



EN SAVOIR PLUS

Préparation des vaccins

La fabrication des vaccins-candidats anti-VIH destinés aux essais cliniques requiert une parfaite innocuité.

Avant de lancer une navette spatiale, les ingénieurs vérifient soigneusement l'état de tous les systèmes pour éviter tout dysfonctionnement ultérieur, les pannes étant totalement inacceptables. La même exigence s'applique à la fabrication des vaccins-candidats anti-VIH appelés à être testés dans des essais cliniques. Compte tenu de l'originalité de chaque vaccin, il faut l'analyser à chaque étape de sa fabrication et le modifier si nécessaire afin d'assurer son innocuité et le maintien de son principe actif.

La sûreté d'un vaccin dépend de sa pureté et l'élimination des substances potentiellement pathogènes réclame beaucoup de temps et d'argent. C'est par exemple le cas d'un vaccin expérimental à base d'ADN. Sa production dans un laboratoire de recherche ne requiert que quelques jours. Les agences du médicament comme l'US Food and Drug Administration (FDA) n'autorisent cependant pas l'expérimentation sur l'homme de vaccins fabriqués dans des laboratoires de recherche, même pour des essais cliniques précoces de phase I, explique Eddy Sayeed de IAVI.

Or, la fabrication d'un vaccin ADN suffisamment sûr pour être expérimenté sur l'homme exige des mois car il faut analyser soigneusement sa qualité et sa pureté. C'est également un processus beaucoup plus onéreux. Fabriquer la quantité voulue de vaccin pour un essai de phase I revient environ à 100 dollars dans un laboratoire ordinaire alors que sa fabrication industrielle coûte des centaines de milliers de dollars, reprend Tomas Hanke de l'Université d'Oxford. Selon Alan Engbring du laboratoire

de biopharmacie Vical, le Vaccine Research Center (VRC) de Bethesda (Maryland) auprès de l'US National Institute of Allergy and Infectious Diseases a déboursé 12 millions de dollars pour que Vical fabrique six plasmides ADN différents pour l'essai PAVE 100 qui devait initialement mobiliser 8 500 volontaires.

La plupart des coûts de fabrication des vaccins-candidats testés dans des essais cliniques sur l'homme sont dus aux conditions requises par les normes appelées « bonnes pratiques de fabrication » imposées par la FDA et l'agence européenne pour l'évaluation des médicaments (EMA). Ces bonnes pratiques de fabrication requièrent, entre autres prescriptions, l'utilisation d'air et d'eau propres et parfaitement purifiés. Le matériel et le personnel des laboratoires de fabrication agréés doivent aussi répondre à des normes très rigoureuses d'hygiène. Chaque action fait en outre l'objet d'un double contrôle. « Une personne accomplit le travail sous la surveillance d'une autre et les deux signent et suivent exactement les protocoles », reprend Jerald Sadoff, responsable de la Fondation AERAS qui œuvre en faveur de la recherche d'un vaccin contre la tuberculose.

Or, la conformité aux bonnes pratiques de fabrication revient cher. La Fondation AERAS exploite son propre laboratoire de fabrication de vaccins contre la tuberculose et, à en croire Jerald Sadoff, le fonctionnement d'une unité de fabrication soumise à ces normes coûte plus de 100 000 dollars par semaine. Selon Andreas Neubert, responsable de la production des vaccins chez IDT Biologika GmbH, laboratoire allemand qui fabrique notamment des vaccins pour IAVI et l'Université d'Oxford, 80 % des coûts de fabrication d'un vaccin sont en réalité dus à l'application des bonnes pratiques.

Élimination des agents pathogènes

Il y a toutefois des procédures plus complexes que les bonnes pratiques dans la fabrication d'un vaccin. Tous les types de vaccins doivent

être exempts d'agents susceptibles d'engendrer une maladie, ou agents pathogènes, et de toute autre substance potentiellement nocive. Or, les agents pathogènes dont il faut éviter la présence dépendent du mode de fabrication du vaccin-candidat.

Les vaccins-candidats à base d'ADN sont par exemple produits à l'aide de bactéries. La membrane externe de ces bactéries peut contenir des endotoxines qui posent problème en raison de leur toxicité pour l'homme. Il faut donc les éliminer soigneusement des vaccins-candidats. Pour évacuer ces endotoxines, on filtre les vaccins ADN et on les analyse ensuite pour détecter les impuretés restantes.

D'autres vaccins se composent de virus atténués ou désactivés comme les vecteurs qui véhiculent les gènes porteurs des fractions de VIH appelées antigènes. Certains types de vecteurs viraux pour vaccins sont produits sur des cellules d'embryon de poulet, c'est-à-dire d'œufs de poule, qui doivent être exempts d'agents pathogènes tels que les virus et bactéries aviaires. L'absence d'agents infectieux est indispensable. Contrairement aux vaccins contre la grippe au virus inactivé qui sont également mis en culture dans des cellules d'embryon de poulet, les virus vivants ne peuvent subir de traitement chimique pour éliminer ces agents pathogènes car il rendrait le vecteur viral inactif. Ces œufs sont très coûteux. D'après Neubert, le laboratoire allemand IDT les achète à un prix 20 fois supérieur à la norme.

Les vaccins à base de vecteur adénoviral sont généralement cultivés dans des cellules humaines et requièrent aussi le respect de certains critères d'innocuité avant de recevoir l'agrément des agences du médicament. Selon

Dans ce numéro :

EN SAVOIR PLUS :

■ Préparation des vaccins

NOUVELLES DU MONDE :

■ Nouvelles estimations du VIH/SIDA

QUESTION DE FOND :

■ Comprendre les vecteurs viraux compétents pour la réplication

Eddy Sayeed, il faut veiller à ce qu'ils soient dénués de nombreux virus et agents pathogènes. Le prion, protéine infectieuse responsable de diverses pathologies chez l'animal et notamment de la maladie de la vache folle ainsi que de la maladie de Creutzfeldt-Jakob mortelle chez l'homme, en est une illustration. Les vaccins cultivés dans des cellules animales posent aussi des problèmes potentiels d'innocuité, si bien que la FDA soumet leur production à des exigences rigoureuses. C'est la raison pour laquelle seules de rares lignées cellulaires sont utilisables pour cultiver les vaccins à vecteur adénoviral.

Homogénéité oblige

L'homogénéité entre les différents lots d'un même vaccin est un défi supplémentaire pour les laboratoires industriels qui les fabriquent. «Effectuer un essai avec un vaccin non reproductible à l'identique serait contraire à la déontologie», explique Jerald Sadoff.

Mais c'est plus facile à dire qu'à faire. Par exemple, les adénovirus utilisés comme vecteurs vaccinaux sont modifiés génétiquement afin d'être définitivement incapables de se répliquer (voir la *Question de fond* de ce numéro). Les chercheurs suppriment certains gènes nécessaires à la réplication du virus, notamment le gène E1. Ils ajoutent ensuite le gène aux cellules employées pour la production du vecteur. Cette manipulation permet aux cellules de se répliquer indéfiniment et de faciliter la production des particules adénovirales. Au cours du processus de fabrication, il arrive cependant que le gène présent dans la cellule hôte migre à nouveau dans les cellules adénovirales et leur restitue ainsi leur capacité de réplication. «Si un lot de vaccins comprend trop de virus compétents pour la réplication, il faut le jeter», dit Hanke.

Autre problème à surmonter au cours de la fabrication du vaccin, les vecteurs viraux peuvent perdre une partie des gènes VIH dont ils sont porteurs. Selon Eddy Sayeed, ces incidents sont dus à la toxicité de certains antigènes pour les cellules qui peut rendre les vecteurs porteurs génétiquement instables. Et pour Jerald Sadoff, c'est la raison pour laquelle les fabricants de vaccins doivent analyser le vecteur à plusieurs reprises afin de vérifier la présence des inserts du VIH.

Optimisation du processus

L'innocuité et l'homogénéité des lots ne sont pas les seuls critères auxquels il faut veiller lors de la fabrication d'un vaccin. On doit aussi optimiser la production avant de fabriquer le vaccin en plus grande quantité.

Pour les vaccins ADN, les laboratoires choisissent la meilleure bactérie à employer pour la

fabrication de l'ADN et le moment idéal pour arrêter la culture bactérienne avant la récolte de l'ADN. Des étapes simples telles que celles-ci contribuent à optimiser le processus et à améliorer grandement le rendement de la production du vaccin.

Les laboratoires doivent également mettre en place les meilleures conditions de culture pour les vaccins fabriqués dans des cellules animales. Selon Neubert, certaines cellules d'embryon de poulet utilisées pour cultiver le vecteur viral dénommé vaccin d'Ankara modifiée (MVA) se développent mieux en adhérant aux surfaces tandis que d'autres préfèrent les suspensions liquides. Aux dires de Eddy Sayeed, le rendement des cultures chute dès que les antigènes VIH sont introduits dans le vecteur.

Le prix du vaccin a néanmoins toutes les chances de baisser lors de sa fabrication à grande échelle. Il est plus facile de produire des lots volumineux pour certains vaccins que pour d'autres et cela dépend de leur mode de fabrication. C'est relativement aisé pour les vaccins ADN cultivés dans des bactéries. Selon Eddy Sayeed, la mise en culture de très grands volumes de bactéries permet de baisser le prix d'une dose de vaccin ADN à environ quatre dollars. Ce prix ne représente qu'une infime partie des 1 000 dollars du coût initial selon les estimations. De même, les vaccins à vecteur adénoviral se prêtent aisément à la fabrication à grande échelle. Cependant, la production de lots très volumineux de vaccins se complique avec les candidats à vecteur MVA. Comme les cellules d'embryon de poulet dans lesquelles ils sont cultivés ne se multiplient pas indéfiniment, leur récolte nécessite des œufs frais. D'après Eddy Sayeed, la fabrication de millions de doses de vaccins à vecteur MVA exigerait en conséquence 100 000 œufs par semaine. C'est pourquoi les laboratoires industriels développent actuellement de nouvelles lignées de cellules aviaires pour la production à grande échelle afin d'éviter la dépendance à l'égard des œufs frais.

Outre l'efficacité des processus, d'autres mécanismes sont susceptibles de faire baisser le coût des vaccins. L'un d'eux consiste à accorder des avantages fiscaux incitatifs aux industries biopharmaceutiques sous la forme de crédit d'impôts en faveur de la recherche. L'engagement préalable d'achat est aussi une mesure destinée à rendre le prix des vaccins abordable pour les pays en développement (voir *VAX*, septembre 2005, *En savoir plus* «Incitation de l'industrie pharmaceutique»). Cet arrangement devrait permettre aux États de payer la différence entre le prix acquitté par le pays en développement et celui qui assurerait la rentabilité de la mise au point et de la fabrica-

tion du vaccin pour les laboratoires pharmaceutiques.

Rareté des bonnes pratiques de fabrication

Selon Eddy Sayeed, responsable du choix des fabricants pour les vaccins développés par IAVI, il n'est pas facile de trouver un laboratoire biopharmaceutique capable de produire un vaccin dans le respect des bonnes pratiques de fabrication. C'est d'autant plus vrai pour les vaccins à vecteur viral. «Il y a une liste d'attente», dit-il. Seul un petit nombre de laboratoires à travers le monde est en mesure d'accomplir ce travail et certains d'entre eux ont des carnets de commande remplis neuf mois à l'avance. En Inde, en Corée du sud, au Brésil et en Chine, il existe aussi des laboratoires capables de produire ces vaccins, mais les chercheurs hésitent à faire appel à eux en raison des problèmes de protection de leurs droits de propriété intellectuelle, ajoute Eddy Sayeed.

Certaines unités de recherche universitaires ou organisations à but non lucratif commentent quant à elles à fabriquer des vaccins-candidats dans leurs propres laboratoires. Le VRC, par exemple, possède son propre laboratoire et l'Université d'Oxford pourrait à l'avenir utiliser ses propres installations pour fabriquer des vaccins-candidats anti-VIH à base d'adénovirus. D'après Pru Bird, directrice de recherche du laboratoire d'Oxford, c'est généralement moins coûteux que de recourir à un laboratoire biopharmaceutique.

AERAS fabrique aussi ses vaccins dans son propre laboratoire et, au début de l'année, le gouvernement canadien et la Fondation Bill & Melinda Gates ont fait part de la création d'une Initiative canadienne de vaccin contre le VIH (ICVV). Selon Ingrid Wellmeier de l'Agence de la santé publique du Canada, organisation qui fait partie de l'ICVV, se propose de construire son propre laboratoire de fabrication de vaccins. Ce projet permettra de pallier la faible capacité mondiale de fabrication des vaccins-candidats destinés aux essais cliniques.

Aux dires de Eddy Sayeed, il n'existe actuellement aucun laboratoire biopharmaceutique d'envergure susceptible d'entreprendre immédiatement la production à grande échelle d'un vaccin anti-SIDA si les essais cliniques attestent de son efficacité. L'industrie pharmaceutique doit trouver le juste milieu. Faut-il construire des unités de fabrication susceptibles de requérir plusieurs années et de lourds investissements tout en prenant le risque qu'elles soient inutiles si le vaccin se révèle finalement inefficace au dernier stade des essais cliniques? Et, toujours selon Eddy Sayeed, la stratégie adoptée par les grands laboratoires pharmaceutiques qui ont plusieurs produits en cours d'expérimentation consiste

à mettre en place des unités de fabrication non spécialisées et adaptables aux différents modes de fabrication des vaccins. De cette manière, les unités de fabrication sont suffisamment flexibles

pour s'adapter à un vaccin dont l'efficacité est avérée, même en cours de construction.

Pour sa part, Eddy Sayeed reste optimiste. « Les gens demandent souvent s'il y a pénurie de

laboratoires de fabrication à grande échelle du vaccin anti-VIH », dit-il. « Eh bien oui. Cependant, lorsque ce moment crucial arrivera, on trouvera les moyens nécessaires. »

NOUVELLES DU MONDE

Avant la Journée mondiale du SIDA du 1^{er} décembre, l'ONUSIDA et l'Organisation mondiale de la santé (OMS) ont publié les statistiques sur la prévalence et l'incidence du VIH actualisées chaque année, qui permettent d'évaluer l'envergure de l'épidémie mondiale du VIH/SIDA. Selon les estimations 2007, 33,2 millions d'individus sont séropositifs au VIH à travers le monde et 2,5 millions d'entre eux ont contracté le virus cette année. En outre, plus de 2 millions de décès survenus l'année dernière sont dus au VIH/SIDA et portent ainsi le nombre total de morts à 20 millions.

Le taux de prévalence est beaucoup moins élevé que les années précédentes. En 2006, l'ONUSIDA et l'OMS estimaient qu'un peu moins de 40 millions d'individus étaient séropositifs au VIH dans le monde entier, chiffre déjà plus bas qu'en 2005. La différence entre les statistiques 2006 et 2007 est en grande partie due à l'amélioration de la veille sanitaire de l'épidémie et à l'emploi de meilleurs outils de modélisation qui permettent de tirer des conclusions à partir des données fournies par les dispositifs de surveillance du VIH et d'effectuer des estimations de la prévalence régionale du virus. La baisse statistique de cette année concerne principalement l'Inde. En juillet, le gouvernement indien a radicalement revu à la baisse le nombre supposé d'individus séropositifs en Inde qui est ainsi passé de 5,7 à 2,5 millions. Cet ajustement statistique de grande ampleur a contribué à réduire les estimations mondiales, mais d'autres pays comme l'Angola, le Kenya, le Nigeria, le Mozambique et le Zimbabwe ont fait de même que l'Inde. Le rapport actualisé de l'ONUSIDA et de l'OMS sur l'épidémie du SIDA en 2007 attribue aussi la baisse du taux de prévalence dans ces pays à la réussite des campagnes de prévention contre le VIH et de traitement.

Bon nombre des estimations antérieures sur l'ampleur de la pandémie de VIH/SIDA se fondaient sur les données principalement recueillies auprès des femmes enceintes

(voir *VAX*, septembre 2007, *En savoir plus* « Estimation de la prévalence du VIH : réalité ou fiction? »). Ces informations étaient plus faciles à collecter car ces femmes étaient plus enclines à faire appel aux services médicaux. Cette méthode avait cependant tendance à surestimer le nombre de séropositifs en évaluant essentiellement le taux de prévalence à partir de femmes en activité sexuelle et de milieux plus aisés des zones urbaines qui n'étaient pas représentatives du pays dans son ensemble. Au fil des ans, plusieurs pays ont entamé des enquêtes nationales au cours desquelles le personnel soignant est allé dans les foyers prodiguer une assistance psychosociale et effectuer des dépistages du VIH afin de recueillir des renseignements plus précis. Dans la plupart des pays où cette méthode a été utilisée, les estimations du taux de prévalence ont baissé.

L'ONUSIDA et l'OMS disent à présent que l'incidence mondiale du VIH a atteint son apogée à la fin de la dernière décennie lorsque trois millions de personnes ont été nouvellement contaminées en l'espace d'une seule année. Depuis lors, le nombre de nouvelles infections diminue lentement chaque année et reflète ainsi le cours naturel de l'épidémie mondiale et le succès des actions en faveur de la prévention contre le VIH. Depuis longtemps, de nombreux statisticiens et chercheurs avaient averti que les estimations de l'ONUSIDA et de l'OMS étaient exagérées. Néanmoins, avec 2,5 millions de nouvelles infections chaque année, la lutte contre le SIDA est loin d'être terminée.

Malgré la baisse du taux de prévalence dans certains pays d'Afrique, le continent africain est encore le plus rudement touché. L'Afrique subsaharienne abrite à elle seule 68 % des séropositifs du monde entier dont une majorité de femmes. En 2007, 1,6 million de personnes sont décédées du VIH/SIDA dans cette région. Ailleurs, notamment en Europe de l'est et en Asie, le taux d'infection VIH poursuit son ascension, bien que la plupart des nouvelles infections surviennent encore dans les populations à risque accru de contamination comme les homosexuels, les usagers de drogues injectables et les professionnels du sexe.



Rédacteur-en-chef

Kristen Jill Kresge

Rédacteur scientifique en chef

Dr Andreas von Bubnoff

Directeur de production

Nicole Sender

Rédacteur-en-chef délégué

Dr Simon Noble

Traduction

Lexcelera

Les articles *Nouvelles du monde* et *Question de fond* sont de Kristen Jill Kresge.

L'article *En savoir plus* est d'Andreas Von Bubnoff



Abonnement:

Si vous souhaitez recevoir *VAX* par e-mail, envoyez-nous votre demande en spécifiant la langue choisie à l'adresse suivante: iavireport@iavi.org. Si vous souhaitez recevoir plusieurs exemplaires imprimés de *VAX* (en version anglaise uniquement) afin de pouvoir les distribuer et/ou les utiliser dans le cadre de vos programmes, envoyez-nous votre demande en indiquant le nombre d'exemplaires souhaités ainsi que vos coordonnées postales à l'adresse suivante: iavireport@iavi.org.

Pour plus d'information, veuillez consulter le site www.iavireport.org.

VAX est un bulletin mensuel du *IAVI Report*, la lettre d'information sur la recherche de vaccins anti-VIH publiée par l'Initiative internationale pour un vaccin contre le VIH (International AIDS Vaccine Initiative - IAVI). *VAX* est actuellement disponible en anglais, en français, en allemand, en espagnol, et en portugais en format PDF (www.iavireport.org) ou sous forme de bulletin électronique.

Fondée en 1996, IAVI est une organisation non gouvernementale présente dans 24 pays à travers le monde qui a pour mission d'accélérer la recherche d'un vaccin préventif anti-VIH/SIDA. IAVI et son réseau de partenaires mènent des recherches et développent des vaccins-candidats. IAVI œuvre également pour que le vaccin anti-VIH soit une priorité mondiale et pour garantir un accès universel au vaccin.

Pour plus d'information, veuillez consulter le site www.iavi.org.

Copyright © 2007

Quels avantages les chercheurs du vaccin anti-VIH tirent-ils de l'emploi des vecteurs viraux compétents pour la réplication ?

La plupart des vaccins déjà homologués intègrent une bactérie ou un virus atténué ou mort qui est responsable de la maladie contre laquelle ils apportent une protection. Le vaccin contre la rougeole est, par exemple, constitué du virus atténué de la maladie. Cette méthode vaccinale classique permet généralement d'induire des réponses immunitaires puissantes et variées.

Cette approche n'a cependant pas cours dans la recherche du vaccin anti-VIH en raison des problèmes d'innocuité qu'elle pose. Compte tenu de la rapidité de mutation et de multiplication du VIH, les chercheurs craignent qu'une fois entré dans l'organisme, ce virus atténué ou mort ne recouvre ou ne conserve sa pathogénicité. Comme il est impossible de développer un vaccin anti-VIH de façon traditionnelle, les chercheurs ont élaboré des stratégies alternatives. L'une d'elles consiste à utiliser d'autres virus comme véhicules ou vecteurs (voir *VAX*, septembre 2004, *Question de fond* « Comprendre les vecteurs viraux »). Les vecteurs employés par les chercheurs sont des particules virales atténuées et non pathogènes qui subissent une manipulation pour transmettre à l'organisme des fractions de VIH au lieu de leurs propres gènes. Ces vecteurs viraux véhiculent les fractions de VIH ou fractions antigéniques dans les cellules où elles sont ensuite présentées au système immunitaire. Ils ciblent ainsi une réponse immunitaire contre le VIH. Les vaccins-candidats anti-VIH à base de vecteur viral n'intègrent que certaines particules virales et ne peuvent donc pas engendrer d'infection VIH.

Vecteurs défectifs pour la réplication

La plupart des vaccins-candidats anti-VIH testés actuellement dans les essais cliniques utilisent des vecteurs viraux pour induire des réponses immunitaires contre le virus. Les essais STEP et Phambili récemment arrêtés testaient un candidat à base d'adénovirus de sérotype 5 ou Ad5 (voir *VAX*, octobre-novembre 2007, *En savoir plus* « L'essai STEP marque-t-il un recul ? »). L'Ad5 naturellement circulant est l'un des virus respon-

sables du rhume commun mais celui qui sert de vecteur est intentionnellement atténué pour ne pas être pathogène. Comme tous ses homologues en cours d'expérimentation, le vecteur à base d'Ad5 testé dans ces essais a été génétiquement modifié par les chercheurs pour transmettre à l'organisme des antigènes du VIH et être en outre dans l'incapacité de se répliquer ou de se multiplier. Tous les virus engendrent la maladie en infectant les cellules et exploitent ensuite le mécanisme cellulaire pour se répliquer et se multiplier. C'est ce qu'on appelle la « réplication ». Les virus ainsi répliqués peuvent alors infecter d'autres cellules et enclencher un cycle infectieux. Pour empêcher le virus Ad5 de se répliquer dans l'organisme, les chercheurs lui enlèvent un seul gène.

Chaque particule virale d'Ad5 n'est donc susceptible de contaminer qu'une seule cellule et de ne présenter les antigènes du VIH qu'une fois, avant que le système immunitaire n'élimine le vecteur et les cellules infectées. Une dose de vaccin contient plus d'un milliard de particules Ad5 et peut par conséquent infecter un nombre équivalent de cellules. Bien que ce nombre paraisse énorme, l'emploi de vecteurs défectifs pour la réplication limite grandement l'exposition du système immunitaire au VIH ainsi que l'ampleur des réponses immunitaires susceptibles d'être induites. Les résultats de l'essai STEP ont montré que le vecteur Ad5 du vaccin-candidat était incapable d'apporter la moindre défense immunitaire contre le VIH. On ne connaît pas encore précisément les motifs de l'échec de ce vaccin. Avant ces résultats décevants, les chercheurs avaient néanmoins commencé à envisager des stratégies alternatives pour développer des vaccins-candidats anti-VIH.

Vecteurs compétents pour la réplication

L'une de ces stratégies consiste à employer des vecteurs viraux qui conservent leur capacité de réplication. Ces vecteurs engendrent de plus nombreuses réponses immunitaires des cellules contre le VIH. En utilisant un vecteur viral compétent pour la réplication, la probabilité d'infecter un nombre supérieur de cellules et de renforcer l'exposition du système immunitaire aux antigènes du VIH intégrés dans le vecteur augmente et accroît potentiellement l'immunogénicité du vac-

cin-candidat (voir *VAX*, août 2007, *Question de fond* « Comprendre l'immunogénicité »).

Pour développer des vecteurs viraux compétents pour la réplication, les chercheurs manipulent les virus afin d'altérer leurs pleines capacités de réplication et, par suite, leur pathogénicité. Ils modifient génétiquement certains virus en supprimant des éléments de leur matériel génétique afin de ralentir leur taux de réplication et d'amoindrir leur caractère pathogène. Cela permet généralement au système immunitaire de reprendre finalement la main en quelques semaines et de débarrasser l'organisme du vecteur viral. Les chercheurs du vaccin anti-VIH étudient aussi des virus animaux qui ne contaminent pas naturellement l'homme et ne se répliquent donc pas dans ses cellules.

Parmi les vecteurs viraux compétents pour la réplication et actuellement en cours d'étude figurent le virus de la stomatite vésiculeuse (VSV) principalement présent chez les bovins, le virus Sendai (SeV) des petits rongeurs et une souche atténuée du virus de la rougeole. Certaines unités de recherche étudient aussi certains sérotypes d'adénovirus qui conservent leur capacité de réplication.

Aucun candidat anti-VIH à base de vecteur viral compétent pour la réplication n'a été testé dans des essais cliniques, mais les chercheurs espèrent que ces vecteurs amélioreront l'efficacité des vaccins qui induisent principalement des réponses immunitaires cellulaires. Bien qu'il soit peu probable que les seules réponses immunitaires cellulaires constituent des défenses suffisantes contre le VIH, après les récents résultats de l'essai STEP, les chercheurs sont en quête d'un vaccin anti-VIH capable d'induire de puissantes réponses immunitaires et d'apporter une protection même partielle contre le virus (voir *VAX*, mai 2007, *Question de fond* « Comprendre ce qu'est un vaccin anti-SIDA partiellement efficace »).

Toutefois, l'innocuité est également un sujet de préoccupation. Malgré l'atténuation des vecteurs viraux compétents pour la réplication destinée à supprimer leur pathogénicité, les agences du médicament se préoccupent toutefois des risques potentiels associés à cette méthode. Des études plus approfondies seront nécessaires pour mettre à jour les éventuels problèmes d'innocuité.