche parce que, bien que l'immunité cellulaire puisse contrôler l'infection, il n'y a jamais eu la prétention qu'elle pouvait prévenir l'infection.

À la conférence sur les rétrovirus, la présentation de Zolla-Pazner se concentra sur les anticorps pouvant se lier à une zone de l'enveloppe du VIH connue comme "la boucle V3". Cette boucle joue un rôle important en aidant l'entrée du virus dans les cellules. Les anticorps isolés d'individus VIH-positifs sont capables d'interférer avec cette partie de la protéine virale et arrêter l'entrée du VIH dans la cellule. La protéine de boucle V3 peut facilement changer sa structure mais les anticorps sont capables de neutraliser le VIH ayant des variations de la séquence de la boucle V3.

La question devient alors: quelle substance peut servir de vaccin en évoquant de tels anticorps dans l'organisme? Zolla-Pazner qualifia cette question de "immunologie

inverse". Elle commença sa présentation avec une référence à "Karnac le Magnifique", un personnage très populaire de Johnny Carson. Tout comme Karnac qui connaissait la réponse mais a dû chercher la question, les chercheurs, comme Zolla-Pazner, travaillent à reculons.

Ni Zolla-Pazner, ni Karnac ne savent quelle substance pourrait être utilisé pour produire des anticorps aussi largement neutralisants, mais ils travailleront à la trouver. Zolla-Pazner fit noter que c'était un moment intéressant pour la recherche vaccinale parce que les chercheurs peuvent maintenant se concentrer sur une conception

rationnelle des vaccins de la même façon que la conception rationnelle des médicaments produisent des anti-VIH efficaces. Son principal message sur les anticorps neutralisants : "remettez les sur la table. C'est important".

Il semble que c'est exactement ce qui se passe. Plusieurs chercheurs "ont placé la fourchette cellulaire sur le chemin" déclara Zolla-Pazner. Toutefois, "Nous allons devoir avoir un vaccin qui induise à la fois les anticorps et une réponse cellulaire".

AIDSVAX : Peut-être que Cela ne Marche Qu'à Chicago

Par Dave Gilden — Recherche par Gretchen Schmelz
(et excuses à Sam Cooke de Chicago)

Le plus grand souhait de ceux qui luttent contre le sida est qu'un vaccin contre le VIH pourra tout bonnement et simplement juguler l'épidémie, rendant discutables toutes les barrières politiques et personnelles à la prévention traditionnelle du sida. Avec une anticipation croissante depuis la Conférence Internationale sur le Sida de juillet dernier, ils ont attendu les résultats du premier essai, à grande échelle, de l'efficacité du vaccin. A la conférence, VaxGen, développeur du vaccin, annonça que son vaccin pourrait être mis sur le marché dans l'intervalle de trois ans.

L'attente pour le vaccin AIDSVAX de VaxGen devint plus désespérée, cet hiver, après qu'une première version du vaccin VIH de Merck ait été le sujet d'un rapport négatif à la 10ème Conférence sur les Rétrovirus (voir article # 3 de ce bulletin). Les singes qui ont reçu le vaccin de Merck ont été incapables de résister à une infection expérimentale par un virus similaire au VIH. Ils ont d'abord eu une infection subaiguë faible mais sont, plus tard, devenus malades et sont morts.

Le vaccin de Merck incite les cellules immunitaires à tuer les cellules infectées par le VIH alors que AIDSVAX provoque la production d'anticorps pour bloquer le VIH libre dans le sang. Ces anticorps peuvent être importants pour la protection contre l'infection initiale.

Il y a des obstacles énormes à la découverte d'un vaccin efficace, basé sur les anticorps, parce que le VIH subit rapidement des mutations pour se protéger contre l'attaque des anticorps. AIDSVAX est basé sur seulement deux souches de VIH. Davantage de souches pourraient être ajoutées afin de protéger contre les variants résistantes, mais, poursuivre le VIH de cette façon menace d'être une tâche herculéenne.

Manipulation des Données à leur Avantage

VaxGen annonça ses résultats à une conférence de presse

le lundi 24 février 2003. Toutefois, la tournure que la compagnie a utilisée pour présenter les données laissa plus de confusion que jamais autour du développement du vaccin.

En gros, le vaccin semble n'avoir aucun effet protecteur sur les 5.000 volontaires recrutés à cause de leur risque élevé de contracter le VIH. Environ 5,7% des enrôlés tant de la cohorte vaccin que de la cohorte placebo sont devenus infectés par le VIH au long des trois années de suivi. "Tout le monde est très déçu que nous n'ayons pas enregistré une efficacité générale du vaccin", déclara Susan Buchbinder, un investigateur de AIDSVAX qui enrôla 150 volontaires au Département de Santé Publique de San Francisco.

Environ 95% des volontaires de l'étude étaient des homosexuels, et la plupart blancs. Toutefois, une catégorisation par race trouva une différence surprenante : sur les 203 noirs qui ont reçu le vaccin, quatre (2%) sont devenus infectés, par comparaison à 9 sur 111 (8,1%) dans le groupe placebo. VaxGen proclama la protection calculée de 78%. "Nous avons pour la première fois des chiffres spécifiques suggérant qu'un vaccin a prévenu l'infection VIH chez les hommes", déclara Philip Berman, Vice-Président Senior de VaxGen pour la Recherche et le Développement.

Toutefois, plus on fait d'analyses, plus grande est la probabilité de trouver une réponse positive quelque part. Buchbinder ajouta : "Si, réellement, le vaccin est efficace chez les afro-américains, alors, ce serait fantastique. Toutefois, l'étude n'a pas été conçue pour avoir une réponse sur l'efficacité dans différents groupes raciaux et, il est possible que le résultat, bien qu'ayant une signification statistique, ne soit pas 'réel'. Il est donc possible que d'autres facteurs, comme la localisation de l'essai, le com-

portement, l'âge ou le genre, pourraient expliquer les différences entre les afro-américains recevant le vaccin par rapport au placebo”.

Presque tout le bénéfice apparent aux afro-américains est survenu parce que quatre femmes noires de Chicago, de la branche placebo, ont contracté le VIH. Un autre aspect bizarre est que les branches du placebo et du vaccin étaient très rapprochées jusqu'aux derniers mois de l'essai, quand plusieurs receveurs du placebo sont devenus infectés. Les variations par chance dans la pratique sécuritaire du sexe ou dans les souches de VIH pourraient expliquer ces résultats.

Quelle Merveilleuse Etude ce Serait

VaxGen promet des analyses plus approfondies pour prouver que certaines différences dans la réponse immunitaire — tel que le niveau et le type d'anticorps contre le VIH — sont en dessous des différences observées de l'efficacité vaccinale. Il n'y a pas de standards établis pour la corrélation entre la protection vaccinale et les anticorps. Les personnes qui produisent davantage d'anticorps ou ceux les plus puissants après le vaccin, pourraient bien

avoir été plus résistantes au VIH même avant le vaccin. Un fait évident est que les afro-américains ne sont pas moins susceptibles au VIH que les américains d'origine européenne. Pourquoi, alors, devraient-ils mieux répondre à un vaccin contre le VIH?

La compagnie portant l'emphase sur ses données très limitées d'un petit sous-groupe de non-blancs a pour but de maintenir ses espoirs en vie (aussi bien que le prix de son action à la bourse, qui malgré tout a chuté de plus de 50% après l'annonce de l'essai.) VaxGen est en train de jouer sur le désespoir des afro-américains, et des africains également.

Une démonstration solide que AIDSVAX marche seulement chez les personnes d'origine africaine ou afro-américaine — ou chez les femmes — aurait nécessité l'enrôlement de milliers de ces individus. Dans le meilleur des cas, l'étude actuelle démontre comment le manque de recherche du VIH dans les groupes défavorisés, conduit à la confusion. Le pire est que 5000 volontaires à haut risque sont maintenant inéligibles pour les études de vaccins ayant de meilleures chances de succès.

Le Tenofovir Maintenant dans les Deux Camps

par Kristen Kresge

Le tenofovir, un médicament récemment approuvé pour le traitement d'une infection VIH établie, peut aussi jouer un rôle dans la prévention même du virus. Le médicament a été mis sur le marché sous la dénomination commerciale “Viread” par “Gilead Sciences” de Foster City, Californie.

Gilead Sciences annonça en Mai dernier (2002) que le NIH (Institut National Américain pour la Santé) a initié une étude de phase I pour déterminer la sécurité et l'acceptabilité du tenofovir sous forme de gel pour bloquer la transmission vaginale du VIH. Le potentiel du tenofovir va au delà d'une utilisation microbicide pour être une vraie prophylaxie avant exposition.

En octobre, la Fondation Bill & Melinda Gates a accepté de financer un essai pionnier de l'utilisation du tenofovir par voie orale dans la prévention du VIH. Family Health International de Research Triangle, Caroline du Nord supervisera cette étude. A la fin de cette année, FHI commencera à enrôler environ 1600 femmes de pays en développement qui ont un risque élevé de contracter le VIH par voie sexuelle.

L'utilisation de médicaments anti-VIH pour la prophylaxie n'est pas un nouveau concept, particulièrement dans les populations où le condom est peu fiable. Les femmes employées comme travailleuses du sexe dans plusieurs pays

africains ont du mal à négocier l'utilisation du condom par leurs partenaires. Ces femmes pourraient grandement bénéficier d'une méthode de prévention qu'elles peuvent contrôler. De plus, avec la non disponibilité de vaccins efficaces dans un futur proche, un regain d'attention a été donné à l'utilisation de médicaments approuvés pour la prévention du VIH chez les adultes. “C'est vraiment un sujet brûlant qui paraît encourageant”, déclara Dr Ward Cates, Président de l'Institut pour la Santé Familiale de FHI.

Sécurité et Convenance

La sécurité et la convenance sont les facteurs les plus importants dans la recherche d'un médicament pour la prophylaxie avant exposition. N'importe quelle drogue puissante avec un bon profil de sécurité et de toxicité couplée à une administration quotidienne unique peut remplir ce rôle — ce qui fait du tenofovir un choix évident pour cette étude. Le tenofovir est bien toléré et, en général, son profil de sécurité est supérieur à celui de la nevirapine, antirétroviral plus ancien qui est également étudié dans le cadre de la prophylaxie avant exposition. La nevirapine peut entraîner des éruptions sévères et des troubles sévères de la fonction hépatique pouvant mettre la vie en danger.

“Comme médicament à administration orale, il [le tenofovir] a un très bon profil de sécurité”, déclara Cates. “C’est un merveilleux médicament à considérer”.

Le tenofovir est également préféré à la nevirapine parce que le VIH développe très rapidement une résistance à ce dernier. Par contre, la résistance au tenofovir se développe relativement en plus de temps. Dans des tests de laboratoire, les souches de VIH qui sont résistants au tenofovir ont tendance à être moins virulentes que les virus non mutés.

La résistance est une menace importante dans des situations où un grand nombre de personnes est en train de prendre le médicament de façon irrégulière, en fonction de leur activité sexuelle. L'exposition intermittente à un médicament aide le virus à développer une résistance à ce médicament.

L'étude de la prophylaxie avant exposition de FHI (PREP) va principalement évaluer les données de sécurité primaire, dont les fonctions hépatique, rénale et osseuse. La densité minérale osseuse sera soumise à une surveillance étroite parce que c'est la seule zone où des problèmes de sécurité sont survenus avec le tenofovir. Dans certaines études, les animaux recevant le tenofovir ont développé une maladie osseuse dénommée ostéomalacie (diminution du calcium [dans l'os, causant son ramollissement]). La dose utilisée dans ces études était bien plus élevée que celle prescrite pour les hommes. De plus, la complication a été traitée et un rétablissement complet est survenu avec la discontinuation du médicament.

Les études qui ont analysé la capacité du tenofovir à prévenir l'infection chez les singes, à la fois avant et après exposition, ont été très encourageantes. Cates a prédit que le tenofovir aura un impact majeur sur la prévention dans les pays à ressources limitées où les femmes sont souvent employées temporairement comme travailleuses du sexe.

Commencer d'Emblée avec une Etude à Grande Echelle

La totalité des 1600 participants de l'étude PREP seront des femmes non infectées ayant une occupation sexuelle à haut risque et une histoire de maladies sexuellement transmissibles. Les quatre [futurs] sites de l'étude — trois en Afrique et un en Asie — n'ont pas encore été déterminés.

Les femmes volontaires, assignées de façon aléatoire à la branche expérimentale de l'étude, recevront une pilule de 300 mg de tenofovir chaque jour. Celles de la branche de contrôle recevront une pilule placebo. Les deux branches, expérimentale et placebo, bénéficieront de conseils sur la pratique sécuritaire du sexe et l'utilisation du condom. L'étude est aveugle et durera une année.

Il n'y a pas eu d'étude d'acceptabilité pour déterminer si des volontaires en bonne santé accepteront de prendre une pilule chaque jour ou pour clarifier comment la prophylaxie avant exposition avec le tenofovir va affecter leur comportement sexuel. Ces problèmes seront analysés au cours de l'étude, mais le but principal est d'obtenir des informations sur la sécurité et la tolérance du médicament dans une population non infectée. FHI espère démontrer que le médicament est acceptable, sécuritaire et d'administration facile.

L'organisation est en train d'enrôler une cohorte particulièrement nombreuse pour l'étude initiale. Elle

espère que le degré selon lequel le tenofovir protège contre le VIH sera aussi révélé par l'étude. “En fin de compte, le médicament pourrait être si efficace que nous pourrions être capables de démontrer que, dans cette étude, le tenofovir protège, par rapport au placebo”, déclara Cates.

Si le tenofovir est jugé efficace, Gilead considèrera la distribution du médicament dans les zones géographiques où le besoin pour la prévention est le plus élevé. “Il y a de fortes chances que le tenofovir pourrait avoir un effet dans ces circonstances”, rapporta Jim Rooney, Vice-Président pour la Recherche Clinique pour Gilead Sciences. “Nous nous engagerions à rendre ces médicaments disponibles dans ces régions”.

L'hiver dernier, Gilead annonça ses plans de vendre le tenofovir sans profit à des cliniques établies dans 68 pays pauvres. Ce programme est seulement pour le traitement du VIH mais pas pour la prévention.

“A défaut d'un vaccin, il est sensé de considérer d'autres stratégies pour prévenir l'infection. Nous sommes très enthousiastes à ce sujet”, déclara Rooney. Il ajouta toutefois : “Nous voulons d'abord savoir si cela marche”!

amfAR

AIDS RESEARCH

Service d'Information sur les Traitements

Dave Gilden
Directeur du Programme et Editeur

Gretchen Schmelz Armstrong
Rédactrice de l'Annuaire des Traitements

Kristen Kresge
Journaliste Permanente

Elizabeth Paukstis
Rédactrice Adjointe

Melissa Laurie
Adjointe à la Rédaction

Bernard Boey
Webmestre / Directeur Artistique

Candida Scott
Liaison Communautaire

Howard Grossman, MD
Médecin Consultant

Raoul Norman-Tenazas
Yolande Hunter
Conception et Graphiques

Version Espagnole
Grupo de Trabajo sobre
Tratamientos de VIH (gTt)
Barcelone, Espagne

Version Française
Haïti Medical
Haitimedical.com
Rochester, NY

© 2003, Tous Droits Réservés