



INTERNATIONAL
PARTNERSHIP *for*
MICROBICIDES

DOCUMENT
D'INFORMATION

Recherche & Développement en matière de microbicides



FÉVRIER 2008
3e édition

Pourquoi des microbicides ?

Le VIH/sida se classe parmi les maladies les plus dévastatrices au monde en raison de sa propagation rapide et du fait qu'il afflige principalement les jeunes gens dans leurs années les plus productives. On estime à 33,2 millions le nombre de personnes vivant avec le VIH/sida dans le monde ; 25 millions sont déjà morts du sida et, en 2005, plus de quatre millions supplémentaires de femmes, d'hommes et d'enfants ont été infectés par le VIH.^{1,2,3}

Les femmes, particulièrement celles des pays pauvres en ressources, supportent le fardeau de plus en plus lourd de l'épidémie à la fois en tant que responsables des soins prodigués aux malades et de l'augmentation de leur risque d'infection, en raison de leurs vulnérabilités physiologiques, économiques et sociales accrues. En Afrique subsaharienne, près de 61 pour cent des adultes vivant avec le VIH sont des femmes.¹ Dans de nombreux pays africains, les femmes et les filles âgées de 15 à 24 ans courent un risque d'infection par le VIH trois fois plus grand que leurs homologues masculins.⁴

Traditionnellement les efforts de prévention du VIH/sida reposaient sur la « stratégie **ABC** » : **a**bstinence et retardement du début de l'activité sexuelle, **b**âtissage d'une relation fidèle avec un partenaire et utilisation systématique de **c**ondoms.⁵ Toutefois, dans de nombreuses cultures, les femmes ne possèdent pas le pouvoir nécessaire leur permettant d'insister sur l'utilisation de condoms par leurs partenaires masculins pendant les rapports sexuels ou sur le fait qu'ils leur demeurent fidèles. Plus récemment, la circoncision masculine

s'était révélée être associée à un taux nettement réduit de transmission du VIH des femmes aux hommes.^{6,7,8} Cependant, les preuves de son impact sur la réduction de l'infection chez les femmes demeurent peu concluantes.⁹

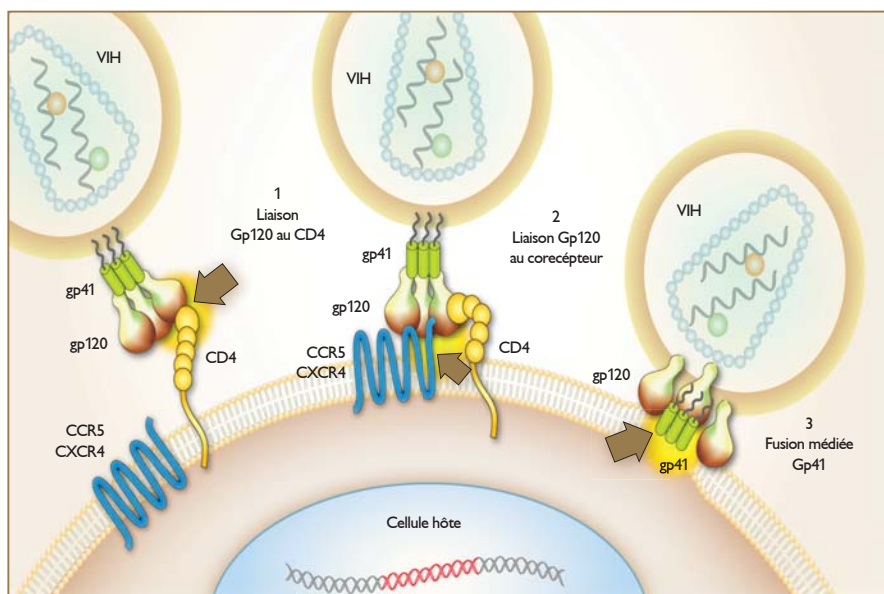
Par conséquent, toutes les interventions de prévention du VIH disponibles exigent la coopération du partenaire masculin, qui peut ou non être assurée. C'est pourquoi il est essentiel de développer des stratégies de prévention supplémentaires, dont l'initiative d'utilisation et le contrôle revient aux femmes. Un vaccin anti-VIH pourrait être une option de prévention efficace donnant l'initiative aux femmes et des efforts de développement d'un tel vaccin sont en cours, bien qu'un tel produit ne pourra pas être commercialisable avant au moins une dizaine d'années, selon la plupart des experts. Une autre stratégie consiste à développer des microbicides, des produits vaginaux acceptés par les femmes et destinés à les protéger contre les risques de transmission du VIH pendant les rapports sexuels.

Mode d'infection des femmes par le VIH

Un microbicide pourrait prévenir une infection par le VIH en interférant à une ou plusieurs des diverses étapes du cycle de réplication du VIH. L'infection par le VIH est considérée comme survenant de plusieurs manières différentes, y compris par une transmission de cellules à cellules et par l'usage de récepteurs de cellules hôtes, CCR5 et CXCR4. Est présentée ici ce que l'on pense être la voie la plus probable de transmission vaginale du VIH, la voie médiée du co-récepteur CCR5. Tout d'abord, le virus entre dans l'organisme à travers l'épithélium vaginal et cervical, le revêtement de la surface interne du vagin et du col

de l'utérus, avant d'atteindre une cellule hôte appelée lymphocyte CD4 (une cellule immunitaire dé ciblée par le VIH). Dans l'**étape de fixation**, le virus se fixe à la cellule hôte. Une glycoprotéine (gp120) à la surface du virus se lie au CD4 avant de se lier également, après un changement induit par une liaison, à un second récepteur à la surface de la cellule hôte, le CCR5. Ensuite, à l'**étape de fusion**, la liaison entre le VIH et ses deux récepteurs permet la fusion de la glycoprotéine virale gp41 avec la membrane de la cellule hôte et le virus libère son contenu (ARN viral et enzymes) dans la cellule

Figure 1: Mécanisme de liaison et de fusion du VIH avec la cellule hôte



Rôle de l'IPM dans le développement de microbicides

Le Partenariat international pour des microbicides (IPM/International Partnership for Microbicides) a été fondé en 2002 dans le but de faciliter le développement, la concession de licences et la distribution de microbicides pour les femmes des pays en voie de développement. Son mandat consiste à accélérer ce processus et à maximiser les chances de réussite.

Le programme de recherche et de développement (R&D) de l'IPM est fondamental à cet effort. En tant que partenariat de développement de produits, l'IPM intègre des éléments de plusieurs modèles organisationnels, afin d'établir l'approche la plus fonctionnelle possible adaptée au développement de microbicides. La souplesse, pierre angulaire du programme R&D de l'IPM, est seulement possible parce que de nombreux donateurs subventionnent le plan de travail central, ce qui permet à l'IPM de prendre des décisions en temps réels au sujet de l'allocation des ressources.

L'IPM soutient la recherche et le développement de microbicides, à la fois par ses propres projets et par le financement d'efforts initiés et réalisés par des tiers. L'approche générale de l'IPM consiste à externaliser autant que possible et à créer sa propre infrastructure uniquement quand l'avantage pour la mission est clair. De cette manière, l'IPM fonctionne à plusieurs égards comme une petite société pharmaceutique ou biotechnologique.

hôte (voir Figure 1). Ceci est suivi de l'**étape de transcription inverse**, quand le virus utilise une enzyme appelée transcriptase inverse pour transcrire l'ARN viral (matériel génétique) en ADN. Cet ADN viral passe alors dans le noyau de la cellule pour faire partie intégrante du génome de la cellule hôte, au cours d'un processus appelé **intégration**. À partir de là, l'ADN viral orchestre la production du virus en utilisant le propre appareillage de la cellule. Chaque jour, chez les personnes infectées non traitées, des millions de copies virales sont produites.¹⁰ Une infection peut également se produire au moyen d'une transmission médiée de cellule à cellule et par l'intermédiaire d'un autre co-récepteur (CXCR4).

Fonctionnement des microbicides

Les **candidats microbicides de la première génération** — dont deux demeurent désormais dans des essais d'efficacité — fonctionnent soit par association électrostatique avec le virus en l'empêchant de se fixer sur des cellules cibles dans le vagin soit en établissant des conditions d'inhibition de l'infection dans le vagin.

Les **microbicides de la prochaine génération**, désormais en cours de développement, utilisent des composés antirétroviraux (ARV) qui ciblent spécifiquement le VIH ou ses cellules cibles. (Pour plus de détails sur les microbicides de première et prochaine génération, consulter le Tableau 2 à la page 8.) Les microbicides qui interfèrent avec le cycle de vie du virus avant l'étape d'intégration sont supposés avoir une

meilleure chance de prévention d'une infection par le VIH, du fait qu'ils agissent avant l'insertion permanente du génome viral dans celui de la cellule hôte. Les classes de microbicides actuellement en cours de développement sont généralement divisées en deux catégories principales : les inhibiteurs d'entrée et les inhibiteurs de la transcriptase inverse.¹¹

Consulter le Tableau 1 pour un résumé des microbicides candidats potentiels qui sont à différents stades de développement. La Figure 2 présente les différents mécanismes d'action de plusieurs microbicides en cours de développement.

Inhibiteurs d'entrée

L'avantage des inhibiteurs d'entrée est qu'ils cherchent à agir tôt dans le cycle de vie du VIH en empêchant la fixation à la surface des cellules cible ou l'entrée des cellules cibles après la fixation.

Les polyanions (molécules comportant une charge électrique), qui sont des microbicides de la première génération, sont des inhibiteurs d'entrée non spécifiques. Les polyanions transportent une charge électrique négative qui attire le VIH, qui lui-même possède de nombreuses charges positives à sa surface, empêchant ainsi le virus de se fixer sur la cellule hôte. Carraguard® et PRO2000, deux produits de la première génération, sont tous deux des polyanions. L'essai d'efficacité du Carraguard

s'est achevé en mars 2007 et ses résultats finaux ont été diffusés en février 2008. L'achèvement de l'essai du PRO2000 est prévu pour 2009.

Les activateurs de défense vaginale, également des microbicides de la première génération, agissent en maintenant un milieu acide dans le vagin, le rendant ainsi inhospitalier au VIH. Buffergel est un activateur de défense vaginale actuellement en cours d'essais d'efficacité. Il s'agit également d'un polyanion. Deux autres microbicides candidats dotés de ce mécanisme d'action — Acidform et Lactin-V — sont en cours d'essais d'efficacité.

Les inhibiteurs de la gp120 agissent en se liant sélectivement à la gp120 à la surface du VIH, interférant ainsi avec sa capacité d'adhésion à la cellule hôte. Ce groupe de composés ARV est spécifique au VIH. Bristol-Myers Squibb a concédé sous licence, à l'IPM, un inhibiteur de la gp120 (BMS 599793 [DS003]) qui se trouve actuellement en phase précoce d'études précliniques.

Un quatrième groupe d'inhibiteurs d'entrée agit en bloquant les récepteurs de la cellule hôte (CCR5 et CXCR4), empêchant ainsi le virus de se fixer sur la cellule hôte. Le CCR5 est considéré comme étant nettement plus important que le CXCR4 dans la transmission sexuelle. Ce groupe d'ARV est connu sous le nom de **bloqueurs du CCR5**. Merck a concédé sous licence, à l'IPM, un bloqueur du CCR5 (Merck L 860,167 [DS001]) qui se trouve actuellement en phase d'études précliniques. Début 2008, Pfizer a accepté de concéder à l'IPM une licence sans redevance pour développer un autre bloqueur du CCR5, à savoir le maraviroc, le traitement anti-VIH de Pfizer nouvellement approuvé, en tant que microbicide pour la prévention de l'infection par le VIH.

Finalement, les **inhibiteurs de la gp41**, du type T1249 de Trimeris, agissent en bloquant la glycoprotéine virale gp41, empêchant ainsi le VIH d'adhérer utilement à la cellule hôte.

Inhibiteurs de la transcriptase inverse

Il existe deux types principaux d'inhibiteurs de la transcriptase inverse : les **inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI)** et les **inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI)**.

Les composés INNTI ont fait leur preuve en tant qu'ARV efficaces. Ils inhibent la réplication virale en se liant à l'enzyme transcriptase inverse du VIH (une enzyme essentielle au processus de réplication du virus).⁹ Certains INNTI se lient de manière permanente à la transcriptase inverse et sont très puissants avec de longues demi-vies (par ex. : ils restent stables et actifs pour une longue durée une fois à l'intérieur de l'organisme). Il existe également certaines preuves selon lesquelles, en plus de l'inhibition de la réplication du VIH à l'intérieur de la cellule hôte, les INNTI pourraient aussi inhiber l'infection en agissant sur le virus acellulaire, suggérant que ces composés pourraient potentiellement inactiver le virus dans la lumière (cavité) vaginale elle-même. Parmi des exemples d'INNTI actuellement en cours de développement en tant que microbicides, on compte le candidat de pointe de l'IPM, la dapivirine (TMC120), le MIV 150 du Conseil de la population, l'UC 781 de CONRAD et le S-DABO d'Idenix.^{10,13,14}

Les composés INTI mimiquent les nucléotides endogènes, les blocs de construction de l'ADN viral. Les composés INTI peuvent être considérés comme le un mauvais maillon d'une chaîne. Une fois qu'ils sont incorporés, le prochain maillon ne peut plus être ajouté. Par conséquent, une fois qu'ils sont incorporés dans l'ADN viral, ils empêchent ce dernier de croître davantage.¹⁵ Le PMPA de CONRAD et de l'IPM est un exemple de microbicides à base d'INTI actuellement en cours de développement.

Inhibiteurs d'intégrase

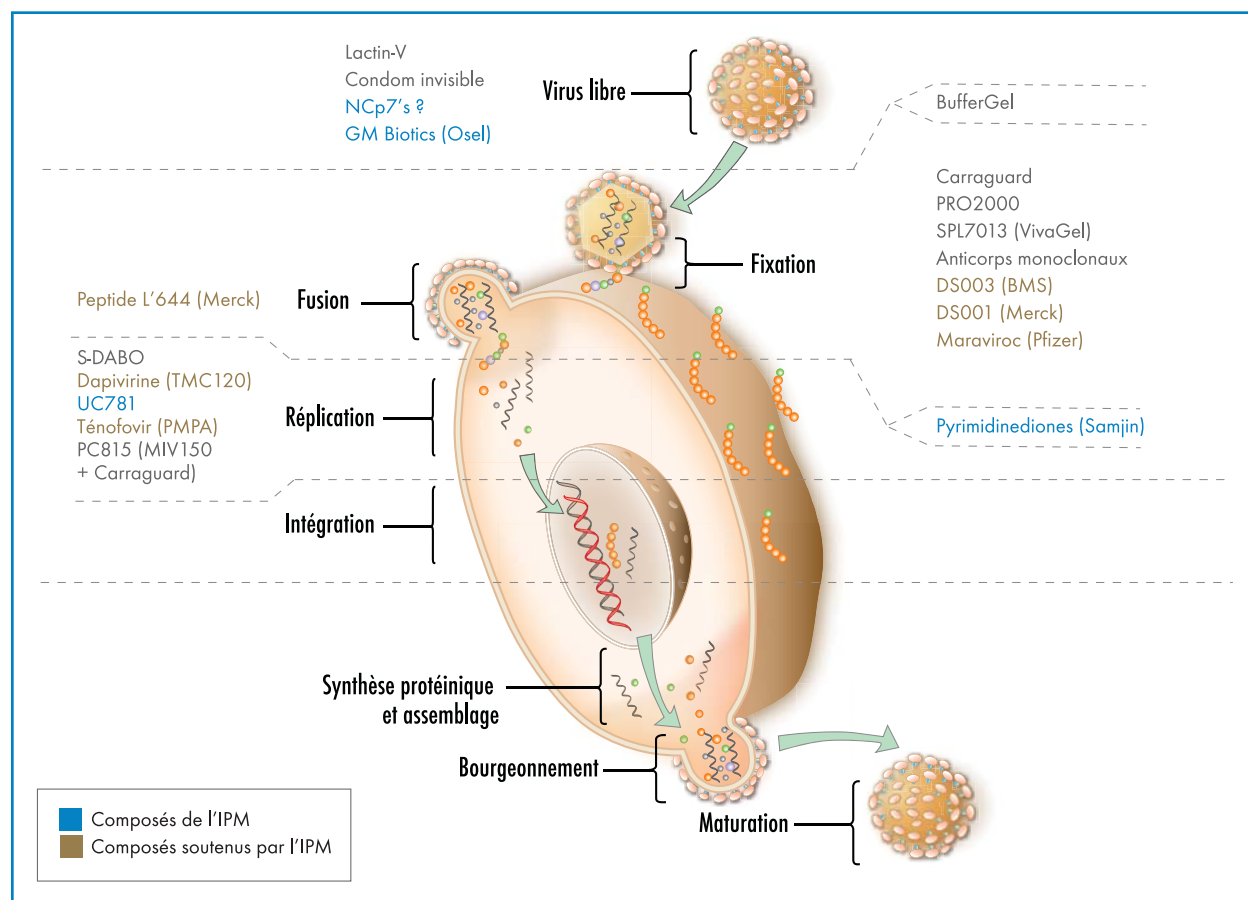
L'intégration de l'ADN viral dans l'ADN de la cellule hôte comprend de nombreuses étapes qui sont catalysées par l'enzyme « intégrase » du VIH. Les inhibiteurs d'intégrase sont une nouvelle catégorie d'ARV qui empêchent la survenue de ce processus, ce qui à son tour bloque la réplication virale. Un inconvénient possible des inhibiteurs d'intégrase, en tant que microbicides potentiels, est que leur mécanisme d'action survient après la transcription de l'ARN viral en ADN, ce qui a lieu relativement tard dans le cycle de vie viral.

Tableau 1: Microbicides candidats potentiels par catégorie, étape de développement et développeur/ promoteur*

Catégorie	Études pré-cliniques	Développeur/ promoteur	Essai clinique d'innocuité	Développeur/ promoteur	Essai clinique d'efficacité	Développeur/ promoteur
Inhibiteurs d'entrée						
Non spécifiques :						
Polyanion			Condom invisible	Université Laval/ gouvernement canadien	Carraguard	Conseil de la population/ Gates/ USAID
			SPL7013 (Vivagel)	Starpharma Ltd./ NIH	PRO2000	Indevus Pharmaceuticals Inc./ DFID/ NIH
Activateur de défense vaginale			Lactin-V	Osel Technologies, Inc.	Buffer-Gel	ReProtect, Inc. /NIH
			ACIDFORM™ / Amphora™	CONRAD/ Instead, Inc.		
Spécifiques :						
inhibiteur gp120	BMS 599793 (DS003)	IPM				
			Anticorps monoclonaux			
				EMPRO (European Microbicide Project-Projet européen en matière de microbicides)/Commission européenne		
cible gp-41	T1249	Trimeris				
	Petites molécules	Locus Pharmaceuticals Ltd/IPM				
Bloqueur CCR5	Merck L 860,167 (DS001)	IPM				
	Merck L 860,872 (DS004)	IPM				
	Merck L 860,882 (DS005)	IPM				
	Merck L 644 (FI Peptide)	IPM				
	Analogues de RANTES	Université de Genève/ Fondation Mintaka/ IPM/NIH/USAID				
	Maraviroc (DS006)	Pfizer/IPM				
Inhibiteurs de la transcriptase inverse						
INNTI	S-DABO	Idenix/Commission européenne	Dapivirine (TMC120)	IPM		
	Pyrimidinediones (Samjin) (possède aussi une activité d'inhibiteur d'entrée)	Imquest /IPM	UC 781	CONRAD/ USAID		
INTI			Ténofovir (PMPA)	CONRAD/ IPM	Ténofovir	CONRAD/ gouvernement sud-africain
Combinaisons						
INNTI/ Polyanion			PC 815 (MIV 150 + Carraguard)	Conseil de la population/ USAID		
INTI + autre(s) composé(s)	Ténofovir en combinaison	IPM				
INNTI+bloqueur CCR5	Dapivirine + Merck L-860,167 (DS001)	IPM				

*À compter de février 2008. Le domaine du développement de microbicides évolue rapidement et le contenu de ce tableau va changer.

Figure 2: Microbicides en phase de développement de produit, selon leur site d'action par rapport au cycle de vie du VIH (à compter de février 2008).



Microbicides de première et prochaine génération

Il est souvent fait référence aux microbicides basés sur les ARV comme étant des microbicides de la prochaine génération. Les différences entre des itérations antérieures de produits microbicides et les microbicides de la prochaine génération sont résumées au Tableau 2.

Compréhension des questions de pharmacorésistance

Dans certaines circonstances, il peut être possible aux microbicides à base d'ARV d'effectuer une sélection pour des mutations du VIH survenant naturellement et entraînant une résistance au VIH. (Voir l'encadré à la page 10 - « Comment survient une pharmacorésistance ? ») La mesure dans laquelle cela survient, ainsi que sa signification clinique et épidémiologique ne sont pas actuellement connues.

Tableau 2 : Comparaison entre les microbicides de première et prochaine génération

Microbicides de la première génération
Premiers microbicides développés, actuellement en cours d'essais d'efficacité.
Non spécifiques au VIH.
Formulations de gel.
Devant être appliqués quelques heures avant les rapports sexuels (dépendant du coït).
Aucun souci de résistance potentielle.
Microbicides de la prochaine génération
Produits plus récents à différentes étapes d'essai précliniques et cliniques d'innocuité et d'acceptabilité.
Spécifiques au VIH (basés sur les ARV).
Formulés sous différentes formes : gel, pellicule, anneau vaginal et comprimé.
Action de longue durée (protection prolongée) permettant une application une fois par jour. Dans le cas de l'anneau, peut être appliqué une fois par mois ou moins (indépendant du coït).
La résistance est un problème possible nécessitant une investigation.

Deux questions doivent être abordées dans les études d'émergence potentielle d'une résistance à des microbicides à base d'ARV :

- Si une femme est exposée à une souche de VIH résistante à l'ARV du microbicide qu'elle utilise, est-ce que le microbicide sera suffisamment efficace pour l'empêcher de devenir infectée ?
- Si une femme ne sachant pas qu'elle est déjà infectée par le VIH venait à utiliser un microbicide contenant un ARV, serait-il possible que cela conduise à l'émergence d'un virus résistant ? Si cela survenait, est-ce que les femmes pourraient bénéficier du même ARV dans le cadre de son régime de traitement anti-VIH ?

En général, la compréhension des problèmes de pharmacorésistance exige des études de suivi des patients qui utilisent un certain médicament pendant une certaine durée.

Dans le cadre d'un traitement ARV, la pharmacorésistance est étudiée par l'intermédiaire d'un suivi à long terme de personnes infectées par le VIH à la fois sous et hors traitement ARV, afin d'examiner la réceptivité du virus par rapport à l'ARV utilisé.

Les questions concernant la possibilité d'une résistance aux microbicides à base d'ARV peuvent être abordées le mieux pendant et après un essai d'efficacité. Ces essais cliniques serviront de base à des études de suivi examinant la question de résistance. Les femmes qui séroconvertissent (deviennent infectées par le VIH) pendant un essai d'efficacité seront suivies pendant un certain temps après la clôture de l'essai, afin de déterminer la souche particulière de VIH qu'elles ont acquise et la faculté de réponse de celle-ci à différents ARV. Il est utile de mentionner que toutes les volontaires participant aux essais cliniques de microbicides sont conseillées avant leur enrôlement sur la protection contre une infection par le VIH, y compris sur l'usage de condoms.

Comment survient la résistance ?

Chaque fois qu'un virus à ARN comme le VIH se réplique, une erreur peut survenir au niveau du matériel génétique du virus. Ces erreurs sont connues sous le nom de mutations. Dans les cellules animales, il existe un mécanisme de correction d'erreurs de répllication d'ADN, de telle sorte que l'occurrence de mutations durables dans l'organisme est très rare. Toutefois, le VIH ne possède pas de mécanisme de réparation et selon la taille de la molécule d'ARN, on estime qu'environ une mutation survient pour chaque répllication du VIH. Cela signifie que chaque personne infectée par le VIH, qui ne reçoit pas de traitement ARV, produit environ un million de virus mutants par jour. En raison de la variété des mutations survenant quotidiennement, il n'est pas surprenant que certaines d'entre elles se traduisent par des virus insensibles à un médicament donné (c'est-à-dire qui résistent au médicament).

Il est important de noter que des mutations de virus ont lieu chez les personnes infectées par le VIH qu'elles bénéficient ou non d'un traitement médicamenteux. En cas de développement d'un virus résistant chez une personne infectée par le VIH et en cours de traitement par des ARV, les virus sans la mutation de résistance continueraient à répondre aux ARV. Le virus mutant continuerait à survivre et à proliférer pour devenir la souche prédominante de VIH chez l'individu infecté. C'est ce que l'on appelle la « sélection ».

Dans certains cas, un médicament ARV sélectionne un virus mutant résistant à d'autres médicaments de la même catégorie de traitement ARV (par ex. : les INNTI)¹⁸. C'est ce que l'on appelle la « résistance croisée ».

Alors que la résistance associée aux microbicides à base d'ARV pourrait être inquiétante, d'autres programmes de prévention du VIH sont allés de l'avant en dépit de problèmes similaires. Dans les programmes de prévention de la transmission de la mère à l'enfant, la névirapine, un INNTI, s'est révélée 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 INNTI au cours de leur traitement. C'est une question d'équilibre entre les risques potentiels, afin de profiter des avantages connus de l'utilisation d'un ARV pour la prévention de la transmission du VIH.

L'IPM s'engage à fournir à toutes les volontaires de ses études qui deviendraient infectées par le VIH au cours d'un essai, un traitement antirétroviral (ARV) approprié. L'IPM paiera pour un traitement antirétroviral pendant et après l'essai clinique jusqu'à ce que des programmes nationaux de lutte contre le VIH assurent ces soins.

Microbicides mixtes

L'utilisation de combinaisons de médicaments ARV hautement actifs est la norme pour le traitement du VIH/sida¹⁶, car ces médicaments se sont révélés nettement plus efficaces que les monothérapies, du fait qu'ils interfèrent avec le VIH à de nombreuses étapes de son cycle de vie. Le risque de résistance est également moindre avec les combinaisons d'ARV¹⁶. De même, les microbicides mixtes peuvent être beaucoup plus efficaces que les produits ne comportant qu'un seul composé actif. Cette hypothèse semble logique, mais reste bien sûr à prouver. Un certain nombre de microbicides mixtes sont actuellement en cours d'investigation (voir Tableau 1).

Programme de recherche et de développement de l'IPM

IPM's R&D programme focuses on five key areas: (1) microbicide pipeline expansion and development; (2)

formulation/delivery; (3) models for animal and tissue testing; (4) production for early clinical trials; and (5) mucosal biology and transmission.

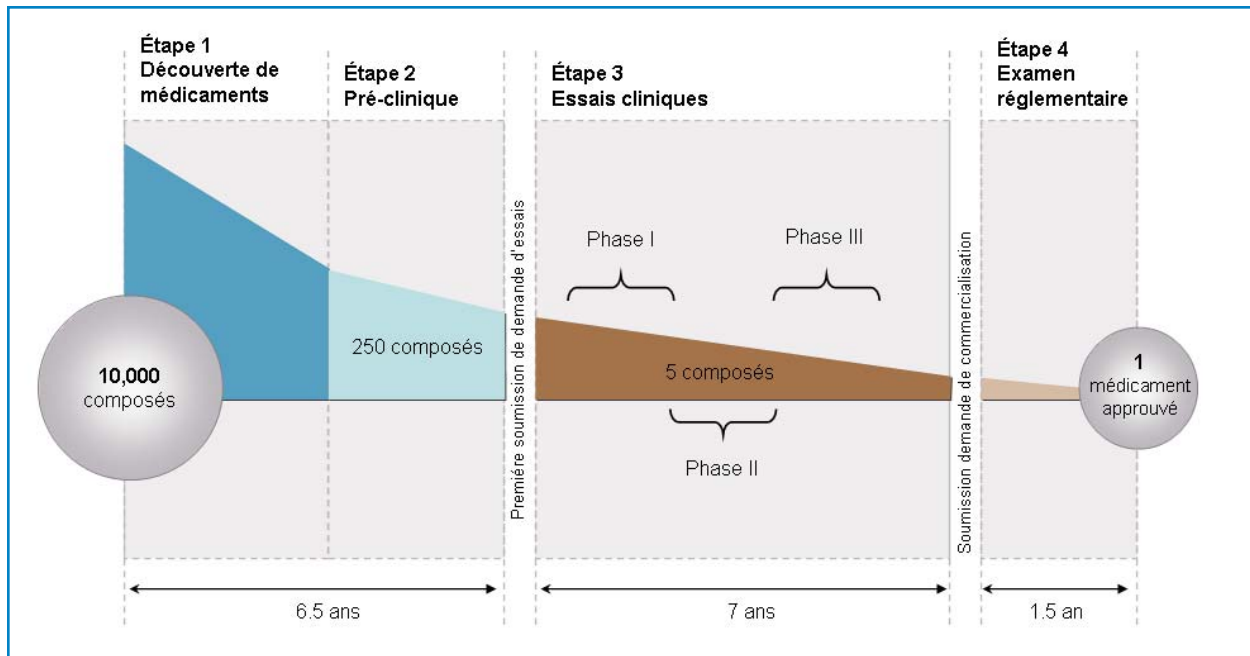
Développement de pipeline de microbicides

Pour que le secteur des microbicides puisse adéquatement protéger ses efforts de développement, les universités, partenariats de développement de produits sans but lucratif, ainsi que les compagnies biotechnologiques et pharmaceutiques travaillant sur le développement de microbicides ont besoin d'avoir de nouveaux microbicides candidats et de nouvelles catégories d'ARV dans le pipeline d'essais. Ceci est essentiel, étant donné le taux de succès limité associé au développement de nouveaux médicaments.¹⁹ Voir Figure 3.

Heureusement, le secteur des microbicides a vu une augmentation du nombre de composés potentiels disponibles pour évaluation au cours des années récentes²⁰, bien que nombre de ces composés soient encore en phase d'essais précliniques.

L'IPM se concentre sur des microbicides à base d'ARV de la prochaine génération et possède des accords de développement sous licence de composés aux mécanismes d'action variés, auprès de cinq grandes sociétés pharmaceutiques, à savoir : Tibotec Pharmaceuticals, Ltd.

Figure 3: Processus de découverte, développement et examen de médicaments



Adapté de : Pharmaceutical Research and Manufacturers of America, 2006

(une filiale de Johnson & Johnson), Merck & Co., Inc., Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, Inc. et Pfizer.

L'IPM soutient un programme de dépistage de médicaments fournissant une évaluation initiale d'innocuité et d'efficacité au niveau des tubes à essais pour les développeurs et chercheurs du secteur des microbicides. Le dépistage comprend l'évaluation de l'activité par rapport à différents types de VIH, y compris des souches et virus de laboratoire ayant été isolés à partir des voies génitales. Le modèle peut également évaluer la toxicité et l'effet nocif non prévu des microbicides sur les cellules. De plus, un modèle a été développé à partir de tissus cervicaux humains en provenance de femmes ayant subi une hystérectomie, afin d'évaluer l'efficacité de microbicides potentiels en matière de prévention d'infection des tissus par le VIH.

Formulation/administration

A drug's formulation helps determine its efficacy, cost, stability under different climate/storage conditions and acceptability to the user, and hence, is a critical feature of an effective microbicide.

Regional and individual variations in cultural preferences and sexual practices suggest that no single product type will be universally acceptable. For this reason, microbicide developers are investigating different delivery formulations including films, intravaginal devices such as vaginal rings, solid dosage forms such as fast-dissolving vaginal tablets, and novel polymers (biologically triggered drug release).

At this point, all of the microbicide candidates in large-scale efficacy trials are formulated as gels that must be applied shortly before sexual intercourse, known for this reason as being "coitally dependent." An important advantage of the ARV-based microbicides currently being tested is that they can be formulated in long-acting, "non-coitally dependent," delivery mechanisms that can be applied once a day, or even less frequently, independent of the time of sexual activity. IPM supports an extensive formulation effort focused on semisolids (gels, creams, lotions). IPM has established a facility with the capability to produce limited quantities of such microbicide formulations, under GMP (Good Manufacturing Practice) conditions, which are sufficient to satisfy the needs of safety clinical trials. IPM has made its facility available to other microbicide developers in order to help lower the cost and speed of the development of microbicides. Dapivirine gels have been tested foLa formulation d'un médicament permet de déterminer son efficacité, coût, stabilité sous différents climats/conditions de stockage et son acceptabilité auprès des



Photo courtesy of Photoshare, a service of The INFO Project

utilisatrices et par conséquent, il s'agit d'une caractéristique cruciale d'un microbicide efficace.

Des variations régionales et individuelles au niveau des préférences culturelles et des pratiques sexuelles suggèrent qu'aucun type de produit unique ne peut être acceptable de manière universelle. C'est pourquoi, les développeurs de microbicides étudient différentes formules d'administration comprenant : pellicules, dispositifs intravaginaux du type anneaux vaginaux, formes de dosage solides comme des comprimés vaginaux à dissolution rapide et de nouveaux polymères (diffusion médicamenteuse à déclenchement biologique).

À ce point, tous les microbicides candidats d'essais d'efficacité à grande échelle sont formulés sous forme de gels devant être appliqués peu de temps avant les rapports sexuels, c'est pourquoi ils sont connus pour être « dépendants du coït ». Un grand avantage des microbicides à base d'ARV actuellement en cours d'essais est qu'ils peuvent être formulés avec des mécanismes d'administration de longue durée, « indépendants du coït », pouvant être appliqués une fois par jour (ou même moins fréquemment) et indépendamment du moment de l'activité sexuelle.

L'IPM soutient un important effort de formulation qui se concentre sur les semi-solides (gels, crèmes, lotions). L'IPM a établi une installation ayant la capacité de produire des quantités limitées de telles formulations de microbicides, conformément aux conditions de BPF (Bonnes pratiques de fabrication), qui sont suffisantes pour satisfaire les besoins des essais cliniques d'innocuité. L'IPM a mis ses installations à la disposition d'autres développeurs de microbicides, afin de faciliter la réduction du coût et de la vitesse de développement de microbicides. Des gels de dapivirine ont été testés à des fins d'innocuité et de pharmacocinétique. Des essais

supplémentaires évalueront de nouvelles formulations de gels.

L'IPM soutient également le développement d'anneaux vaginaux susceptibles d'administrer un médicament ou une combinaison de médicaments pour des périodes de 30 jours ou davantage. Des essais précoces d'innocuité d'anneaux vaginaux contenant de la dapivirine — le microbicide candidat de pointe de l'IPM — ont été achevés et d'autres sont en cours. Il existe des plans pour faire avancer cette technologie aussi rapidement que possible à travers des essais cliniques supplémentaires. En prévoyant l'avenir avec des essais d'efficacité à grande échelle, l'IPM a récemment créé ses propres capacités de fabrication d'anneaux en installant une presse de fabrication d'anneaux dans ses installations de fabrication clinique en Pennsylvanie. Cette nouvelle presse permettra à l'IPM de fournir, chaque mois, des milliers d'anneaux pour ses études cliniques.

Finalement, pour qu'un microbicide soit efficace, il doit être jugé acceptable par les femmes qui vont l'utiliser. L'IPM a achevé la première de plusieurs études d'acceptabilité par les consommatrices visant à déterminer les préférences et les opinions de femmes africaines et de leurs partenaires masculins à propos de différents types de formulations de gels. Les résultats de ces études et d'autres, y compris des études d'acceptabilité de gel, anneau vaginal, pellicule, comprimé et gélule, permettront aux développeurs de microbicides de mieux répondre aux préférences des femmes concernant différentes formulations de microbicides.

Modèles pour tests animaux et tissulaires

Malheureusement, le secteur des microbicides ne possède pas encore de modèle animal validé normalisé pour l'évaluation de microbicides. Les développeurs de microbicides ont quelquefois utilisé des modèles animaux pour l'évaluation initiale d'innocuité et d'efficacité. Toutefois, les modèles animaux pour microbicides comportent plusieurs limitations. Par exemple, les modèles singes testent l'efficacité du microbicide sur le virus de l'immunodéficience simienne (VIS) ou VIHS (un virus hybride VIH-VIS élaboré en laboratoire), pas sur le VIH. De plus, il existe des différences histologiques (composition cellulaire) et physiologiques autres, entre les vagins humains et ceux des singes. En raison de ces limitations, il n'est pas possible à ce point de connaître la valeur prédictive de ces modèles animaux d'efficacité. De plus, en raison des différents mécanismes d'action des microbicides, un modèle utile aux tests d'un microbicide peut ne pas l'être pour un autre.

Puisque chacun des modèles existants pourrait être amélioré, l'IPM a lancé plusieurs études permettant d'affiner ces modèles, tout en finançant le développement d'autres.

Production pour essais cliniques précoces

Cela peut prendre plusieurs mois pour l'organisation de la production, la réalisation de transferts techniques, la fabrication, le conditionnement et l'étiquetage de quantités même modestes de formulations de microbicides, conformément aux conditions de BPF pour des essais cliniques précoces. Pour adresser ce facteur de contrainte de temps, l'IPM a construit une petite unité de fabrication BPF capable de produire et de conditionner des semi-solides pour des essais d'innocuité. À ce jour, l'unité a produit la totalité de la dapivirine en gel qui a été utilisée dans les essais de l'IPM depuis l'acquisition du médicament auprès de Tibotec. L'IPM prévoit un besoin croissant pour cette capacité de production parmi les développeurs de microbicides et offre ce service à d'autres.

Les essais d'efficacité, qui mettent en jeu des milliers de femmes, exigent une capacité de production supérieure. L'IPM prévoit d'investir en capacités de productions à grande échelle et de transférer les procédés de fabrication à grande échelle nécessaires sous contrat à des organismes de fabrication tiers pour répondre aux besoins de production de ses propres essais d'efficacité.

Biologie et transmission des muqueuses

Une conception rationnelle de médicaments et le développement de meilleurs modèles exigent une



compréhension plus approfondie des mécanismes exacts selon lesquels le VIH est transmis. En dépit des progrès récents réalisés au niveau de la compréhension du cycle de vie du VIH et de la manière dont il envahit la cellule hôte, il reste des lacunes au niveau d'une compréhension exacte de la manière dont le VIH est transmis au cours des rapports sexuels. Par exemple, on ne sait pas exactement quelle part de l'infection peut être attribuée au virus libre lui-même par rapport aux cellules infectées, comme les lymphocytes CD4, compris dans le sperme.

L'IPM finance des recherches dans ce domaine. Par exemple, en utilisant une technologie basée sur siRNA (petit ARN interférent, une construction d'ARN bloquant le développement de l'ARN viral), les chercheurs financés par l'IPM espèrent trouver exactement quelles cellules entrent en jeu dans la transmission mucosique du VIH. De plus, l'IPM finance des recherches, devant être menées par l'université Johns Hopkins, pour décrire la distribution et la clairance de cellules lymphocytaires CD4 administrées dans les voies génitales féminines.

Défis posés à la réalisation d'essais cliniques

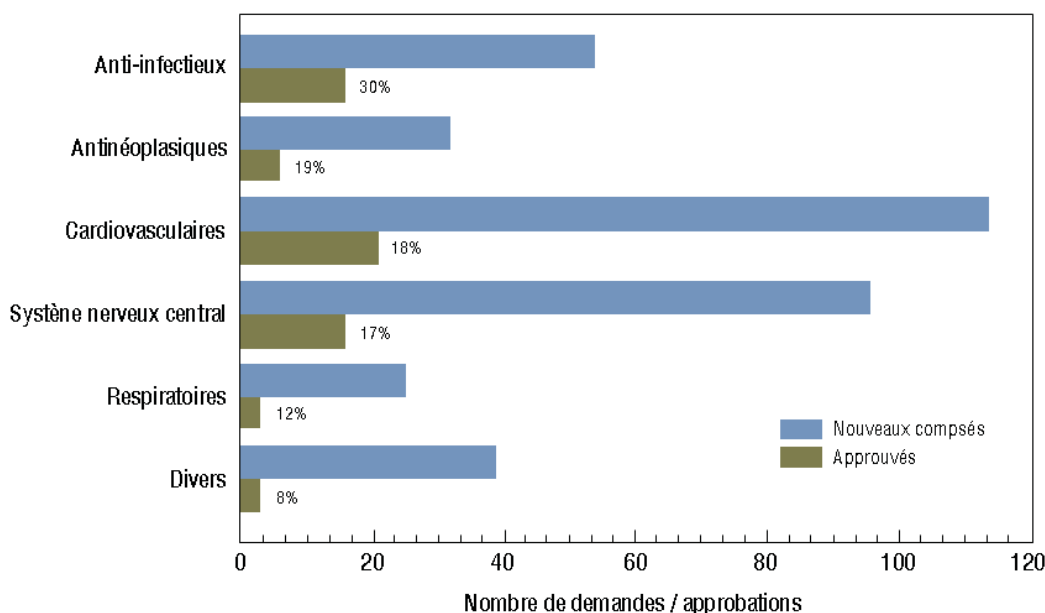
Au cours des dernières années, des progrès considérables ont eu lieu dans la recherche d'un microbicide sûr et efficace.

Toutefois, plusieurs défis demeurent. En plus des goulots d'étranglement en R&D abordés par l'IPM, plusieurs obstacles demeurent dans la réalisation d'essais cliniques. Parmi ceux-ci on compte les suivants :

Coût : La conduite d'essais cliniques dans des pays en voie de développement coûte cher. Un essai d'efficacité nécessaire au soutien de l'homologation d'un seul produit exige l'enrôlement de milliers de femmes et leur suivi pendant une année pour permettre aux chercheurs de comparer les taux d'infection parmi les femmes utilisant un microbicide candidat et celles utilisant un placebo. Selon la conception de l'essai, un essai d'efficacité peut coûter de 70 à 120 millions de dollars US.

Critères de population spécifiques aux essais de microbicides : Les tests de stratégies préventives, du type microbicides, sont difficiles du fait qu'ils nécessitent une vaste population de personnes à risque dans des régions où l'incidence de l'infection par le VIH est élevée. (Incidence du VIH fait référence au nombre ou au taux de nouvelles infections au cours d'une période donnée.) Une mesure précise de l'incidence peut s'avérer difficile et des sites d'essais d'efficacité de certains microbicides candidats ont dû être fermés dans le passé en raison de taux d'incidence inférieurs à ce qui était prévu dans les populations testées. L'IPM vise à éviter ce problème en procédant à des études d'incidence dans les régions d'essais potentielles. Plusieurs études d'incidence du VIH sont en cours en Afrique du Sud,

Figure 4: Taux de réussite par catégorie thérapeutique, à compter de l'an 2000, pour nouveaux composés avec IND* déposés entre 1981 et 1992



*IND = demande d'utilisation de nouveau médicament expérimental

Source: J.A. DiMasi, "Risques associés au développement de nouveaux médicaments: taux de succès d'homologations de médicaments expérimentaux.", *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 69, no. 5 (May 2001): 301.

au Kenya, au Mozambique et au Nigeria. L'IPM identifie et aide à la construction d'une capacité de recherche auprès de 20 sites d'essais dans des régions à forte incidence, afin de leur permettre d'organiser des essais d'efficacité futurs.

L'efficacité des microbicides est uniquement prouvée dans des essais d'efficacité élargis : Il est de pratique courante dans le développement de médicaments de traitement d'évaluer l'effet d'un médicament sur un petit nombre de patients, avant de commencer des essais d'efficacité élargis (phase III), déterminant ainsi si le médicament mérite une évaluation plus approfondie. Mais dans le cas d'un médicament préventif comme un microbicide, le seul moyen de savoir si un microbicide candidat va fonctionner consiste à le tester chez un grand nombre de personnes non infectées vivant dans des communautés à fort taux d'incidence du VIH. Les preuves de réussite d'un microbicide sont limitées avant que ce type d'essai d'efficacité ne révèle des différences importantes parmi le nombre de nouvelles infections par le VIH entre les participants utilisant le microbicide candidat et ceux utilisant un placebo.

Problèmes d'adhésion : L'adhésion est la mesure selon laquelle un participant à un essai clinique utilise le produit de manière correcte et systématique. Dans les essais cliniques, l'adhésion est mesurée à l'aide des rapports directs de la part des participants aux essais eux-mêmes. Toutefois, il est bien connu que l'exactitude des rapports des participants ne peut pas être assurée avec ceux-ci exagérant quelquefois leur niveau d'adhésion. Cependant, même avec des rapports gonflés, le niveau rapporté pour l'utilisation du gel dans les essais d'efficacité désormais en cours est inférieur à ce qui était initialement anticipé. Ceci a des implications sur la manière dont les données des essais peuvent être interprétées pour en déterminer l'efficacité. Les nouvelles formulations indépendantes du coït, qui peuvent être utilisées indépendamment de l'activité sexuelle, comme les anneaux vaginaux en cours de développement par l'IPM, peuvent aider à adresser certains de ces problèmes d'adhésion. De plus, des mesures innovantes, comme l'observation directe, adaptée de la « DOTS » (Direct Observation Therapy – thérapie d'observation directe) pour le traitement de la tuberculose, peuvent être testées à l'aide de techniques non invasives pour améliorer l'adhésion au cours des essais de microbicides. De plus, l'IPM tente de développer des « applicateurs intelligents » pouvant être utilisés pour l'application vaginale de gels et qui enregistrent l'heure, la date et le milieu (vaginal ou non) de l'application de gel.

Établissement d'attentes réalistes concernant les résultats des essais cliniques : En général, le processus de

développement d'un nouveau composé médicamenteux efficace est long, complexe et cher. De plus, le taux de succès de l'établissement d'une preuve suffisante justifiant l'approbation réglementaire d'un nouveau composé médicamenteux est très faible. Comme illustré à la Figure 3, jusqu'à 10 000 composés sont pris en considération et sont éliminés avant qu'un médicament ne soit homologué pour être utilisé. En moyenne, seulement un composé sur cinq entrant dans la phase d'essais cliniques se révèle suffisamment sûr et efficace pour justifier une approbation réglementaire.

Comme le montre la Figure 4, des taux élevés d'attrition sont courants à travers plusieurs catégories de composés médicaux. Les taux de succès du développement de nouveaux composés dans des catégories thérapeutiques courantes varient de 8 % à 30 %.²¹

Bien que le besoin du développement d'un microbicide efficace soit urgent, il est important de réaliser que les microbicides sont une nouvelle catégorie de composé médical sans antécédents établis permettant aux développeurs de prédire les taux de succès des microbicides actuellement en cours de développement. Il est important d'établir des attentes réalistes concernant le degré d'efficacité des microbicides de la première et de la prochaine génération.

Conclusion

Le besoin pour un microbicide sûr et efficace demeure aussi urgent que jamais. Plus de 15 millions de femmes dans le monde entier sont infectées par le VIH et des milliers de plus le deviennent chaque jour.²² La prévention, en association avec le traitement et les soins, reste le meilleur moyen d'arrêter l'épidémie du VIH et dans ce cadre un microbicide sûr et efficace sera un outil de prévention vital. Toutefois, la route menant au développement d'un microbicide à succès est complexe et coûteuse. Des fonds financiers et de nombreux efforts doivent continuer à soutenir la recherche pour le développement de nouveaux microbicides candidats et leurs tests d'innocuité et d'efficacité. Un microbicide efficace donnerait enfin aux femmes un outil qu'elles pourraient utiliser pour réduire le risque de contraction du VIH.

Ce document sera révisé régulièrement, afin de refléter les plus récentes informations au sujet de la recherche et du développement en matière de microbicides. Pour plus de renseignements, consultez notre site Internet www.ipm-microbicides.org ou envoyez-nous un courrier électronique à info@ipm-microbicides.org.

Glossaire

ARN (Acide ribonucléique) : Le type de macromolécule dans laquelle le VIH stocke son matériel génétique.

Bloqueur CCR5 (catégorie de microbicide) : Un type de microbicide de la catégorie des inhibiteurs d'entrée qui fonctionne en empêchant la fixation du virus sur la cellule hôte (lymphocyte) en bloquant les récepteurs CCR5 à la surface de la cellule.

BPF (Bonnes pratiques de fabrication) : Un ensemble de directives internationales spécifiant les conditions requises pour la fabrication de médicaments et de dispositifs médicaux. Selon les BPF, chaque aspect du processus de fabrication, activités et opérations impliquées dans la fabrication de médicaments doit être documenté.

CCR5 et CXCR4 : Récepteurs à la surface de la cellule hôte (lymphocyte) auxquels se fixe la glycoprotéine gp120 de la surface du virus.

Demi-vie : Durée nécessaire à l'élimination de la moitié des médicaments administrés de la circulation sanguine. Dépendant du coût : Appliqué juste avant les rapports sexuels.

Efficacité : Fait référence à la capacité d'un produit à réaliser un effet souhaité. Dans le cas des microbicides, l'efficacité fait référence à la capacité du produit à protéger des individus contre une infection par le VIH et peut-être contre d'autres pathogènes.

Étape de fixation (cycle de vie du VIH) : Il s'agit de la première étape du cycle de vie du VIH pendant laquelle le virus se fixe à la cellule hôte, généralement un lymphocyte. La glycoprotéine de l'enveloppe virale gp120 se lie d'abord au CD4 à la surface de la cellule avant de se lier à l'un de deux co-récepteurs, CCR5 ou CXCR4.

Étape de fusion (cycle de vie du VIH) : Cette étape du cycle de vie du VIH survient après la fixation. L'enveloppe virale fusionne avec la membrane de la cellule hôte (lymphocyte) et le contenu du virus est libéré dans la cellule.

Étape d'intégration (cycle de vie du VIH) : La dernière étape du cycle de vie du VIH quand l'ADNc viral (qui est copié de l'ARN viral pendant l'infection) pénètre dans le noyau de la cellule hôte pour être incorporé au matériel génétique de cette dernière, « infectant » cette cellule de manière permanente.

Étape de réplication (cycle de vie du VIH) : Fait référence ici à l'étape du cycle de vie du VIH qui survient après la fusion. Le matériel génétique du virus est copié à l'aide de l'enzyme transcriptase inverse.

gp120 : Glycoprotéine à la surface du VIH qui se lie aux récepteurs cibles de la cellule hôte (du lymphocyte)

gp41 : Glycoprotéine incrustée dans l'enveloppe du VIH qui facilite la fusion du virus avec la cellule hôte.

Histologique : Type de cellules compris dans un certain organe ou tissu.

Inhibiteur de la transcriptase inverse (catégorie microbicide) : Une catégorie de microbicides qui fonctionnent en empêchant l'action de l'enzyme transcriptase inverse.

Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI) (catégorie de microbicide) : Une catégorie de composés à base d'ARV qui inhibent la réplication virale en se liant à l'enzyme transcriptase inverse.

Inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI) (catégorie de microbicide) : Une catégorie de composés à base d'ARV qui agissent en imitant les nucléotides utilisés pour la copie du matériel génétique viral, bloquant ainsi la production d'ADNc viral.

In vitro : Essais ayant lieu dans un système biologique en laboratoire (par ex. : « dans un tube à essais »)

In vivo : Essais dans des organismes vivants (animaux ou humains). Non dépendant du coût : Appliqué à intervalles réguliers qui ne sont pas associés au moment des rapports sexuels.

Polyanion (catégorie microbicide) : Composés chargés électriquement. Les microbicides polyanioniques transportent une charge électrique négative qui attire le VIH chargé positivement, l'empêchant ainsi de se lier aux cellules cibles et d'y pénétrer pour provoquer une infection.

Polymères : Composés à poids moléculaire généralement élevé qui existent comme chaînes de molécules plus petites (appelées monomères).

PTME : Prévention de la transmission mère-enfant de l'infection à VIH.

Résistance : Une souche de VIH pharmacorésistante en est une qui est moins sensible aux effets d'un ou de plusieurs médicaments ARV en raison de sa constitution génétique.

Résistance croisée : Survient quand la résistance à un médicament d'une catégorie thérapeutique se traduit par une résistance à tous les médicaments de cette catégorie.

siRNA (small inhibitory RNA/petit ARN interférent) : Une construction d'ARN créée artificiellement et qui bloque la conversion d'ARN survenant naturellement en protéine.

Transcriptase inverse : Une enzyme utilisée par le VIH pour copier son ARN en ADNc, pour permettre son incorporation dans l'ADN de la cellule hôte.

Références

- ¹ ONUSIDA et OMS. *Le point sur l'épidémie de sida : décembre 2007*. Genève : ONUSIDA et OMS. http://data.unaids.org/pub/EPISlides/2007/2007_epiupdate_en.pdf
- ² ONUSIDA et OMS. *ONUSIDA/OMS, Le point sur l'épidémie du sida : décembre 2006*. Genève : ONUSIDA et OMS. http://data.unaids.org/pub/EpiReport/2006/2006_EpiUpdate_en.pdf
- ³ ONUSIDA et OMS. 2006. *Faits et chiffres au niveau mondial*. Genève: ONUSIDA et OMS. http://www.who.int/hiv/mediacentre/200605-FS_globalfactsfigures_en.pdf
- ⁴ ONUSIDA, FNUAP et UNIFEM. 2004. *Les femmes et le VIH/sida - Un défi*. Genève et New York : ONUSIDA, FNUAP et UNIFEM. www.unfpa.org/upload/lib_pub_file/308_filename_women_aids1.pdf
- ⁵ Cohen S.A. 2003. « Beyond slogans: lessons from Uganda's experience with ABC and HIV/AIDS. » (Au-delà des slogans : leçons tirées de l'expérience de l'Ouganda avec la stratégie ABC et le VIH/sida) *Rapport Guttmacher sur les politiques gouvernementales*, no. 6(5):1-3. <http://www.guttmacher.org/pubs/tgr/06/5/gr060501.html>
- ⁶ Gray R.H. et al. 2007. « Male circumcision for HIV prevention in men in Rakai, Uganda: a randomised trial. » (Circoncision masculine pour la prévention du VIH chez les hommes à Rakai, en Ouganda : un essai randomisé). *Lancet*, no. 369(9562):657-66.
- ⁷ Bailey R.C. et al. 2007. « Male circumcision for HIV prevention in young men in Kisumu, Kenya: a randomised controlled trial. » (Circoncision masculine pour la prévention du VIH chez des jeunes hommes à Kisumu, au Kenya : un essai contrôlé randomisé). *Lancet*, no. 369(9562):643-56.
- ⁸ Bertran, Auvert et al. 2005. « Randomized, Controlled Intervention Trial of Male Circumcision for Reduction of HIV Infection Risk: The ANRS 1265 Trial. » (Essai d'intervention contrôlé randomisé sur la circoncision masculine pour la réduction du risque d'infection par le VIH : l'essai ANRS 1265.) *PLoS Medicine*, no. 2(11):e298.
- ⁹ Rakai Health Sciences Program (Programme de sciences de la santé de Rakai). 6 mars 2007. Communiqué de presse. « Study Presents New Information on Male Circumcision to Prevent Spread of HIV in Africa. » (Une étude présente de nouvelles informations en matière de prévention de la propagation du VIH en Afrique grâce à la circoncision masculine.) Montreux : Rakai Health Sciences Program (Programme de sciences de la santé de Rakai).
- ¹⁰ D'Cruz O.J. et F.M. Uckun. 2006. « Dawn of non-nucleoside inhibitor-based anti-HIV microbicides. » (Aube des microbicides anti-VIH basés sur les inhibiteurs non nucléosidiques.) *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, no. 57(3):411-23.
- ¹¹ Balzarini J. et L. Van Damme. 2005. « Intravaginal and intrarectal microbicides to prevent HIV infection. » (Microbicides intravaginaux et intrarectaux pour la prévention de l'infection par le VIH.) *Canadian Medical Association Journal (Journal de l'Association Médicale Canadienne)*, no. 172(4):461-4.
- ¹² Motakis D. et M.A. Parniak. 2002. « A tight-binding mode of inhibition is essential for anti-human immunodeficiency virus type 1 virucidal activity of nonnucleoside reverse transcriptase inhibitors. » (Un mode de liaison étroite d'inhibition est essentiel à l'activité virucide du virus d'immunodéficience anti-humaine de type 1 des inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse.) *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, no. 46(6):1851-66.
- ¹³ Van Herreweghe Y. et al. 2004. « In vitro evaluation of nonnucleoside reverse transcriptase inhibitors UC-781 and TMC-120-R147681 as human immunodeficiency virus microbicides. » (Évaluation *in vitro* des inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse UC-781 et TMC-120-R147681, en tant que microbicides du virus de l'immunodéficience humaine.) *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, no. 48(1):337-9.
- ¹⁴ Fernandez-Romero J.A. et al. 2006. « Carrageenan/ MIV-150 (PC-815), a combination microbicide. » (un microbicide mixte.) *Sexually Transmitted Diseases* 34(1):9-14.
- ¹⁵ Bradshaw P.C., J. Li, D.C. Samuels. 2005. « A computational model of mitochondrial AZT metabolism. » (Un modèle informatique du métabolisme mitochondrial AZT.) *Biochemical Journal*, no. 392(Pt 2):363-73.
- ¹⁶ Colebunders R., M. Zolfo, L. Lynen. 2005. « Severe dyshidrosis in two patients with HIV infection shortly after starting highly active antiretroviral treatment. » (Dyshidrose grave chez deux patients atteints d'une infection par le VIH, peu de temps après avoir démarré un traitement antirétroviral hautement actif.) *Dermatology Online Journal*, no.11(2):31. <http://dermatology.cdlib.org/112/correspondence/dyshidrosis/zolfo.html>.
- ¹⁷ Palella F.J. Jr et al. 1998. « Declining Morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. HIV Outpatient Study Investigators. » (Déclin des taux de morbidité et de mortalité parmi les patients atteints d'infection avancée par le virus de l'immunodéficience humaine. HIV Outpatient Study Investigators.) *New England Journal of Medicine*, no. 338(13):853-60.
- ¹⁸ Martinez J., P. Coplan, M.A. Wainberg. 2006. « Is HIV drug resistance a limiting factor in the development of anti-HIV NNRTI and NRTI-based vaginal microbicide strategies. » (Est-ce que la résistance du VIH aux médicaments est un facteur limitant pour le développement de stratégies de microbicides vaginaux anti-VIH à base d'INNTI et d'INTI.) *Antiviral Research*, no. 71(2-3):343-50.
- ¹⁹ Dimasi, J.A. 2001. « Risks in new drug development: approval success rates for investigational drugs. » (Risques associés au développement de nouveaux médicaments : taux de succès d'homologations de médicaments expérimentaux.) *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, no. 69(5):297-307.
- ²⁰ Stone, A. 2002. « Microbicides: a new approach to preventing HIV and other sexually transmitted infections. » (Microbicides : une nouvelle approche pour la prévention du VIH et d'autres infections sexuellement transmissibles.) *Nature Reviews. Drug Discovery*, no. 1(12):977-85.
- ²¹ Bureau de la responsabilité du gouvernement des États-Unis (Accountability Office). Novembre 2006. Développement de nouveaux médicaments : problèmes scientifiques, commerciaux, réglementaires et de propriété intellectuelle cités comme des entraves aux efforts de développement de médicaments (New Drug Development: Science, Business, Regulatory, and Intellectual Property Issues Cited as Hampering Drug Development Efforts.) Washington, DC: Government Accountability Office.
- ²² ONUSIDA et OMS. *Le point sur l'épidémie de sida : décembre 2007*. Genève : ONUSIDA et OMS.



IPM MISSION:

L'IPM a pour mission de prévenir la transmission du VIH en accélérant le développement et la disponibilité de microbicides sûrs et efficaces, pour les femmes des pays en voie de développement.

SIÈGE SOCIAL:

8401 Colesville Road
Suite 200
Silver Spring, MD 20910
États-Unis

IPM BELGIQUE:

Rue du Trône, 98
3e étage
1050 Brussels
Belgique

IPM AFRIQUE DU SUD:

Zomerlust Estate
PricewaterhouseCoopers Building
Bergriver Boulevard, Paarl, 7646
P.O. Box 3460, Paarl, 7620
Afrique du Sud

IPM – CTM FACILITY:

3894 Courtney Street
Suite 170
Bethlehem, PA 18017
États-Unis

www.ipm-microbicides.org