



**I**NTERNATIONAL **P**ARTNERSHIP *for* **M**ICROBICIDES

## **L'utilisation de médicaments antirétroviraux (ARV) dans les microbicides et le potentiel de développement de souches de VIH pharmacorésistantes**

**Une déclaration consensuelle de l'IPM et du Comité exécutif du Conseil  
consultatif scientifique de l'IPM**





## **L'utilisation de médicaments antirétroviraux (ARV) dans les microbicides et le potentiel de développement de souches de VIH pharmacorésistantes**

### **Introduction**

Les microbicides utilisés comme produits vaginaux dont l'initiative revient aux femmes pourraient offrir à ces dernières une nouvelle stratégie de prévention du VIH transmis sexuellement.

Les questions se rapportant au problème de pharmacorésistance du VIH ont été débattues depuis la première prise en considération de microbicides vaginaux à base d'antirétroviraux (ARV). Plus spécifiquement, les questions concernant le risque de sélection et de transmission d'une pharmacorésistance du VIH par l'intermédiaire de l'utilisation de microbicides ont été soulevées. Puisque la pharmacorésistance a des implications importantes sur les résultats thérapeutiques du traitement contre le VIH, toute préoccupation concernant l'impact potentiel d'un microbicide sur la pharmacorésistance du VIH ou sa propagation mérite d'être étudiée et débattue.

Il est important de noter que d'autres interventions de prévention du VIH sont allées de l'avant en dépit de problèmes et de préoccupations similaires. Par exemple, dans des programmes conçus pour prévenir la transmission de la mère à l'enfant, l'INNTI névirapine (NVP) s'est révélé sélectionner une résistance chez certaines femmes, et pourtant cela n'a pas empêché les femmes de continuer à l'utiliser et à bénéficier d'autres posologies au cours de leur traitement. Dans ce cas, c'est devenu une question d'équilibre entre les risques potentiels pour profiter des avantages connus de l'utilisation d'un ARV pour la prévention de la transmission du VIH aux nourrissons.

Ce document offre un contexte et une certaine structure aux questions particulières des microbicides vaginaux :

- Une évaluation complète de l'équilibre entre les risques et les avantages potentiels de l'utilisation d'antirétroviraux pour prévenir la transmission du VIH est une priorité pour ceux qui participent à la recherche sur la prévention du VIH.
- Le risque de développement d'une pharmacorésistance est actuellement inconnu.
- Il existe des preuves indiquant que des résultats de traitement efficaces contre le VIH, utilisant une thérapie de première ligne, peuvent être obtenus même chez les porteurs du virus de l'immunodéficience humaine pharmacorésistant.
- Des études de résistance et de transmission sont essentielles pour mieux comprendre l'incidence potentielle de la pharmacorésistance, ainsi que de ses résultats et de sa gestion. Des essais d'efficacité de microbicides en phase III à grande échelle devront incorporer des sous-études pertinentes sur ces questions.
- Une fois qu'une preuve de concept sera établie, des études particulières sur la résistance chez des femmes infectées par le VIH auront lieu.

En fin de compte, la sélection possible de pharmacorésistance à travers l'utilisation de microbicides contenant des antirétroviraux et les conséquences cliniques aussi bien qu'épidémiologiques peuvent uniquement être adressées dans les essais cliniques.

### **Antirétroviraux comme candidats pour la prévention du VIH chez les femmes :**

En raison de leur efficacité prouvée en tant qu'agents thérapeutiques, les ARV sont des candidats évidents pour de nouveaux outils de prévention du VIH (NPT) comme les microbicides (Grant 2006, Subbarao 2006). Les microbicides utilisés comme produits vaginaux auto-administrés pourraient offrir aux femmes l'occasion de prévenir une infection par le VIH transmise sexuellement.

Quelques questions soulevées :

- Quel est le risque de transmission et de sélection d'une pharmacorésistance du VIH par l'intermédiaire de l'utilisation de microbicides ? Plus spécifiquement :
  - Est-ce qu'un microbicide vaginal pourrait sélectionner des souches de VIH résistantes au médicament (ou à la catégorie de médicament) chez les femmes déjà infectées utilisant le produit ? Les femmes infectées par le VIH peuvent ne pas être conscientes d'une infection pré-existante par le VIH (usage incorrect d'un microbicide préventif) ou peuvent en être devenues infectées pendant leur usage du microbicide (défaillance du ou usage irrégulier).
  - Est-ce qu'un virus pharmacorésistant (du partenaire masculin) peut traverser la barrière d'un microbicide efficace ?

### **Antécédents du traitement contre le VIH et développement d'un virus pharmacorésistant :**

Les ARV inhibent d'importantes étapes dans la réplication du VIH conduisant à déclin spectaculaire de la charge virale et à une amélioration viable des résultats cliniques à long terme, y compris la prévention ou le retardement de la progression d'une infection à VIH au stade du sida.

Toutefois, le succès du traitement ARV a été accompagné du risque de développement d'une pharmacorésistance du VIH. « La pharmacorésistance » fait référence à une sensibilité réduite du VIH par rapport à des ARV spécifiques plutôt qu'à une invulnérabilité totale du virus à tous les ARV. Durant un traitement ARV, la réplication du VIH de type sauvage est fortement supprimée. Toutefois, la réplication rapide et sans erreur du virus mène souvent à l'évolution de changements au niveau du génome viral (mutations), ce qui peut entraîner une réplication du virus en présence de concentrations d'ARV généralement efficaces. En présence continue d'ARV (« pression sélective »), le virus résistant continue sa réplication pour devenir le virus prédominant chez la personne infectée (Brown 2000, Martinez 2006, Johnson 2007, Weinstock 2004). Cependant, l'usage de polythérapies plus récentes d'ARV s'est révélé fortement réduire la réplication résiduelle du VIH et être par conséquent bien plus efficace dans la prévention du développement d'une pharmacorésistance du VIH.

### **Considérations au sujet de l'usage de microbicides et de la pharmacorésistance du VIH :**

Les vastes connaissances en matière de pharmacorésistance du VIH, qui ont été rassemblées dans le domaine thérapeutique, peuvent désormais guider en partie le processus de développement de microbicides préventifs.

Des modèles *in-vitro* servent à étudier quelles mutations du génome viral confèrent une résistance à un ARV particulier et la mesure dans laquelle les changements affectent la sensibilité médicamenteuse du virus. Toutefois, la fréquence réelle de l'émergence de ces mutations et leur véritable effet sur l'efficacité d'un microbicide à base d'ARV peuvent

uniquement être estimés à travers des études de recherche, au cours d'une utilisation plus répandue des microbicides.

Il existe des différences importantes concernant le développement d'une résistance du VIH au traitement et les milieux de prévention.

### **1. Prévention du VIH grâce à des microbicides à base d'ARV chez des femmes non infectées par le VIH :**

Si une femme utilise un microbicide efficace à base d'ARV et ne devient pas infectée par le VIH, il n'existe pas de potentiel de développement de pharmacorésistance. Par conséquent, le meilleur moyen de réduire le risque de sélection de pharmacorésistance du VIH par un microbicide consiste à rechercher le microbicide préventif le plus efficace possible dont l'usage serait strictement observé.

(L'usage potentiel de microbicides pour prévenir la transmission du VIH d'une femme infectée à un homme non infecté ne fait pas l'objet de ce document.)

### **2. VIH pharmacorésistant préexistant (du partenaire masculin) triomphant d'un microbicide :**

La pharmacorésistance n'est généralement pas un effet de type tout ou rien, mais plutôt une réduction de sensibilité d'un virus mutant par rapport au virus de type sauvage. La proportion mutante de la population virale peut également avoir un impact sur la gravité de la pharmacorésistance. Une souche résistante préexistante peut par conséquent vaincre un microbicide s'il n'est pas sensible à la concentration médicamenteuse à laquelle il est exposé dans la lumière vaginale ou les tissus cibles. Il est important de noter que les concentrations médicamenteuses vaginales pouvant être obtenues par l'intermédiaire d'un dosage intravaginal ont de grandes chances d'être plus élevées que celles obtenues par un dosage oral. Par conséquent, l'utilisation de la dose vaginale la plus élevée possible d'un ARV a des chances de réduire le risque d'évasion de l'effet de l'ARV par un virus résistant.

### **3. Sélection de résistance chez les femmes infectées par le VIH et utilisant des microbicides :**

L'usage d'un microbicide préventif à base d'ARV chez une femme non consciente du fait qu'elle est déjà infectée par le VIH peut se traduire par une sélection de souches de VIH résistantes. Si cela est le cas, un traitement oral ultérieur à l'aide du même médicament ou catégorie de médicament peut être moins efficace chez cette femme.

- Il est important de noter que les critères d'entrée pour tous les essais cliniques actuels avec microbicides spécifient que seules des femmes séronégatives pour le VIH peuvent être recrutées et des tests fréquents de dépistage du VIH font partie des protocoles d'études.
- Il est prévu que les microbicides à base d'ARV, une fois approuvés et mis en œuvre dans des programmes de prévention du VIH, seront uniquement utilisés chez des femmes séronégatives. Un dépistage précoce et des tests de suivi régulier réduiraient le risque de développement de pharmacorésistance.

Paramètres influençant le développement d'une pharmacorésistance du VIH :

- La barrière génétique à la pharmacorésistance de la cible particulière du VIH, par ex. : le nombre de mutations nécessaires pour obtenir une pharmacorésistance contre un ARV particulier.
- Les concentrations tissulaires systémiques et locales de l'ARV et leur relation avec le développement de pharmacorésistance. La relation entre les concentrations

médicamenteuses et le développement de résistance varie en fonction des différents médicaments et catégories de médicaments. Les seuils minimums de concentrations médicamenteuses nécessaires pour exercer une « pression sélective » varient. Il a été démontré qu'une administration vaginale d'ARV fournit des concentrations systémiques relativement faibles par rapport aux dosages oraux approuvés.

- La durée d'exposition ARV chez la femme infectée par le VIH avant que cette infection ne soit détectée et que l'usage des microbicides ne soit arrêté.

Il a été démontré que dans les cas où une résistance s'est développée au cours d'une exposition à des ARV pendant un traitement, les patients ayant cessé leur schéma posologique d'ARV ont connu une re-émergence rapide du virus de type sauvage en raison de sa plus grande capacité de réplication (Deeks 2001), de telle sorte qu'il est devenu le virus prédominant. En dépit de la présence d'une sensibilité médicamenteuse moindre chez ces patients, un traitement ARV fournissait encore des avantages immunologiques et virologiques en supprimant le virus non résistant (Di Giambenedetto 2007).

Il y a beaucoup à apprendre d'autres programmes de prévention du VIH qui sont allés de l'avant en dépit de questions similaires. Dans les programmes conçus pour prévenir la transmission du VIH de la mère à l'enfant, une courte exposition à la NVP s'est révélée sélectionner pour une résistance chez certaines femmes (Chaix 2007). Toutefois, une étude a révélé que ces femmes pouvaient être traitées avec succès à l'aide d'un schéma posologique contenant de la NVP, en dépit d'une résistance antérieure à la NVP, à condition qu'une période suffisante soit donnée pour permettre au titrage du virus résistant à la NVP de décliner dans l'organisme. De plus, il a été démontré que la combinaison d'une seule dose de NVP avec un court traitement d'AZT/3TC réduisait l'étendue du développement de résistance à la NVP.

D'après des expériences PrEP (prophylaxie de pré-exposition) au ténofovir chez des singes infectés d'un virus apparenté (SIV), on sait que pour ces cas dans lesquels la PrEP a échoué, le virus décisif initial n'était pas pharmacorésistant.

Ces observations et d'autres suggèrent que l'usage d'un microbicide préventif puisse ne pas conduire à une vaste et rapide propagation de pharmacorésistance du VIH.

## Conclusions

- Les stratégies d'utilisation de microbicides comprendront la création d'un équilibre entre les risques potentiels et les avantages d'utiliser un ARV pour la prévention de la transmission du VIH.
- Le développement d'une pharmacorésistance du VIH à travers des microbicides à base d'ARV peut uniquement survenir quand la transmission du VIH n'est pas empêchée ou qu'une infection par le VIH préexiste. Un dépistage préliminaire de toute infection par le VIH-1 et une augmentation de l'efficacité préventive d'un microbicide devraient fortement réduire le potentiel de pharmacorésistance du VIH.
- Les microbicides à base d'ARV peuvent ne pas réussir à prévenir une infection par certains virus pharmacorésistants. Cependant, puisque la pharmacorésistance comprend divers degrés de sensibilité médicamenteuse et non pas une réponse du type tout ou rien, les fortes concentrations d'ARV pouvant être atteintes grâce à une administration vaginale de microbicides pourraient malgré tout être efficaces.
- Les microbicides à base d'ARV pourraient sélectionner pour une pharmacorésistance.
  - Le véritable risque de développement d'une pharmacorésistance est actuellement inconnu.
  - L'impact d'une pharmacorésistance acquise du VIH sur un traitement ultérieur contre le VIH est également inconnu. Il existe certaines preuves indiquant que des résultats de traitement efficaces contre le VIH peuvent être obtenus chez les porteurs de VIH pharmacorésistant.

- L'incidence de la pharmacorésistance avec l'usage de microbicides contenant des ARV, aussi bien que les conséquences cliniques et épidémiologiques peuvent uniquement être suffisamment adressées dans les essais cliniques. Des études complètes de résistance et de transmission devraient comprendre un suivi à long terme de femmes ayant été infectées pendant leur utilisation de microbicides. Une fois qu'une preuve de concept aura été établie, l'IPM conduira des études de sécurité appropriées chez des femmes séropositives pour le VIH.

## Références

Brown AJL, Precious HM, Whitcomb JM, Wong JK, Quigg M, Huang W, et al. Reduced susceptibility of human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) from patients with primary HIV infection to nonnucleoside reverse transcriptase inhibitors is associated with variation at novel amino acid sites [Une sensibilité réduite du virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (VIH-1) chez des patients atteints d'une infection primaire à VIH jusqu'au inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse, est associée à des variations aux sites de nouveaux acides aminés]. *J Virol* 2000;74:10269-73.

Chaix ML, Ekouevi DK, Peytavin G, Rouet F, Tonwe-Gold B, Viho I, et al. Impact of nevirapine (NVP) plasma concentration on selection of resistant virus in mothers who received single-dose NVP to prevent perinatal human immunodeficiency virus type 1 transmission and persistence of resistant virus in their infected children [Impact de la concentration plasmatique de névirapine (NVP) sur la sélection d'un virus résistant chez les mères ayant reçu une dose unique de NVP pour prévenir la transmission du virus de l'immunodéficience humaine périnatale de type 1 et la persistance d'un virus résistant chez leurs enfants infectés]. *Antimicrob Agents Chemother* 2007;51:896-901.

Deeks SG, Wrin T, Liegler T, Hoh R, Hayden M, Barbour JD, et al. Virologic and immunologic consequences of discontinuing combination antiretroviral-drug therapy in HIV-infected patients with detectable viremia [Conséquences virologiques et immunologiques de l'arrêt d'un traitement antirétroviral de combinaison chez les patients infectés par le VIH présentant une virémie discernable]. *N Engl J Med* 2001;344:472-80.

Di Giambenedetto S, Bracciale L, Colafigli M, Cattani P, Pinnetti C, Bacarelli A, et al. Declining prevalence of HIV-1 drug resistance in treatment-failing patients: a clinical cohort study [Déclin de la prévalence de pharmacorésistance du VIH-1 chez les patients chez qui le traitement ne réussit pas : une étude clinique de cohortes]. *Antivir Ther* 2007;12(5):835-9.

Grant RM, Wainberg MA. Chemoprophylaxis of HIV infection: Moving forward with caution [Chimioprophylaxie d'une infection à VIH : progression prudente]. *J Infect Dis* 2006;194(7):874-6.

Johnson VA, Brun-Vézinet F, Clotet B, Günthard HF, Kuritzkes DR, Pillay D, et al. Update of the drug resistance mutations in HIV-1: 2007 [Mise à jour des mutations de pharmacorésistance du VIH-1: 2007]. *Top HIV Med* 2007;15(4):119-25.

Martinez J, Coplan P, Wainberg MA. Is HIV drug resistance a limiting factor in the development of anti-HIV NNRTI and NRTI-based vaginal microbicide strategies. [Est-ce que la pharmacorésistance du VIH est un facteur limitant pour le développement de stratégies de microbicides vaginaux anti-VIH à base d'INNTI et d'INTI]. *Antiviral Res* 2006;71:343-50.

Subbarao S, Otten RA, Ramos A, Kim C, Jackson E, Monsour M, et al. Chemoprophylaxis with tenofovir disoproxil fumarate provided partial protection against infection with simian human immunodeficiency virus in macaques given multiple virus challenges [Une chimioprophylaxie avec du ténofovir disoproxil fumarate a procuré une protection partielle contre l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine et simienne chez des macaques ayant été confrontés aux défis de plusieurs virus]. *J Infect Dis* 2006;194(7):904-11.

Weinstock HS, Zaidi I, Heneine W, Bennett D, Garcia-Lerma JG, Douglas JM Jr, et al. The epidemiology of antiretroviral drug resistance among drug-naïve HIV-1-infected persons in 10 US cities [L'épidémiologie de la pharmacorésistance antirétrovirale parmi les personnes sans traitement infectées par le VIH-1 dans 10 villes des Etats-Unis]. *J Infect Dis* 2004;189(12):2174-80.

### Informations complémentaires

Global Campaign for Microbicides (Campagne mondiale pour les microbicides). Consensus Points on Access to Treatment and Standards of Care in HIV Microbicide Trials [Points de consensus sur l'accès au traitement et aux normes de soins dans les essais de microbicides anti-VIH], mai 2005. Disponible à : <http://www.global-campaign.org/EngDownload.htm>

Global Campaign for Microbicides [Campagne mondiale pour les microbicides]. Rethinking the Ethical Roadmap for Clinical Testing of Microbicides: Report on an International Consultation [Un nouveau regard sur la voie éthique des essais cliniques de microbicides : rapport sur une consultation internationale], mars 2005. Disponible à : <http://www.global-campaign.org/researchethics.htm>

UNAIDS (ONUSIDA). Ethical considerations in HIV preventive vaccine research [Considérations éthiques dans les études de recherche sur un vaccin de prévention du VIH]. UNAIDS guidance document [document d'orientation de l'ONUSIDA]. Mai 2000. Disponible à : [http://data.unaids.org/publications/IRC-pub01/JC072-EthicalCons\\_en.pdf](http://data.unaids.org/publications/IRC-pub01/JC072-EthicalCons_en.pdf)

WHO/UNAIDS (OMS/ONUSIDA). Treating people with intercurrent infection in HIV prevention trials [Traitement de personnes aux infections intercurrentes dans des essais de prévention du VIH]. Rapport provenant d'une consultation de l'OMS/ONUSIDA, Genève, 17-18 juillet 2003. AIDS 2004; 18(15):W1-12.

## Comité exécutif du Conseil consultatif scientifique de l'IPM

**Dr Robin Shattock, *Président***

Professeur en infection moléculaire, Centre for Infection, Department of Cellular and Molecular Medicine, St. George's, University of London, Royaume-Uni

**Dr Richard Bax**

Vice-président, Clinical Development and Medical Affairs, ViroPharma Europe, Royaume-Uni

**M. Ben Cheng**

Directeur adjoint, Forum for Collaborative HIV Research, The George Washington University, États-Unis

**Dr Gustavo F. Doncel**

Directeur de la recherche préclinique chez CONRAD et professeur d'obstétrique et de gynécologie, Eastern Virginia Medical School, États-Unis

**Dr Sharon L. Hillier**

Professeur, Department of Obstetrics, Gynecology and Reproductive Sciences et Department of Molecular Genetics and Biochemistry, University of Pittsburgh School of Medicine  
Directeur de la recherche sur les maladies infectieuses et Directrice du Center of Excellence in Women's Health, Magee-Womens Hospital, États-Unis

**Dr Ruth Merkatz**

Directeur de projet, Contraceptive Development, Population Council Center for Biomedical Research, États-Unis

**Dr Thomas Moench**

Directeur médical, ReProtect, Inc., États-Unis

**Dr Lynn Paxton**

Chef, Sexual Transmission and Injection Drug Use Studies Section, AIDS EPE Branch, DHAP-SE, Centers for Disease Control and Prevention, États-Unis

**Dr Martin Springer**

Merck & Co., Inc., Retraité, États-Unis

**Dr Jens van Roey**

Directeur du développement clinique mondial, Tibotec BVBA, Belgique