

HIV/AIDS Vax

LE BULLETIN DE L'IAVI

www.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-sida, publiée par l'Initiative internationale de vaccins contre le sida (International AIDS Vaccine Initiative-IAVI). VAX est actuellement disponible en anglais, français, espagnol et portugais sous un format PDF (www.iavi.org/iavireport) ou sous la forme d'un bulletin électronique. Si vous souhaitez recevoir VAX par e-mail, envoyez-nous votre demande, en spécifiant la langue choisie, à l'adresse suivante : VAX@iavi.org.

La reproduction d'articles de VAX dans leur intégralité est largement permise dans la mesure où elle s'accompagne de la mention suivante : « Cet article est issu du numéro de mai-août 2003 de VAX, publié par l'International AIDS Vaccine Initiative (www.iavi.org/iavireport). » Un modèle de mise en page VAX est également disponible pour des groupes qui souhaiteraient publier leurs propres éditions, en combinant des articles de VAX à des articles présentant des informations locales. Pour plus d'informations, écrivez à VAX@iavi.org.

SEPTEMBRE 2003
Volume 1 ■ Numéro 2

Dans ce numéro

RECHERCHE ET ESSAIS

- ◆ L'Afrique du Sud approuve ses premiers essais de vaccins anti-VIH
- ◆ Essais en cours en Afrique

INFORMATIONS DU MONDE

- ◆ Congrès du Programme africain de vaccins anti-sida en Ethiopie

EN SAVOIR PLUS

- ◆ Les clades sont-ils importants pour les vaccins anti-sida ?

QUESTIONS DE FOND

- ◆ Comprendre la diversité virale

RECHERCHE ET ESSAIS

◆ L'Afrique du Sud approuve ses premiers essais de vaccins anti-VIH

En juin 2003, le MCC (Medicines Control Council) d'Afrique du Sud a approuvé le premier essai sud-africain d'un vaccin anti-VIH. Cet essai, dénommé HVTN 040, consiste à tester un vaccin expérimental, l'AVX101, mis au point par AlphaVax aux Etats-Unis. L'essai HVTN 040 sera conduit par des scientifiques américains et sud-africains au sein du réseau américain d'essais de vaccins (HIV Vaccine Trials Network).

En août, le MCC a approuvé un second essai. Celui-ci utilisera une combinaison de vaccins connue sous le nom de HIVA.MVA et conçue par les scientifiques de l'université de Nairobi (Kenya) et de l'université d'Oxford (Royaume-Uni). L'étude sera conduite par une équipe internationale sponsorisée par l'Initiative internationale de vaccins contre le sida (International AIDS Vaccine Initiative-IAVI).

Les essais sur les vaccins AVX101 et HIVA.MVA sont distincts mais seront conduits sur les mêmes sites d'Afrique du Sud : l'un à Soweto et l'autre à Durban. L'essai HVTN 040 portera sur 96 volontaires d'Afrique du Sud et des Etats-Unis et étudiera trois doses différentes de vaccin, à la recherche de réponses en termes de tolérance et d'immunité. Les tests débiteront aux Etats-Unis et se poursuivront en Afrique du Sud, une fois que la bonne tolérance aura été établie.

Sponsorisé par l'IAVI, l'essai sur HIVA.MVA se déroulera sur des sites d'Afrique du Sud et d'Europe et portera sur un total de 111 volontaires, dont environ 50 Sud-Africains. Le vaccin utilisé pour cet essai fait également l'objet d'une étude au Kenya, en Ouganda et au Royaume-Uni.

Chaque essai testera un système d'administration différent, ou vecteur, de fractions infimes du VIH. Aucun de ces fragments ne peut transmettre le virus. Les deux essais utilisent des vaccins basés sur des sous-types (ou clades) de VIH différents (cf. *En savoir plus*). HIVA.MVA est basé sur le clade A, fréquent en Afrique de l'Est, tandis que AVX101 porte sur le clade C,

le plus répandu en Afrique du Sud. Les deux essais doivent démarrer vers la fin de l'année 2003. L'Afrique du Sud s'associe à trois autres pays africains qui ont débuté des essais ou les ont approuvés cette année (l'Ouganda, le Kenya et le Botswana).

■ *Pour plus d'informations sur l'Initiative sud-africaine de vaccins contre le sida (South African AIDS Vaccine Initiative), consultez le site : <http://www.saavi.org.za/> (en anglais)*

◆ Essais en cours en Afrique

Six essais de vaccins anti-VIH sont ou seront bientôt approuvés ou en cours d'expérimentation en Afrique. Tous ces essais portent sur des études préliminaires de tolérance (dénommées Phase I ou Phase I/II). Ce type d'essais fait généralement appel à moins de 100 volontaires, chez qui on surveille les effets secondaires ou les réactions négatives. Ces études ne fourniront pas d'informations sur l'efficacité du vaccin contre le VIH. Pour cela, il est nécessaire de conduire des essais (Phase III) sur une population plus étendue (plusieurs milliers de volontaires). Les essais de Phase III peuvent commencer lorsque la tolérance du vaccin a été établie.

La liste ci-dessous présente les essais de vaccins approuvés ou en cours dans les pays d'Afrique.

- **Botswana**
Vaccin (Clade) : EP HIV-1090 DNA (B)
Sites : Botswana (2), Etats-Unis (1)
Sponsors des essais ; Fabricant : HVTN ; Epimmune (Etats-Unis)
Statut : en cours
- **Kenya**
Vaccin (Clade) : HIVA.DNA et/ou HIVA.MVA (A)
Sites : Kenya (1), Royaume-Uni (1)
Sponsors des essais ; Fabricant : IAVI, Kenyan AIDS Vaccine Initiative, Medical Research Council (Royaume-Uni) ; Cobra/IDT
Statut : en cours
Vaccin (Clade) : HIVA.MVA (A)
Sites : Kenya (1)

UNE PUBLICATION DU IAVI REPORT

[Lettre d'information de l'Initiative Internationale de vaccins contre le sida]

Sponsors des essais ; Fabricant : IAVI, Kenyan AIDS Vaccine Initiative, Medical Research Council (Royaume-Uni) ; Cobra/IDT
 Statut : en cours

• **Afrique du Sud**

Vaccin (Clade) : AVX101 (C)

Sites : Afrique du Sud (2), Etats-Unis (4)

Sponsors des essais ; Fabricant : HVTN ; AlphaVax

Statut : Approuvé

Vaccin (Clade) : HIVA.MVA (A)

Sites : Afrique du Sud

Sponsors des essais ; Fabricant : IAVI ; Cobra/IDT

Statut : Approuvé

• **Ouganda**

Vaccin (Clade) : HIVA.DNA et/ou HIVA.MVA (A)

Sites : Ouganda (1)

Sponsors des essais ; Fabricant : IAVI, Uganda Virus Research Institute ; Cobra/IDT

Statut : en cours

■ **Pour télécharger une affiche des essais de vaccin anti-VIH en cours, visitez le site :**

<http://www.iavi.org/javireport> (en anglais)

INFORMATIONS DU MONDE

◆ **Congrès du Programme africain de vaccins anti-sida en Ethiopie**

Du 13 au 16 juin 2003, près de 200 scientifiques, chercheurs, autorités nationales et représentants de communautés d'Afrique et d'autres parties du monde se sont réunis pour le deuxième congrès du Programme africain de vaccins anti-sida (African AIDS Vaccine Programme : l'AAVP).

Ce rassemblement avait pour thème : « Stratégies pour le développement des sites d'essais de vaccins anti-sida : défis et opportunités ».

« L'AAVP représente une opportunité unique pour les chercheurs africains d'occuper sur le continent une position de leader en matière de progrès scientifiques. Ce congrès rassemble un grand nombre d'acteurs clés de la recherche sur les vaccins anti-sida d'Afrique et du monde entier. Ils y échangent leurs

expériences et construisent une plateforme de mise en œuvre rapide d'un ensemble d'actions », déclare Pontiano Kaleebu, vice-président de l'AAVP et principal investigateur de l'essai IAVI-UVRI conduit à l'Uganda Virus Research Institute.

Lors de ce congrès, de nombreuses personnes ont parlé de la nouvelle série d'essais de vaccins en Afrique (cf. *Recherche et essais*). Des questions essentielles, telles que les soins médicaux à apporter aux volontaires et à leurs communautés, ainsi que la prise en charge des femmes et des adolescents, ont fait l'objet de discussions approfondies.

Les activités de l'AAVP ont été passées en revue. Depuis sa fondation en 2000, l'AAVP a contribué à l'organisation de la formation des laboratoires africains sur les techniques utilisées pour la recherche d'un vaccin anti-VIH. L'AAVP a également mis sur pied un groupe de travail communautaire actif et a rédigé un document consensuel sur les clades (cf. *En savoir plus*). En 2002, l'AAVP a par ailleurs évalué des comités d'éthique. Ces commissions examinent les propositions d'essais et vérifient que celles-ci respectent les normes d'éthique locales et internationales. A l'avenir, l'AAVP envisage de présenter des recommandations aux pays qui désirent développer un projet national d'aide à la mise au point de vaccins anti-sida.

■ **Pour en savoir plus sur l'AAVP et télécharger la lettre d'information, consultez :**

http://www.who.int/vaccine_research/diseases/hiv/aavp/en/ (en anglais)

EN SAVOIR PLUS

◆ **Les clades sont-ils importants pour les vaccins anti-sida ?**

Le VIH est le virus présentant le plus de diversités génétiques (cf. *Questions de fond*). Le VIH est actuellement divisé en neuf sous-types, ou clades, différents. On peut comparer les clades aux ramifications d'un arbre généalogique. Le VIH est également l'un des virus connus à ce jour qui se transforme le plus rapidement. Des taux élevés de **mutation** et de **recombinaison** donnent constamment naissance à de nouvelles souches.

La grande diversité du VIH confronte ceux qui tentent de mettre au point des vaccins anti-sida à l'une des plus vastes inconnues scientifiques : est-il possible d'élaborer un seul vaccin « universel » contre toutes les souches du VIH ? Ou sera-t-il nécessaire de fabriquer de nombreux vaccins, chacun adapté aux souches les plus répandues du VIH dans une région spécifique ? Pire encore, cela pourrait-il signifier qu'un nouveau vaccin serait nécessaire chaque année, comme c'est déjà le cas pour la grippe ?

De la réponse à ces questions dépendra la mise au point et la diffusion à l'échelle mondiale, à plus ou moins long terme, d'un vaccin efficace contre le sida. La fabrication et la distribution d'un seul vaccin approuvé représenteront une entreprise colossale. Avec de nombreuses versions, ou encore avec un vaccin différent chaque année, la mission pourrait bien relever du cauchemar.

La question de la diversité du VIH a également été soulevée au cours des planifications des essais de vaccins. Les clades sont généralement regroupés par régions géographiques. Les sponsors des essais, les scientifiques et les politiciens se sont tous demandés s'il était approprié de conduire des essais de vaccins candidats qui ne correspondent pas au principal clade présent dans le pays hôte.

A l'heure actuelle, on ne peut apporter aucune réponse claire à la question suivante : les clades sont-ils importants pour les vaccins anti-sida ? Cette incertitude vient entre autres de ce que le système de clades (qui repose sur les séquences génétiques du virus) ne constitue qu'une des nombreuses façons de classer les virus. Une autre option consiste à classer les souches du VIH par les réponses immunitaires qu'elles provoquent : c'est l'organisation des virus par « immunotype ». (Différentes souches du VIH provoquent différentes réponses immunitaires chez les sujets. Ces réponses peuvent contrôler temporairement le virus, ce qui explique pourquoi la plupart des

personnes séropositives ne tombent pas malades dès le départ.)

Cette approche mérite d'être étudiée, puisque les réponses immunitaires sont au cœur de la question des vaccins. En Ouganda, des éducateurs de la région de pêcheurs de Rakai illustrent la question : plusieurs sortes de filets sont utilisées pour attraper différentes espèces de poissons, en fonction de leur taille. Le fait de regrouper les poissons (virus) par leur couleur (clade) ne renseigne pas toujours sur le meilleur filet (vaccin) à utiliser.

La réponse à la question de la diversité soulève bien d'autres obstacles. De nouvelles approches de **séquençage** des gènes du VIH ont

RÉDACTEURS : Emily Bass, Simon Noble

PRODUCTION : Michael Hariton

PRODUCTION FRANÇAISE : Eurotexte, Aides

CONCEPTION : DESIGNdeFrancesco.com

Le contenu de ce numéro de VAX provient d'articles écrits par Patricia Kahn et Emily Bass, parus initialement dans le numéro de mai-août 2003 du IAVI Report.

VAX est un bulletin mensuel du « IAVI Report », la lettre d'information sur la recherche de vaccins anti-sida, publiée par l'Initiative internationale de vaccins contre le sida (International AIDS Vaccine Initiative-IAVI). VAX est actuellement disponible en anglais, français, espagnol et portugais sous un format PDF (www.iavi.org/iavireport) ou sous la forme d'un bulletin électronique. Si vous souhaitez recevoir VAX par e-mail, envoyez-nous votre demande, en spécifiant la langue choisie, à l'adresse suivante : VAX@iavi.org



IAVI est une organisation scientifique fondée en 1996, dont la mission consiste à s'assurer du développement de vaccins préventifs contre le sida sûrs, efficaces et accessibles, utilisables dans le monde entier. Les interventions de l'IAVI touchent quatre domaines clés : l'accélération du progrès scientifique, l'éducation et le plaidoyer, la garantie de l'accès au vaccin et la création d'un environnement plus favorable à l'implication de l'industrie dans le développement de vaccins anti-sida.

Copyright © 2003

permis de découvrir des aspects de la diversité virale qui vont bien au-delà des catégories très larges de clades. Ainsi, dans certaines régions du monde, la forme la plus commune du virus est une souche recombinée : une mosaïque génétique de deux clades différents. Des études conduites actuellement en Tanzanie s'intéressent de près à des virus isolés sur des femmes travaillant dans des bars, très exposées au virus. Les chercheurs Francine McCutchan (Fondation Henry M. Jackson, aux États-Unis) et Michael Hoelscher (Université de Munich en Allemagne) ont découvert que de nombreuses femmes sont porteuses de virus recombinés. Certaines de ces femmes semblent avoir été infectées par plus d'un clade.

Au final, comment pourra-t-on savoir si les clades (ou d'autres formes de la diversité virale) doivent être pris en compte pour les vaccins ? En pratique, cela reviendra à étudier le même vaccin dans des environnements avec correspondance de clade et dans d'autres sans correspondance, afin de déterminer si l'on constate des différences de protection. Cette approche constitue le seul moyen de répondre définitivement à cette question.

Il est cependant possible de recueillir d'autres indices. Par exemple, les scientifiques testent la capacité des réponses immunitaires issues de vaccins à « reconnaître » des fragments de virus d'autres clades. Pour ce faire, les scientifiques collectent des échantillons de sang contenant des réponses immunitaires de volontaires ayant reçu un vaccin anti-VIH expérimental basé sur un clade particulier. Ces réponses immunitaires sont alors exposées en laboratoire à des morceaux de virus d'autres clades et l'activité immunitaire est mesurée. (Des expériences similaires ont eu lieu avec des échantillons issus d'individus infectés par le VIH.)

Les scientifiques ont fait, grâce à ces techniques, des découvertes encourageantes : les réponses induites par le vaccin reconnaissent fréquemment au moins certaines souches du VIH par rapport à d'autres clades, même si l'activité est différente de celle observée face au clade correspondant au vaccin. Pour l'instant, on a pu faire cette constatation avec un constituant du

système immunitaire (les réponses immunitaires cellulaires) mais pas avec l'autre (les anticorps).

Ces données offrent des raisons d'espérer. Mais de nombreuses questions demeurent : les réponses inter-clades observées en laboratoire se traduiront-elles par des protections inter-clades dans la réalité ? Existe-t-il d'autres façons de grouper les virus qui mériteraient de nouvelles recherches ? Quelle est la meilleure manière de choisir les fragments viraux, ou « immunogènes », pour des vaccins qui fourniront une protection large contre diverses souches du VIH ?

Avant toute chose, les pays et les régions seront-ils aussi disposés à tester des vaccins qui ne reposent pas sur le clade local (sans correspondance) qu'ils le seront pour des vaccins basés sur le clade local (avec correspondance) ? Cette question ne semble pas soulever trop d'inquiétudes. L'Afrique a débuté plusieurs essais, dont certains sans correspondance de clades. Ces essais pourraient permettre de répondre à la question des clades dans les années à venir. Le Programme africain de vaccins anti-sida (cf. *Informations mondiales*) a récemment publié un document recommandant une combinaison d'essais avec et sans correspondance en Afrique. « J'observe un changement majeur », indique Jose Esparza, coordinateur de l'initiative pour les vaccins WHO-UNAIDS HIV. « Il est largement admis, à travers l'Afrique, que la question de la diversité doit faire l'objet de tests rigoureux à travers des essais cliniques bien conçus dans des environnements avec et sans correspondance de clades. »

Mutation : modification du matériel génétique. Elle peut se produire à un endroit précis (sur un nucléotide) ou impliquer la perte ou le gain partiel d'une section de matériel génétique.

Recombinaison : processus par lequel des morceaux de matériel génétique de deux origines différentes sont rassemblés.

Séquençage : processus de « lecture » du matériel génétique, qui est composé de blocs de construction appelés nucléotides. Le séquençage révèle l'ordre des nucléotides dans une chaîne donnée et dévoile « l'empreinte » génétique du virus.

POURQUOI EXISTE-T-IL AUTANT DE SOUCHES DU VIH ?

Dans le monde entier, plus de 40 millions de personnes sont infectées par le VIH. La vaste majorité d'entre elles souffrent de symptômes similaires. Les personnes qui ont accès à un traitement développent des réponses généralement similaires aux traitements prescrits, indépendamment de leur lieu de résidence. Si l'on se fie à ces éléments, toutes les personnes séropositives sont porteuses du même virus. Mais ceci ne veut pas dire que tout le monde est infecté par la même souche du VIH. En réalité, il existe d'innombrables souches du VIH. On peut les imaginer comme des membres d'une nombreuse famille : elles sont différentes les unes des autres mais restent liées les unes aux autres. Ce phénomène porte le nom de diversité virale.

La manière habituelle de rechercher les différences entre souches HIV consiste à examiner le « génome » ou code génétique. Toutes les souches du VIH ont des génomes similaires mais pourtant distincts. Les chercheurs peuvent comparer différents échantillons de VIH issus de différentes régions du monde en se servant de la technique du séquençage, qui permet de « lire » le génome viral. Ce génome est constitué d'une rangée – en forme de chaîne – de blocs de construction appelés « nucléotides ». Il existe quatre nucléotides différents et de longues chaînes de nucléotides constituent un génome. Le génome du VIH contient toutes les informations dont il a besoin pour infecter les cellules, effectuer des millions de copies de lui-même et provoquer la maladie. La séquence de nucléotides dans une rangée identifie le virus, tout comme une empreinte digitale.

En séquençant les morceaux de milliers de génomes viraux, les chercheurs ont été en mesure d'établir « l'arbre généalogique » du VIH. A la racine de l'arbre, se trouvent trois « groupes » appelés groupes M, N et O. Le groupe M est responsable de la pandémie actuelle du sida.

D'où viennent ces groupes ? La réponse réside dans l'origine même du VIH. Celui-ci est lié à un virus appelé SIV (Virus d'Immunodéficience Simien) découvert sur des singes, comme les chimpanzés, par exemple. Les chercheurs pensent qu'au cours de la première moitié du XX^e siècle, le SIV est passé d'un singe à l'homme, probablement par le biais d'une morsure de chimpanzé ou par la consommation de viande de primate. Le virus est ainsi passé d'une espèce (le chimpanzé) à l'autre (l'homme). Il a réussi à s'adapter au corps humain et est devenu ce que l'on appelle désormais le VIH. Les scientifiques pensent que la transmission d'animal à homme s'est produite plusieurs fois dans des régions du globe différentes. Les groupes que l'on retrouve aujourd'hui sont probablement issus de ces événements distincts de « transmission inter-espèces ».

Au fil du temps, une diversité génétique s'est développée à l'intérieur de chaque groupe. Les virus d'Asie n'ont pas évolué comme ceux d'Afrique. Ces sous-groupes régionaux sont appelés clades, ou sous-types génétiques. Les virus d'un même clade ont des séquences génétiques plus proches que celles de clades différents. Le groupe M se divise en neuf clades. Ceux-ci suivent un schéma de diffusion géographique. Le clade C circule en Afrique du Sud, en Inde et dans certaines régions de Chine. Les clades A et D sont courants en Afrique de l'Est et le clade B se rencontre en Amérique du Nord et en Europe de l'Ouest.

Le VIH continue de se diversifier en raison de plusieurs phénomènes. La mutation est l'un d'entre eux. Le VIH se reproduit (ou se réplique) chez une personne infectée en fabriquant plus de copies de son génome. Au cours de cette opération, il commet de fréquentes erreurs, appelées mutations. C'est principalement en raison de ces mutations que la population virale diffère légèrement d'une personne à une autre, et même du VIH par lequel elle a été infectée.

Les personnes qui sont exposées au VIH de manière répétitive peuvent être infectées par plus d'un virus, notamment par des virus de clades différents. (Dans certaines régions, on peut observer un clade dominant et d'autres clades en moindres proportions.) Ces virus peuvent parfois échanger des portions de leurs génomes et former ainsi un nouveau virus « recombiné », formé d'une partie des gènes de chacun des parents. Les souches recombinées peuvent être transmises d'une personne à l'autre. Dans certaines régions, le HIV dominant est un virus recombiné.

QUESTIONS DE FOND LA DIVERSITÉ VIRALE

Un problème pour les vaccins ?

La diversité virale représente un défi pour la mise au point de vaccins. Les vaccins anti-VIH sont construits à l'aide de petites parties du virus, les « immunogènes ». Lorsqu'une personne reçoit un vaccin, ces immunogènes sont « vus » par le système immunitaire. C'est ce qui provoque la réponse immunitaire qui crée des défenses

contres ces parties du VIH. Le but d'un vaccin contre le sida consiste à faire que le système immunitaire crée de fortes défenses qui mettent fin à l'infection ou empêchent la progression de la maladie sida en cas d'exposition ultérieure de la personne à l'ensemble du virus VIH.

La question clé qui subsiste est la suivante : Les fragments d'un clade induiront-ils une réponse immunitaire offrant une protection contre les autres clades ? La même question se pose pour les virus d'un même clade qui ont muté et sont désormais très différents du virus original utilisé pour fabriquer le vaccin candidat.

Les chercheurs expérimentent une panoplie de stratégies différentes pour tenter de répondre à ces questions. Une approche consiste à fabriquer des vaccins qui ne sont pas basés sur un seul virus. Ainsi, des centaines de génomes de VIH sont comparés et une séquence VIH est créée artificiellement en utilisant les caractéristiques les plus répandues de tous les génomes. Le résultat obtenu est une séquence VIH « consensuelle », qui présente une plus grande similarité génétique avec les virus en circulation qu'un échantillon de VIH prélevé sur une seule personne. Une autre piste est étudiée : fabriquer des vaccins contenant des gènes appartenant à de multiples clades. Un vaccin candidat en cours de développement inclut ainsi des gènes du VIH des clades A, B et C.

Le débat actuel porte sur la meilleure façon d'organiser ou de classer les souches du VIH. Dans le cadre de la mise au point d'un vaccin, il est certainement plus utile d'organiser la diversité virale du VIH en se servant de catégories autres que les clades. Il peut être intéressant de classer les souches du VIH selon les réponses immunitaires qu'elles provoquent chez les individus. Cette approche, appelée organisation des virus par « immunotype », permettra peut-être d'obtenir de meilleures informations sur la façon de développer de fortes défenses immunitaires contre le VIH.