



En savoir plus :

Vaccins contre le cancer du col de l'utérus

Les vaccins anti-HPV seront riches d'enseignement pour leur futur homologue anti-VIH.

Deux vaccins candidats préventifs contre l'agent pathogène dénommé « papillomavirus humain » (HPV) ont établi la preuve de leur efficacité dans des essais cliniques de grande envergure. Ils devraient donc obtenir leur agrément et leur autorisation de mise sur le marché aux États-Unis et en Europe dans le courant de l'année. Leur découverte constitue un progrès médical majeur car la communauté scientifique s'accorde pour dire que, si cette infection sexuellement transmissible (IST) n'implique pas nécessairement le cancer de l'utérus, elle favorise néanmoins son développement. Or cette infection est la principale cause de mortalité liée au cancer parmi les femmes des pays développés et engendre 290 000 décès annuels à travers le monde.

Malgré l'imminence de la commercialisation de ces vaccins prometteurs, les chercheurs sont confrontés au problème ardu de leur distribution aux populations qui en ont un besoin urgent. L'accès à ces vaccins dans les pays en développement où cette IST est la plus répandue est en effet une question brûlante d'actualité. Le prix et la complexité de la mise en place d'un programme d'immunisation des adolescents risquent en effet de nuire à la diffusion mondiale des vaccins anti-HPV. « En dépit de l'enthousiasme que suscite l'efficacité de ce vaccin, il reste encore fort à faire », explique Mark Feinberg du laboratoire pharmaceutique américain Merck, développeur de l'un des vaccins candidats prometteurs.

Les mêmes problèmes seront susceptibles de se poser lorsqu'un vaccin anti-VIH efficace verra le jour. C'est pourquoi les acteurs concernés vont garder un œil attentif sur les débuts du vaccin anti-HPV. « Il constitue une sorte de test pour le vaccin anti-VIH et nous livrera de nombreux enseignements sur son acceptabilité et son administration », ajoute Jessica Kahn, pédiatre au Cincinnati Children's Hospital.

Le HPV

Le papillomavirus est l'une des IST les plus courantes du monde et au moins 25 % des adultes sexuellement actifs en sont atteints à en croire de multiples études. L'une d'elles montre même une prévalence proche de 80 % dans une cohorte d'adolescentes américaines. Cette prévalence est toutefois difficile à établir exactement dans certains pays en raison de la différence de sensibilité des modes de détection du HPV employés.

Il existe près de 120 génotypes de HPV spécifiques à l'espèce humaine et un tiers d'entre eux est à l'origine d'une infection génitale. On caractérise ces génotypes à faibles ou hauts risques en fonction de leur capacité à provoquer le cancer. Les génotypes 6 et 11 sont responsables de 90 % des condylomes ou verrues génitales. Les génotypes 16 et 18 apparaissent dans 70 % des cancers du col utérin selon Jessica Kahn. Les souches prédominantes varient en fonction des pays et ne sont pas les mêmes en Afrique subsaharienne et en Asie qu'en Amérique du Nord et en Europe.

La recherche sur l'épidémiologie de l'infection à papillomavirus dans les pays en développement est encore limitée, mais le New England Journal of Medicine a publié en 2003 les données de 11 études de cas effectuées sur 2 506 femmes atteintes d'un cancer cervical au Maroc, au Mali, en Colombie, au Brésil, au Paraguay, au Pérou, en Thaïlande, aux Philippines et en

Espagne. Le génotype 16 était le plus courant avec une prévalence globale de 59 % et de 70 % dans certains pays. Le génotype 18 occupait la deuxième place avec une prévalence de 15 % suivi par les génotypes 45, 31 et 35. Selon les auteurs, il faudra prendre en considération le génotype HPV dominant si on doit élaborer des vaccins spécifiques pour chaque région. Philippe Monteyne, Vice-président des opérations mondiales pour le vaccin anti-HPV de GlaxoSmithKline, reconnaît que les génotypes présentent certaines différences régionales, mais affirme que le vaccin du laboratoire britannique « est vraiment utilisable sur l'ensemble de la planète ».

Les candidats

Toutes les femmes infectées par le HPV ne développent pas de cancer du col de l'utérus. La plupart des infections à hauts risques ne sont que temporaires et sont facilement éradiquées par le système immunitaire. Le papillomavirus devient néanmoins dangereux lorsqu'un génotype à hauts risques n'est pas éliminé. La persistance de l'infection peut engendrer des lésions précancéreuses du col appelées néoplasies intra-épithéliales susceptibles de donner lieu à un cancer du col non invasif dans un premier temps, puis de stade avancé et dangereux pour la vie. Les infections HPV non traitées sont aussi associées à des

Dans ce numéro :

En savoir plus

- Vaccins contre le cancer du col de l'utérus

Informations du monde

- Pharmexa-Epimmune lance un essai de vaccin anti-VIH de phase I
- Nouvel essai de vaccin anti-VIH en Inde

Question de fond

- Comprendre les avantages et les risques de la participation aux essais cliniques. Quelle est la motivation principale des volontaires aux essais de vaccin anti-VIH ?

cancers de la bouche et de l'anus chez l'homme et la femme. On ne connaît pas précisément le mode de développement du cancer cervical. Les protocoles de dépistage de routine comme les frottis sont utilisables pour détecter à un stade précoce les anomalies des cellules du col, premiers signes des lésions. L'identification du cancer du col au tout premier stade a beaucoup réduit le taux de mortalité dû à cette maladie aux États-Unis. Cependant, les femmes des pays en développement ne bénéficient pas toujours d'un suivi gynécologique régulier. « Le vaccin apporte une solution aux pays où les programmes de dépistage sont difficiles à mettre en place », explique Philippe Monteyne.

Développés par Merck et GlaxoSmithKline, les deux vaccins préventifs contre le HPV sont en passe d'obtenir leur agrément et leur autorisation de mise sur le marché et permettront à l'avenir de ne plus tableer exclusivement sur les méthodes de dépistage. Ces candidats sont constitués de pseudo-particules virales (VLP) d'une seule protéine de l'enveloppe du HPV, coquille vide incapable de répliquer, mais suffisamment ressemblante au virus pour tromper le système immunitaire et l'induire à identifier une infection naturelle à HPV.

Le vaccin candidat de Merck dénommé Gardasil fait actuellement l'objet d'un essai de phase III sur plus de 25 000 femmes et hommes et le laboratoire américain vient de présenter sa candidature auprès de la Food and Drug Administration pour l'obtention de son autorisation de mise sur le marché. Tétravalent, le Gardasil contient des protéines des génotypes HPV 6, 11, 16 et 18. Dans l'un des essais de phase III, trois vaccinations administrées à 12 167 femmes âgées de 16 à 26 ans ont permis dans tous les cas de prévenir les néoplasies intra-épithéliales ou le cancer non invasif du col liés aux quatre génotypes inclus dans la préparation. « Il est vraiment difficile de faire mieux », commente Mark Feinberg.

Le vaccin s'est également montré capable de juguler à 97 % les infections HPV persistantes responsables de néoplasies intra-épithéliales de stade avancé et de cancers cervicaux non invasifs associés aux souches 16 et 18 chez les femmes qui ont reçu au moins une injection. Cet exemple illustre très concrètement l'efficacité du vaccin car les volontaires ne se soumettent pas nécessairement aux trois volets de vaccination.

Le vaccin HPV développé par

GlaxoSmithKline à Rixensart (Belgique) en collaboration avec MedImmune sera présenté à l'Agence européenne des médicaments dans les mois suivants pour obtenir son agrément et son autorisation de mise sur le marché. Ce vaccin à pseudo-particules virales dénommé Cervarix intègre des protéines HPV des génotypes 16 et 18.

GlaxoSmithKline mène actuellement 5 essais d'efficacité de phase III sur 28 000 femmes volontaires. L'année dernière, le vaccin administré en trois volets s'est révélé efficace à 100 % dans la prévention de l'infection HPV persistante avec deux génotypes. Avec une seule injection, il a montré une efficacité de 95 % sur les infections per-

En dépit de l'enthousiasme que suscite l'efficacité de ce vaccin, il reste encore fort à faire

Mark Feinberg

sistantes et de 93 % dans la prévention des néoplasies intra-épithéliales.

GlaxoSmithKline ne teste son vaccin que sur les femmes tandis que Merck a choisi d'évaluer l'efficacité du Gardasil sur les deux sexes et, comme dans ses essais, sur les homosexuels. « Non seulement le papillomavirus est vecteur de graves maladies chez les hommes, mais il est aussi probable que la vaccination conjointe des deux sexes renforce l'immunité globale de la population et diminue en conséquence le taux de mortalité des femmes dû à l'infection. Merck n'a pas encore fait connaître l'efficacité du Gardasil sur les volontaires masculins et la candidature du vaccin auprès de la FDA repose sur les données relatives à la tolérance et à l'immunogénicité exclusivement recueillies auprès de femmes.

Conséquences sur le VIH

Comme les virus HPV et VIH sont sexuellement transmissibles et pénètrent dans l'organisme par les mêmes tissus, les chercheurs étudient le lien existant entre les deux infections. Les lésions cervicales

causées par les infections à papillomavirus persistantes peuvent augmenter le risque de contracter le VIH en raison de saignements accrus et du recrutement des cellules T CD4 et dendritiques dans la muqueuse cervicale considérée comme la cible privilégiée de l'infection à VIH chez les femmes. Or une étude présentée l'été dernier au congrès de l'International AIDS Society au Brésil a montré que les infections anales HPV étaient étroitement associées à la contamination du VIH sur une cohorte de 1 409 homosexuels (extrait n° TuOa0403). Plusieurs études ont également établi que les sujets séropositifs courent un risque majeur de contracter le papillomavirus et que ces deux agents pathogènes forment un couple dangereux. Les personnes atteintes de deux infections sont plus susceptibles de développer des lésions cervicales que celles touchées par le HPV. On estime que le risque de développer des lésions du col est trois à cinq fois supérieur chez les femmes séropositives conjointement touchées par le HPV. La capacité du VIH à faire obstacle au fonctionnement du système immunitaire peut être directement ou indirectement à la racine du problème. Même les sujets dont l'infection à VIH est traitée aux antirétroviraux sont plus enclins à développer de graves lésions anales et cervicales.

Projets de déploiement

Dans l'idéal, il faudrait administrer le vaccin anti-HPV avant la survenue de l'infection, c'est-à-dire, pour un virus aussi courant, vacciner les filles et les garçons avant qu'ils n'entament leur vie sexuelle. L'administration d'un vaccin préventif contre cette IST suscite des controverses aux États-Unis où certains groupes avancent que la promotion de l'abstinence est un message plus approprié, comme ils le font d'ailleurs pour le VIH.

Les chercheurs s'interrogent de même sur la volonté des parents de vacciner leurs enfants contre le HPV dans d'autres pays où le dialogue sur la sexualité est particulièrement difficile.

La vaccination des très jeunes adolescents de 9 à 12 ans dans les pays en développement pourrait requérir la mise en place d'une nouvelle structure pour l'administration du vaccin. « Il n'existe aucune infrastructure pour vacciner les adolescents dans ces pays-là », précise Mark Feinberg qui attribue en grande partie les progrès accomplis par les programmes de vaccination à

l'immunisation des enfants en bas âge.

Toutes ces difficultés sont les grands défis que certaines organisations internationales relèvent actuellement. Le PATH (Program for Appropriate Technology in Health), groupe militant de Seattle, a reçu une subvention de la fondation Bill & Melinda Gates pour pouvoir mener une étude exploratoire sur la distribution des vaccins HPV aux populations des pays en développement. Le PATH concentre tout d'abord son attention sur les pays bénéficiant de programmes de

vaccination et affichant un fort taux d'infection HPV comme l'Inde, le Pérou, le Vietnam et l'Ouganda.

Le PATH participera aussi au projet de la Global Alliance for Vaccines and Immunization (GAVI) en expliquant pourquoi il est indispensable de financer l'achat de vaccins anti-HPV. Les prix des vaccins Merck et GlaxoSmithKline ne seront connus qu'après obtention de leur autorisation de mise sur le marché, mais il se peut que leur coût soit prohibitif pour les pays en déve-

loppement. « Nous nous apprêtons à élaborer différentes stratégies pour inciter les laboratoires à fixer des tarifs abordables », explique Jacqueline Sherris de PATH.

« Il sera aussi probablement nécessaire d'entreprendre de nouvelles études épidémiologiques régionales sur l'infection HPV pour la mise en œuvre de ces programmes de vaccination, mais il ne fait aucun doute que ces vaccins auront une incidence considérable sur la mortalité dans les pays en développement », conclut Jessica Kahn.

Informations du monde

Pharmexa-Epimmune lance un essai de vaccin anti-VIH de phase I

Pharmexa-Epimmune, filiale américaine d'un laboratoire danois d'immunothérapie, vient d'entreprendre un essai de vaccin anti-VIH de phase I pour évaluer la tolérance et l'immunogénicité de deux candidats qui seront testés seuls ou conjointement. Conduit en collaboration avec le HVTN (HIV Vaccine Trials Network), cet essai recrutera 124 volontaires sur 3 sites aux États-Unis ainsi qu'à Lima et Iquitos au Pérou.

Le premier candidat dénommé EP HIV-1090 est un vaccin à base de plasmides ADN déjà testé sur des volontaires humains tandis que le second est une préparation à base de protéines destinées à induire une immunité cellulaire. Aucun des deux n'est en mesure de provoquer d'infection VIH. Au premier stade de l'essai, les volontaires seront choisis de manière aléatoire pour recevoir une faible ou forte dose d'EP-1043 afin de déterminer quelle est la meilleure option. Dans un deuxième temps, les chercheurs compareront la tolérance et l'immunogénicité des vaccins EP-1043 et EP HIV-1090 administrés seuls ou conjointement. Les volontaires recevront quatre injections de l'un des deux vaccins ou quatre injections des deux.

L'essai est patronné par les US National Institutes of Allergy and Infectious Diseases auprès des National Institutes of Health et les vaccins sont fabriqués par Pharmexa-Epimmune.

Nouvel essai de vaccin anti-VIH en Inde

L'Inde vient d'entamer son deuxième essai national de phase I à Chennai (État du Tamil Nadu) pour apprécier la tolérance et l'immunogénicité d'un candidat à vecteur à la vaccine d'Ankara modifiée (MVA) administré selon différents dosages. Cet essai recrutera 32 volontaires et les suivra pendant plus de deux ans au Centre de recherche sur la tuberculose. Dénommée TBC-M4, la préparation vaccinale utilise un vecteur MVA fortement atténué et inoffensif pour transmettre des fragments de VIH au système immunitaire et, faute d'inclure le matériel génétique complet du virus, ne peut déclencher d'infection. Les fragments de VIH présents dans ce candidat appartiennent à la souche C du virus prédominante en Inde, en Chine et dans certaines régions d'Afrique.

En compagnie d'un comité de protection des personnes indépendant, les chercheurs évalueront la tolérance du vaccin à faible dose avant de l'administrer à forte dose aux volontaires de l'essai.

IAVI patronne cet essai en collaboration avec l'Indian Council of Medical Research et la National AIDS Control Organization. Therion Biologics, laboratoire américain de biotechnologie, fabrique le vaccin.

L'Inde mène aussi un autre essai de phase I avec un vaccin différent qui a commencé en 2005 et se poursuit au National AIDS Research Institute de Pune (État du Maharashtra).



Rédacteur en chef

Dr Simon Noble

Rédacteur scientifique en chef

Dr Phil Cohen

Rédacteur scientifique

Kristen Jill Kresge

Rédacteur de l'édition française

Emmanuel Trénado /AIDES

Traduction

Eurotexte

Tous les articles sont de Kristen Jill Kresge. VAX est un projet dirigé par Kristen Jill Kresge.



Abonnement: Si vous souhaitez recevoir VAX par e-mail, envoyez-nous votre demande en spécifiant la langue choisie à l'adresse suivante : vax@iavi.org.

VAX est un bulletin mensuel qui présente des versions résumées et moins techniques d'articles du « IAVI Report », la lettre d'information sur la recherche de vaccins anti-VIH publiée par l'Initiative internationale de vaccins contre le sida (International AIDS Vaccine Initiative - IAVI). VAX est actuellement disponible en anglais, en français, en allemand, en espagnol et en portugais en format PDF (www.iavi.org/iavireport) ou sous forme de bulletin électronique.

IAVI est une organisation scientifique fondée en 1996 qui a pour mission d'assurer le développement de vaccins préventifs anti-VIH sûrs, efficaces et accessibles aux populations du monde entier. Les interventions de IAVI visent quatre objectifs principaux : mobiliser les soutiens par la promotion de la cause du sida et les campagnes d'éducation, accélérer le progrès scientifique, inciter l'industrie pharmaceutique à participer au développement d'un vaccin anti-VIH et garantir un accès universel au vaccin.

Quelle est la motivation principale des volontaires aux essais de vaccin anti-VIH ?

Participer à un essai clinique de vaccin anti-VIH est une décision personnelle difficile à prendre. Il importe donc que les volontaires éventuels comprennent pleinement ce qu'implique un essai avant de faire leur choix. Les chercheurs et le personnel chargés de l'essai mettent en place un train de mesures pour s'assurer de la meilleure façon possible que tous les risques et avantages ont été clairement cernés. Avant le démarrage de l'essai, ces derniers font ensuite l'objet d'un examen par les comités nationaux d'éthique indépendants, les comités institutionnels et les promoteurs qui vérifient l'exhaustivité de cette liste. Les comités d'éthique s'engagent à garantir que les essais se dérouleront avec la plus grande sécurité et dans le respect des normes déontologiques les plus strictes. Tous les risques et avantages potentiels sont ensuite précisément expliqués à chaque volontaire au cours de la procédure de consentement éclairé (cf. *Question de fond de juin 2005 « Comprendre le consentement éclairé »*).

Avantages

La recherche clinique en générale et les essais de vaccins anti-VIH profitent aux pays et collectivités où les essais sont effectués même si le candidat testé se révèle finalement inefficace. Des campagnes d'éducation précèdent en effet le lancement des essais afin de sensibiliser les populations concernées aux modes de transmission et de prévention du VIH et bénéficient non seulement aux volontaires, mais aussi à l'ensemble de la communauté. La plupart de ces programmes d'assistance font également la promotion du dépistage et du recours au conseil psycho-social auprès des populations pour qu'elles déterminent si elles sont séropositives. Ils exercent ainsi une influence sur leur choix en matière de santé et contribuent à atténuer la stigmatisation associée au dépistage du VIH.

Les volontaires peuvent aussi tirer de multiples avantages de leur participation à un essai clinique et bénéficier de dépistages, du conseil psycho-social et de conseil sur la réduction des risques (cf. *Question de fond d'août 2005 « Comprendre le conseil sur la réduction des risques »*).

Les volontaires ont en outre un accès continu aux meilleurs systèmes de prévention disponibles ainsi qu'aux préservatifs masculins et féminins. Ils ont également le sentiment gratifiant de jouer un rôle dans la recherche médicale qui est bénéfique pour les autres. L'altruisme ou le souci du bien-être d'autrui est l'une des motivations les plus courantes du volontariat aux essais cliniques

Autre avantage, les participants reçoivent tous les soins médicaux nécessaires au cours de l'essai. Les personnes désireuses de prendre part aux essais de vaccins mais qui s'avèrent atteintes du paludisme ou de la tuberculose sont adressées à des spécialistes pour traitement et, par conséquent, leur état de santé s'améliore globalement. Il en va de même pour les volontaires potentiels dépistés séronégatifs au VIH ou pour les participants qui contractent l'infection au cours de l'essai en raison de l'exposition au virus dans leur collectivité. Ces individus peuvent être orientés vers des programmes de traitement ou des groupes de soutien.

Les volontaires des essais de vaccins anti-VIH peuvent également être remboursés de leur frais de transport aller et retour ou de nourriture s'ils doivent se rendre sur le lieu de l'essai à l'heure des repas. On fixe des indemnités raisonnables avec l'aval du comité de protection des personnes avant le début de l'essai et l'agrément du comité d'éthique.

Les chercheurs et les comités d'éthique prennent ces questions très au sérieux car ils ne veulent pas que les indemnités ou les soins prodigués sur le site d'essai motivent le volontariat. Tous les organisateurs d'essais et les organismes institutionnels évitent soigneusement d'offrir des récompenses excessives. Pour empêcher les excès et dans un souci de cohérence, certains sites d'essai s'emploient à aligner les soins sur le niveau de prise en charge habituel de la population concernée. D'autres essaient d'étendre les services de santé de base, autant que faire se peut, à la collectivité environnante, mission difficile en zone urbaine.

Les volontaires ne doivent pas subir de pression au recrutement de la part du personnel mais prendre leur décision après avoir pesé le pour et le contre. Les éthiciens étudient actuellement comment s'assurer que les adolescents comprennent pleinement les risques et avantages d'une participation à la

recherche médicale avant d'accepter leur candidature. Cette question va revêtir une importance croissante à l'avenir car les chercheurs envisagent la possibilité de tester des vaccins anti-VIH sur cette classe d'âge.

Risques

La compréhension des risques potentiels de la participation à un essai clinique est également importante. Tous les vaccins candidats sont testés à d'innombrables reprises avant de faire l'objet d'essais sur l'homme. Il n'en demeure pas moins qu'ils peuvent engendrer des effets indésirables. Ces phénomènes sont généralement bénins comme les maux de tête, la fièvre et une inflammation au site d'injection, mais il faut en informer chaque volontaire au cours de la procédure de consentement éclairé. Les chercheurs sont toutefois incapables de prévoir la réaction de chaque individu au vaccin.

De même, il est indispensable de faire comprendre aux volontaires que le vaccin candidat n'est pas nécessairement efficace ou qu'au début de l'essai, ils seront choisis de manière aléatoire pour recevoir le vaccin ou la substance inactive appelée placebo. Quelle que soit la préparation reçue, les volontaires ne seront pas protégés contre le VIH en participant à l'essai. Cette absence de protection met donc l'accent sur la nécessité d'adopter un comportement propre à réduire les risques de contamination..

Les autres risques éventuellement encourus concernent les résultats faux positifs des tests de dépistage du VIH (cf. *Question de fond de novembre 2005 « Comprendre le dépistage du VIH »*), l'incapacité de faire des dons de sang après l'essai et les problèmes sociaux potentiels de stigmatisation ou de discrimination.

Malgré les risques inhérents, les chercheurs et leur équipe s'efforcent de garantir la sécurité et le respect de la déontologie dans les essais. Ils font en sorte que les essais apportent leur contribution à la santé et au bien-être des collectivités qui participent à la recherche médicale, surtout dans les pays en développement.