

combinés contiendra des virus canarypox qui porteront davantage de gènes du VIH et qui, par conséquent, produiront plus de protéines virales ; le vaccin de rappel contiendra des protéines gp120 produites à partir de VIH isolés chez des personnes séropositives. Ces vaccins, en cours de production, seront bientôt testés chez l'homme.

D'autres équipes continuent à chercher un vaccin à base de virus vivant atténué. Un vaccin de ce type imitant parfaitement le VIH actif devrait théoriquement être efficace pour activer l'immunité cellulaire, l'immunité humorale et peut-être même d'autres modes de protection encore inconnus. En éliminant systématiquement tous les gènes de la réplication virale, les immunologistes espèrent mettre au point un variant du virus capable de déclencher une réaction immunitaire efficace, sans risque que la personne vaccinée soit infectée.

Récemment, des médecins américains se sont portés volontaires pour participer au premier essai clinique d'un vaccin à VIH vivant atténué : on suivra les réactions immunitaires des volontaires et l'on étudiera l'innocuité à long terme du vaccin. Les volontaires pensent que les promesses de cette approche l'emportent sur les risques potentiels pour leur santé. Toutefois, cet essai est très controversé, et beaucoup de virologistes (auxquels nous nous associons) pensent que les virus VIH atténués devraient être parfaitement étudiés chez les primates avant d'être testés chez l'homme.

Les singes et le SIDA

Des vaccins à base de virus de l'immunodéficience simienne (le VIS, un virus apparenté au VIH qui infecte les singes) vivant atténué ont été testés chez le macaque et chez d'autres primates. Les singes infectés par des souches pathogènes du VIS ont un syndrome du type SIDA. Grâce à ce modèle, les virologistes peuvent tester l'innocuité des vaccins à base de virus vivant atténué ; ils vérifient aussi si ce vaccin protège les animaux lorsqu'ils sont exposés ultérieurement à des souches pathogènes du VIS. Plusieurs vaccins à VIS atténué se sont révélés très efficaces, bloquant la prolifération d'un virus sauvage.

On comprend encore mal les mécanismes de la protection vaccinale chez les macaques : les animaux qui sont



Fred Whitehead, Animals Animals

4. LE MACAQUE RHÉSUS est utilisé pour l'étude des vaccins. Des animaux vaccinés avec une forme simienne du VIH, vivante et atténuée, ont résisté à une infection ultérieure par le virus simien naturel. Toutefois, le vaccin lui-même a déclenché la maladie chez certains singes.

effectivement protégés contre le VIS n'ont pas nécessairement des concentrations élevées en anticorps neutralisants ni en lymphocytes T cytotoxiques activés. Les effets protecteurs résulteraient d'une interaction des anticorps et des lymphocytes auxiliaires et cytotoxiques activés, voire d'autres aspects de l'immunité. Des travaux complémentaires devront préciser comment les vaccins contre le VIS protègent les animaux.

Les premiers essais semblaient avoir établi l'innocuité d'une vaccination avec le VIS vivant atténué, mais le nombre d'animaux vaccinés évoluant vers un syndrome de type SIDA, même en l'absence d'une contamination par un virus sauvage, ne cesse d'augmenter. D'autres études, faites sur un plus grand nombre d'animaux, sont en cours, mais les premiers résultats semblent indiquer que les vaccins à virus vivant atténué ne confèrent pas une immunité totale et qu'ils pourraient même déclencher la maladie. La plus grande prudence est de mise avant de tester de tels vaccins chez l'homme.

Si le système immunitaire des personnes infectées par le VIH n'élimine pas le virus, pourquoi un vaccin activant les mêmes réactions immunitaires bloquerait-il l'infection ? Les vaccins avantageraient l'organisme, car le système immunitaire serait prêt à attaquer le VIH dès son apparition ; la défense serait immédiatement prête, l'organisme gagnerait un temps précieux et la vaccination lui permettrait peut-être de maîtriser l'agent infectieux.

À quand un vaccin efficace ?

On n'a pas encore la preuve de l'efficacité d'une vaccination. De surcroît, la grande variabilité génétique du VIH risque de réduire l'efficacité des vaccins en cours de mise au point : la protéine Env (et, dans une moindre mesure, d'autres protéines du virus) des différentes souches de VIH isolées chez des personnes séropositives dans diverses régions du monde ont des structures différentes. Ces variations rendront-elles inefficaces les vaccins anti-VIH ?

Il y a pourtant un espoir. À mesure que nos connaissances sur le VIH ont progressé, nous avons compris que, si les concentrations sanguines en VIH restent faibles, une personne séropositive peut ne jamais évoluer vers la phase SIDA. Cette découverte est encourageante, car un vaccin, même peu efficace, limiterait la charge virale, jugulerait partiellement l'infection et réduirait les symptômes.

Nous ne disposerons vraisemblablement pas d'un vaccin avant cinq ans. Même si la combinaison d'un vaccin par un canarypox modifié et d'un rappel avec de la gp120 semble stimuler l'immunité cellulaire et déclencher une production abondante d'anticorps à large spectre, les essais cliniques dureront encore plusieurs années. En attendant, les immunologistes continueront à étudier d'autres approches pour aider le système immunitaire à lutter contre le VIH.

David BALTIMORE, directeur de l'Institut de technologie de Californie, préside l'Institut américain de recherche sur les vaccins contre le SIDA. Carole HEILMAN dirige le département SIDA de l'Institut d'allergologie et des maladies infectieuses de Bethesda.



Prévenir l'infection après une exposition au VIH

SUSAN BUCHBINDER

Un traitement administré juste après l'exposition au virus réduirait les risques d'infection.

Existe-t-il une «pilule du lendemain» qui empêche l'infection de se développer après une exposition au VIH? Le médecin qui n'hésiterait pas à la prescrire à une femme qui vient d'être violée doit-il avoir la même attitude thérapeutique quand il est consulté par une personne dont le partenaire est séropositif et dont le préservatif s'est déchiré au cours d'un rapport sexuel? Ou par une personne qui a eu des rapports sexuels non protégés avec un inconnu?

Contrairement à ce que l'on suppose, la réponse à ces questions n'est pas simple. Les données accumulées ne sont pas toutes cohérentes, mais plusieurs études semblent montrer que, dans certaines conditions, l'administration de médicaments anti-VIH après une exposition au virus préviendrait l'infection.

D'après des expériences réalisées en laboratoire, l'administration de médicaments anti-VIH soit avant, soit dans les 24 heures qui suivent l'exposition, peut protéger des animaux de laboratoire d'une infection par le VIH ou par un virus apparenté qui infecte les singes. La protection dépend du type et de la durée du traitement antiviral.

Pour notre espèce, un tel traitement serait également efficace. On diminue la transmission du VIH des futures mères à leur bébé en les traitant par la zidovudine (AZT) pendant la grossesse et pendant l'accouchement, et en administrant le médicament aux bébés juste après la naissance.

D'autres résultats encourageants viennent d'une étude menée auprès de professionnels de la santé qui ont été exposés au sang de patients séropositifs, après s'être piqués avec une seringue ou après s'être coupés. L'étude

a montré que les personnes qui avaient reçu de la zidovudine après l'exposition étaient moins fréquemment infectées que celles qui n'avaient pas été traitées. Toutefois, cette analyse n'était pas assez rigoureuse pour prouver l'efficacité d'un traitement préventif après exposition.

Quelques protocoles de prévention après une exposition au VIH

Médicament	Type
Bithérapie de référence :	
Zidovudine (Retrovir, AZT)	Inhibiteur de la transcriptase inverse
et	
Lamivudine (Epivir, 3TC)	Inhibiteur de la transcriptase inverse
Autre bithérapie possible :	
Stavudine (Zerit, d4T)	Inhibiteur de la transcriptase inverse
et	
Didanosine (Videx, ddl)	Inhibiteur de la transcriptase inverse
Quand la personne contaminante a une infection par le VIH avancée, une charge virale élevée ou qu'elle a déjà été traitée par l'un des médicaments proposés pour la bithérapie, on peut ajouter :	
Nelfinavir (Viracept)	Inhibiteur de la protéase
ou	
Indinavir (Crixivan)	Inhibiteur de la protéase

CERTAINS TRAITEMENTS peuvent, s'ils sont administrés rapidement, réduire les risques d'infection après une exposition au VIH. Ils doivent généralement être poursuivis pendant quatre semaines.

L'efficacité n'étant pas démontrée, nous devons être certains que le traitement ne présente pas des risques inacceptables pour les personnes traitées. Nous connaissons les effets secondaires à court terme des médicaments anti-VIH sur les personnes séropositives, mais nous ne savons presque rien de leurs effets à long terme sur des personnes qui ne sont peut-être pas infectées. En outre, nous n'avons qu'une très vague idée de la durée optimale d'un tel traitement préventif après une exposition au VIH.

En dépit de ces incertitudes, on conseille généralement un traitement préventif aux professionnels de la santé qui ont été exposés à du sang ou à des liquides corporels contaminés par le VIH (en se piquant avec une aiguille, par exemple). Les médicaments recommandés appartiennent à l'arsenal thérapeutique utilisé chez les personnes séropositives : la zidovudine, la lamivudine et, éventuellement, un des inhibiteurs de la protéase (voir le tableau ci-contre). Ces composés sont efficaces contre le VIH quand ils sont combinés. D'autres traitements sont envisageables si la personne risque d'avoir été contaminée par une souche de virus résistant à l'une de ces substances ou si son état de santé l'exige.

Contrairement aux apparences, la «pilule anti-VIH du lendemain» n'est pas un traitement simple : les traitements imposent deux prises de médicaments par jour pendant quatre semaines. Les personnes qui suivent ce traitement préventif ont souvent des effets secondaires temporaires, notamment des maux de tête, des nausées, une grande fatigue et une anémie. De surcroît, elles doivent en accepter les risques potentiels à

long terme (et qui sont inconnus) et savoir que le VIH devient souvent résistant aux médicaments qu'il rencontre. Si une personne est infectée malgré le traitement préventif et si le virus devient résistant, les options thérapeutiques ultérieures seront réduites.

La prévention hors du milieu médical

Le traitement préventif recommandé aux soignants exposés devrait-il l'être également aux personnes exposées au VIH lors de rapports sexuels ou de l'injection de drogues par des seringues contaminées ? La seule réponse que l'on peut faire, même si elle n'est pas satisfaisante, est : peut-être

Certaines expositions sont dangereuses : le risque d'infection après un seul rapport anal avec un homme séropositif, par exemple, semble aussi élevé qu'avec une piqûre par une aiguille contaminée par le VIH.

Toutefois, les conditions des expositions professionnelles et non professionnelles diffèrent notablement, et un traitement préventif après exposition administré à une personne qui n'est pas un professionnel de la santé risque d'être inefficace, voire d'augmenter les risques.

Lorsqu'un professionnel de la santé se pique avec une aiguille infectée, il sait immédiatement qu'il risque d'avoir été exposé au virus, et il peut bénéficier d'une prophylaxie préventive. De plus, les médecins de son établissement ont accès au dossier médical de la personne séropositive potentiellement contaminante, ce qui permet d'optimiser le traitement : si un médicament s'est révélé inefficace chez cette personne, on ne le prescrit pas à la personne exposée accidentellement.

En revanche, les personnes exposées lors de relations sexuelles ou d'injection intraveineuse de drogues ne connaissent pas nécessairement l'état de santé de leur partenaire ou des personnes ayant utilisé la même seringue, et aucun dossier médical n'est généralement disponible. En outre, il n'est pas toujours évident de se faire rapidement soigner.

Cet obstacle est important, car, d'après les données disponibles, un traitement préventif doit commencer très tôt après l'exposition. Un traitement commencé au cours des heures qui suivent l'exposition a plus de chances d'être efficace qu'un traitement commencé un jour après ; 72 heures après

l'exposition, il n'y a vraisemblablement aucun bénéfice à en espérer.

Même quand une exposition non professionnelle est avérée et quand la personne consulte rapidement, le médecin traitant hésite parfois à prescrire le traitement : si la personne traitée ne suit pas rigoureusement la prescription ou si elle continue à être exposée de façon répétée au virus pendant la durée du traitement, des virus résistant aux médicaments risquent d'apparaître. Beaucoup de personnes ont des difficultés à respecter les contraintes du traitement, et certaines s'astreignent difficilement à des pratiques sexuelles sans risques ou à l'utilisation de seringues propres.

D'autres risques existent. Des personnes qui savent qu'un traitement préventif après exposition est disponible risquent de prendre moins de précautions : l'augmentation du nombre de prescriptions du traitement préventif après exposition risque de faire croître l'incidence de l'infection dans la population générale. En revanche, les professionnels de la santé restent prudents, même quand ils savent qu'un traitement préventif après exposition existe.

Diverses études devraient clarifier les avantages et les inconvénients du traitement préventif chez les personnes exposées dans un contexte non professionnel. Les médecins confrontés à une personne craignant d'avoir été contaminée devraient évaluer les risques d'infection, en fonction du type d'exposition et de la probabilité que le partenaire soit séropositif. Un traitement préventif est généralement prescrit après un viol ou après des expositions sexuelles risquées (en cas de rupture d'un préservatif, par exemple). Les traitements répétés augmentant les risques de sélection de variants résistants, les médecins ne prescrivent généralement pas de traitement préventif après exposition aux personnes régulièrement exposées au virus.

Le traitement préventif après exposition est une stratégie de dernier recours pour prévenir l'infection par le VIH. Il n'empêchera pas l'expansion mondiale de ce virus mortel, que seuls les programmes de prévention avant exposition et la recherche d'un vaccin efficace devraient endiguer.

Susan BUCHBINDER dirige le département de recherche sur le VIH à l'Institut de santé publique de l'Université de San Francisco.



SIDA et éthique

TIM BEARDSLEY

Les essais cliniques menés dans les pays en développement sont parfois controversés, car, selon certains biologistes, ils ne respectent pas toujours les règles éthiques appliquées dans les pays industrialisés.

Depuis l'apparition de la pandémie de SIDA, les personnes atteintes de la maladie ou infectées par le VIH sont victimes de discriminations, dans tous les pays du monde. De surcroît, le coût élevé du traitement et sa durée aggravent les difficultés posées, à un degré moindre, par les autres maladies graves. Diverses questions éthiques sont âprement débattues. Comment traiter les personnes séropositives sans discrimination raciale ou sociale ? Comment peut-on s'assurer que les tests d'évaluation des nouveaux traitements respectent les règles de l'éthique ?

Le public et le personnel médical ont parfois des attitudes discriminatoires vis-à-vis des personnes séropositives, par peur de la contamination. Les batailles

juridiques qui ont commencé avec l'épidémie continuent aujourd'hui.

La discrimination n'est que l'un des nombreux problèmes moraux posés par le VIH aux professionnels de la santé et à la société. Le meilleur traitement aujourd'hui disponible, une combinaison de trois substances qui bloquent la prolifération du virus, doit être poursuivi indéfiniment et coûte plus de 60 000 francs par an. Bien que les États américains aient institué des programmes d'aide pour fournir des médicaments anti-VIH à ceux qui ne pourraient se les procurer, les fonds disponibles sont limités, et les plus démunis n'ont guère accès aux soins.

L'argent n'est pas l'unique obstacle. La trithérapie exige la prise quotidienne d'au moins huit comprimés anti-VIH (souvent beaucoup plus) à des heures précises. Les personnes qui ne suivent pas scrupuleusement les prescriptions risquent de favoriser la prolifération, dans leur organisme, de virus résistants, ce qui rend un traitement ultérieur plus aléatoire et augmente le risque de transmission de virus résistants à d'autres personnes. C'est pourquoi les médecins conseillent parfois la trithérapie aux personnes qui semblent ne pas pouvoir respecter le traitement.

Les progrès thérapeutiques réalisés au cours des deux dernières années ont également posé des problèmes d'éthique qui influent à présent sur la conduite des essais cliniques. Les médecins ont compris qu'aucun médicament anti-VIH n'est efficace longtemps s'il est administré seul et qu'une telle utilisation favorise la sélection de variants résistants. Ils

en ont déduit que l'on ne devait plus mener des essais de longue durée sur un seul médicament administré à des personnes séropositives. Les obligations éthiques ont notablement augmenté la complexité et le coût des nouveaux essais cliniques.

Est-il décent, par ailleurs, que les pays riches financent, dans les pays pauvres, des recherches qui chez eux seraient contraires aux règles de l'éthique ? La controverse est née en 1997, lorsque les biologistes américains Peter Lurie et Sidney Wolfe (travaillant dans un centre de recherche public) soulignèrent que certains essais menés dans des pays en développement par des instituts publics de recherche étaient contraires à l'éthique. Ces études, menées dans plusieurs pays d'Afrique et d'Asie, devaient établir si un traitement de courte durée par la zidovudine (AZT), ou par d'autres substances peu coûteuses, empêchait la transmission du VIH des mères infectées à leur enfant.

Les responsables de l'étude savaient, avant le début de celle-ci, que la zidovudine diminue la transmission du VIH d'environ deux tiers quand le médicament est administré durant les 26 dernières semaines de la grossesse, lors de l'accouchement (par voie intraveineuse), puis au bébé pendant six semaines. Toutefois, le coût du traitement (de l'ordre de 5 000 francs) en interdit l'usage généralisé dans les pays en développement.

Les essais controversés visaient à déterminer l'efficacité d'un traitement dix fois moins coûteux, où la zidovudine ou d'autres médicaments seraient administrés seulement pendant les trois ou quatre dernières semaines de la



David Guttenfelder, Associated Press

CETTE FEMME ENCEINTE, contaminée par le VIH, en Côte-d'Ivoire, envisage de participer à un essai clinique qui pourrait éviter qu'elle ne transmette le virus à son enfant.

grossesse. P. Lurie et S. Wolfe protestaient contre l'essai, car il consistait à évaluer l'effet de ce traitement limité contre un placebo : certaines mères recevraient le traitement pendant quatre semaines, les mères du groupe témoin ne recevraient qu'un placebo, sans aucune efficacité pour le bébé. Selon eux, on devait comparer le traitement de courte durée et le traitement que l'on savait efficace, de longue durée, et comparer les résultats.

Pour les partisans de l'essai contre placebo, dont Harold Varmus, directeur de l'Institut américain pour la santé, un tel essai donnerait plus de résultats et plus rapidement ; les placebos sont nécessaires pour établir les taux de transmission en l'absence de traitement, car ces derniers varient d'une région du monde à l'autre. Enfin, les placebos aident à évaluer la toxicité des médicaments testés : l'anémie, l'un des effets secondaires de la zidovudine, est beaucoup plus fréquente dans les populations sous-alimentées que dans les pays industrialisés. Selon les partisans du placebo, ces essais n'étaient pas nuisibles, puisque le placebo (l'absence de traitement) était la situation habituelle dans les pays concernés par l'étude.

Les adversaires n'ont pas été convaincus. Quelle que soit la toxicité de la zidovudine ou des autres médicaments, ne devait-on pas d'abord épargner les bébés qui auraient été sauvés si l'on avait administré le traitement long à la place du placebo ? Enfin, les participants aux essais ne leur semblaient pas avoir été informés en toute honnêteté.

De telles recherches ne semblent répondre aux impératifs éthiques que si l'on projette d'étendre le traitement, s'il se révèle efficace, à la population locale ; or ce n'était pas le cas de l'étude controversée. Yohana Mashalla, vice-président de l'Association médicale de Tanzanie, dénonce ces recherches qui visent à démontrer, dans des pays en développement, la valeur de traitements qui sont ensuite adoptés dans les pays industrialisés.

Quoi qu'il en soit, l'une des études, conduite en Thaïlande, a effectivement montré, en février 1998, que l'administration de zidovudine pendant trois à quatre semaines diminue notablement la transmission (mais moins efficacement que le traitement long). Au cours des semaines qui suivirent, le traitement de courte durée a été admi-

nistré aux femmes qui participaient aux essais, dans le monde entier, et qui n'avaient reçu auparavant que le placebo. Le fabricant de la zidovudine, le Laboratoire *Glaxo Wellcome*, a annoncé qu'il allait réduire le prix de commercialisation du médicament dans les pays en développement.

En utilisant des placebos, on obtient plus rapidement des réponses à des questions cruciales, mais parfois au détriment des malades, qui ne reçoivent pas le meilleur traitement disponible.

L'amélioration des modèles statistiques devrait aider les médecins à choisir le meilleur traitement pour leurs malades. En utilisant des méthodes mathématiques d'analyse des résultats, les biologistes évaluent l'efficacité d'un traitement, tout en soumettant moins de patients à des traitements peu efficaces ; ils ajustent les traitements des nouveaux participants à l'étude en fonction des résultats obtenus sur les personnes déjà traitées.

De tels protocoles conçus en fonction des résultats sont encore peu répandus, car les médecins ne maîtrisent pas toujours les mathématiques requises. Ces méthodes sont pourtant intéressantes du point de vue éthique, surtout dans les recherches menées sur les maladies graves, à un stade avancé.

D'autres dilemmes surgiront lorsqu'on testera à grande échelle des vaccins potentiels contre le VIH. La trithérapie étant le traitement de référence dans les pays industrialisés, les médecins devront la prescrire à tous les participants aux essais vaccinaux qui contracteront l'infection. Les fabricants de vaccins reculeront peut-être devant le coût des trithérapies à fournir, ne serait-ce que temporairement, aux milliers de personnes qui participeraient aux essais.

Le VIH continuera à poser des cas de conscience à la société tant que des traitements peu coûteux et efficaces, ainsi que des vaccins, ne seront pas disponibles pour tous. Seules des recherches actives mettront fin à ces dilemmes. En attendant, les malades qui n'ont d'autre espoir que de s'engager dans l'essai clinique d'un nouveau médicament ou d'un vaccin doivent le faire en ayant conscience qu'ils prennent un risque, mais peut-être un risque raisonnable, qui profitera en outre à l'ensemble de l'humanité.

