

VAX

LE BULLETIN DE 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-VIH, 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 en format PDF (www.iavi.org/iavireport) ou sous forme de 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. VAX@iavi.org

La reproduction des 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 (mois/année) de VAX, publié par l'International AIDS Vaccine Initiative (www.iavi.org) ». Un modèle de mise en page VAX est également disponible pour les groupes désireux de publier leurs propres éditions, en combinant des articles de VAX avec des informations locales. Pour plus d'informations, adressez un e-mail à VAX@iavi.org.

MAI 2004

Vol.2 ■ N° 4

Dans ce numéro

RECHERCHE & ESSAIS

◆ L'armée américaine entame un petit essai de phase I

◆ Le Malawi s'apprête à lancer un essai de vaccin anti-VIH

INFORMATIONS DU MONDE

◆ Journée mondiale du vaccin contre le sida

EN SAVOIR PLUS

◆ Mesure d'efficacité du vaccin anti-VIH : comparaison des essais à moyenne et à grande échelle

QUESTION DE FOND

◆ Comprendre l'efficacité partielle

RECHERCHE & ESSAIS

◆ L'armée américaine entame un petit essai de phase I

Au mois de mai, le Walter Reed Army Institute of Research (WRAIR) a entrepris aux États-Unis l'essai de phase I d'un vaccin candidat préventif contre le sida fondé sur la technique mise au point par Avant Immunotherapeutics. Baptisé LFn-p24, ce vaccin combine une petite protéine de la bactérie du charbon avec celle d'un virus VIH (Gag). Bien que la bactérie vivante du charbon et le VIH puissent engendrer de graves maladies mortelles, les petits fragments utilisés dans le vaccin candidat sont incapables de provoquer ces infections ou pathologies. Les deux fragments ont été sélectionnés pour leur capacité à stimuler les réponses immunitaires susceptibles de protéger contre l'infection par le VIH. L'essai nécessitera 18 volontaires séronégatifs en bonne santé et sera mené par WRAIR en collaboration avec le National Institute of Allergy and Infectious Diseases.

◆ Le Malawi s'apprête à lancer un essai de vaccin anti-VIH

Le Malawi a programmé le lancement de son premier essai de vaccin préventif anti-VIH en juin 2004. Une équipe de chercheurs du Malawi et des États-Unis projette d'évaluer un vaccin candidat appelé MRK-Ad5 sur une quarantaine de volontaires séronégatifs en bonne santé. Le Malawi est l'un des six pays participant à l'étude internationale de tolérance de phase I de ce vaccin candidat, qui impliquera au total plus de 400 volontaires. Cet essai est conduit par le réseau américain d'essais de vaccins anti-VIH (HVTN) et par les laboratoires Merck.

INFORMATIONS DU MONDE

◆ Journée mondiale du vaccin contre le sida

Les événements organisés le 18 mai 2004, lors de la septième édition de la

Journée mondiale du vaccin contre le sida, reflètent la diversité des pays et des personnes impliquées dans la recherche sur ce vaccin. L'équipe de base-ball de Nashville (Tennessee) a présenté un programme sur le vaccin anti-VIH lors d'un de ses matches. À Entebbe, une parade de 500 personnes conduite par une fanfare a célébré l'engagement continu de l'Ouganda dans la recherche d'un vaccin contre le sida. IMPACTA, unité d'essai de vaccins anti-VIH implantée à Lima, a organisé un concours de bande dessinée sur le vaccin contre le sida, et les œuvres gagnantes ont été largement publiées dans tout le Pérou (voir les bandes dessinées gagnantes sur <http://www.impactaperu.org/cedoc/concurso.htm>).

En Belgique, au Brésil, en France, en Allemagne, en Espagne et dans beaucoup d'autres pays, les organisations de lutte contre le sida ont marqué la journée par des appels publics en faveur de l'augmentation du soutien et des fonds alloués à la recherche d'un vaccin anti-VIH. Les ONG canadiennes de lutte contre le sida, en association avec des chercheurs, ont publié un communiqué de presse pour appeler le gouvernement du Canada à financer le plan national de vaccination contre le sida (www.cdnaiids.ca/web/pressreleases.nsf/cl/cas-news-0132).

La Journée mondiale du vaccin contre le sida a également été marquée par la sortie du rapport annuel de l'AIDS Vaccine Advocacy Coalition sur l'état de la recherche. Le rapport 2004 (disponible sur www.avac.org/reports.htm) met l'accent sur le manque de préparation aux essais cliniques à petite, moyenne et grande échelle et propose des mesures spécifiques pour y remédier. Il souligne aussi les problèmes liés à la participation des adolescents aux essais de vaccin et envisage de quelle façon les projets de recherche peuvent mieux profiter aux collectivités.

La Journée mondiale du vaccin contre le sida commémore l'appel lancé en 1997 par l'ancien président des États-Unis, Bill Clinton. Comparant la recherche d'un vaccin anti-VIH aux efforts entrepris par la génération précédente pour envoyer le premier homme sur la lune, il avait mis les chercheurs au

UNE PUBLICATION DU IAVI REPORT

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

défi de développer un vaccin au cours de la décennie suivante.

EN SAVOIR PLUS

◆ Mesure d'efficacité du vaccin anti-VIH : comparaison des essais à moyenne et à grande échelle

Jusqu'à présent, la grande majorité des essais de vaccins anti-VIH ont été des études de phase I menées sur un nombre restreint de volontaires et destinées à mesurer la tolérance et l'**immunogénicité** des vaccins candidats. Les études effectuées sur un petit échantillon de volontaires ne peuvent indiquer si le vaccin candidat empêche l'infection par le VIH. Seuls les essais d'efficacité à grande échelle permettent de recueillir ces informations. Les essais d'efficacité traditionnels s'appellent essais de phase III. Les trois essais d'efficacité de phase III de vaccins préventifs contre le VIH déjà accomplis ou en cours ont requis la participation de milliers de personnes et des centaines de millions de dollars d'investissement.

Plusieurs vaccins candidats achèvent actuellement les premières phases de test et s'orientent vers les essais d'efficacité à grande échelle. Ce développement est prometteur, mais il pose également de nouveaux problèmes, car de nombreux promoteurs estiment qu'il n'est pas possible de soumettre chaque vaccin candidat à un essai de phase III.

La raison en est que les ressources humaines et financières allouées aux essais cliniques restent limitées. Le facteur temps joue également. Il faut deux ans ou plus pour préparer un essai à grande échelle, puis jusqu'à cinq ans pour obtenir une réponse concernant l'efficacité du vaccin.

Compte tenu de l'urgence nécessitant d'un vaccin anti-VIH, les promoteurs envisagent de tester quelques vaccins candidats par des essais d'efficacité d'envergure moyenne, également appelés essais de phase IIb. Ces études plus restreintes sont moins coûteuses que les essais de phase III et pourraient néanmoins apporter quelques indications préliminaires sur l'efficacité du vaccin candidat.

On utilise les essais à moyenne échelle pour tester diverses catégories de vaccins et de médicaments, notamment

des traitements contre le cancer et, récemment, un vaccin expérimental contre le papillomavirus humain (VPH), qui provoque des verrues génitales et le cancer du col de l'utérus. Cependant, les essais de phase IIb n'ont jamais servi à tester des vaccins candidats contre le VIH.

Cela pourrait changer dans les années à venir. L'Initiative internationale de vaccins contre le sida, le réseau américain d'essais de vaccins anti-VIH et les laboratoires Merck projettent actuellement des essais de phase IIb. À mesure que ces projets d'essais progressent, il est important que les collectivités impliquées et les partisans du vaccin contre le sida comprennent l'intérêt et les limites de cette méthode d'évaluation des vaccins candidats.

Comparaison des essais de phase IIb et de phase III

Les essais de phase IIb et de phase III adoptent la même approche globale pour évaluer l'efficacité du vaccin. Ils répartissent les volontaires en deux groupes : les uns reçoivent le vaccin expérimental et les autres une substance inactive appelée placebo. Ni le personnel médical engagé dans l'essai ni les volontaires ne savent qui a été désigné pour recevoir le vaccin ou le placebo jusqu'à la fin de l'étude. C'est ce qu'on appelle une étude comparative avec placebo en double aveugle.

Tous les volontaires des deux types d'essais subissent des tests de dépistage réguliers et reçoivent des préservatifs et des conseils sur la réduction des risques. On leur explique ainsi que les volontaires ne doivent pas supposer qu'ils ont reçu le vaccin expérimental ni qu'ils sont protégés. Malgré cette assistance, certains volontaires contractent néanmoins le VIH. Il est important de rappeler que le vaccin ne peut pas engendrer l'infection par le VIH et qu'aucun volontaire de ces essais n'est intentionnellement exposé au virus.

Le nombre des volontaires et la durée des essais de phase IIb et de phase III dépendent de l'incidence du VIH, c'est-à-dire du taux d'infection par ce virus, dans la collectivité où l'essai va avoir lieu. Plus l'incidence est élevée, moins il y a de volontaires et/ou plus la période de suivi requise est courte. Un essai de phase IIb mobilise moins de volontaires qu'un essai de phase III effectué au sein de la même population.

En général, les essais de phase IIb sont deux fois moins importants que les essais de phase III.

À la fin de l'étude, les chercheurs découvrent quels volontaires ont reçu le vaccin et le placebo. Ils s'efforcent alors d'établir la preuve que le vaccin a contribué à protéger les volontaires contre l'infection VIH ou à atténuer la gravité de la maladie chez les personnes qui ont contracté le virus. (Voir *Question de fond* pour en savoir plus sur l'efficacité des différents types de vaccins contre le sida.) Pour ce faire, les chercheurs comparent le nombre de nouvelles infections entre le groupe ayant reçu le vaccin et le placebo. Ils étudient aussi les marqueurs du VIH par l'évaluation de la charge virale et le nombre des CD4 chez les volontaires nouvellement infectés par le VIH. S'ils détectent des différences, ils exécutent des tests statistiques pour déterminer si elles sont réellement dues au vaccin.

La principale disparité entre les essais de phase IIb et de phase III tient dans la précision des conclusions qu'on peut en tirer. Un essai de phase III permet des estimations beaucoup plus précises de l'efficacité du vaccin qu'un essai de phase IIb effectué au sein de la même population. Les essais de phase III sont en outre capables de détecter des indices d'efficacité plus infimes que les essais de phase IIb. En effet, la précision dépend directement de l'ampleur de l'échantillon de population étudié lors d'un essai. Avec un plus grand effectif de volontaires, il y a plus de chances que des personnes soient infectées par des contacts sanguins ou des rapports sexuels. Ces infections sont les critères d'évaluation les plus importants pour les essais de vaccin anti-VIH. Plus les critères d'évaluation sont nombreux, plus les promoteurs sont enclins à penser que l'effet du vaccin est bien réel et ne résulte pas d'une coïncidence.

Les essais de phase IIb sont moins précis. Ils sont seulement en mesure de révéler si un vaccin candidat est très efficace ou complètement inutile, mais ne permettent pas de détecter des degrés

Immunogénicité : force des réponses immunitaires suscitées par un vaccin ; celles-ci sont mesurées par l'analyse d'un échantillon de sang du volontaire.



d'efficacité moindres ou modérés. Ils risquent de fournir des données si peu concluantes sur les vaccins candidats dotés d'une efficacité moyenne qu'on ne saura pas assurément s'ils ont un effet bénéfique.

Pourquoi faire des essais de phase IIb ?

Les essais de phase IIb présentent le risque de fournir une réponse peu concluante. Leur avantage éventuel, c'est que les promoteurs découvrent assez rapidement si un vaccin candidat montre ou non des signes d'efficacité ou s'il a une très grande efficacité. C'est ce qu'on appelle des essais de « preuve du concept ». Les développeurs de vaccins et de médicaments les utilisent parfois pour tester des versions précoces de candidats prometteurs avant d'investir dans la conception, l'essai et la fabrication d'un vaccin candidat définitif en vue d'un essai d'efficacité à grande échelle.

Un essai de phase IIb apportant la « preuve du concept » d'un vaccin candidat peut aussi laisser supposer des corrélats de protection pour les vaccins anti-VIH préventifs. Un corrélat de protection est une réponse immunitaire qui correspond à un haut degré de protection du vaccin. Par exemple, l'anticorps contre le virus de l'hépatite B est le corrélat de protection du vaccin de l'hépatite B. Les médecins ont la possibilité de mesurer le niveau d'anticorps contre le virus de l'hépatite B dans le sang du receveur du vaccin pour confirmer s'il est susceptible d'être protégé contre l'infection. De cette façon, le receveur d'un vaccin sait s'il est protégé contre l'hépatite B sans s'exposer au virus lui-même.

L'une des difficultés majeures rencontrées par les chercheurs concernant le vaccin anti-VIH est qu'ils ne comprennent pas encore bien les corrélats de protection. Aujourd'hui, les promoteurs des essais analysent le type et le degré de réponse immunitaire « induite par le vaccin » chez les volontaires soumis aux essais de phase I et II, mais on ne sait pas avec certitude si la réponse immunitaire ainsi mesurée constituera une protection contre l'infection ou la maladie.

Les essais de phase III et IIb pourraient faciliter l'identification de corrélats de protection, mais les essais de phase IIb accéléreraient ce processus en fournissant des estimations rapides de l'efficacité. Une fois que le vaccin candidat

montre son efficacité, les chercheurs sont en mesure d'analyser les réponses immunitaires pour essayer d'apprendre lesquelles sont associées ou « corrélées » avec la protection du vaccin. Ces corrélats permettraient alors de décider si l'on doit tester les vaccins candidats dans des essais à grande échelle.

Les essais de phase IIb serviraient aussi à recueillir des informations sur l'efficacité partielle des vaccins (voir *Question de fond*). On évaluera la capacité de la génération actuelle de vaccins anti-VIH à réduire la charge virale et la maladie chez les receveurs du vaccin qui contractent l'infection du VIH. Les chercheurs pensent qu'une réduction de la charge virale produite par le vaccin serait bénéfique, mais ils ignorent dans quelle proportion et pendant combien de temps elle devrait baisser pour qu'il en résulte un bienfait thérapeutique pour le volontaire.

Les essais de phase IIb rassembleraient des informations sur ces diverses questions et autoriseraient les chercheurs à ajuster leurs objectifs pour les vaccins candidats partiellement efficaces. On pourrait ensuite les utiliser pour la conception des essais de phase III.

Nouveaux enjeux

Si les essais de phase IIb progressent, il faudra déployer des efforts pédagogiques sur le terrain afin d'expliquer que les essais constitueront des outils de collecte d'informations et ne déboucheront pas directement sur un agrément d'utilisation généralisée, même si le vaccin candidat semble efficace. L'une des raisons en est que les promoteurs peuvent choisir de mener l'essai de phase IIb de la version précoce d'un vaccin candidat tout en élaborant des plans de fabrication pour leur produit final (voir *Question de fond*, avril 2004). Dans ce cas, on doit effectuer un autre essai d'efficacité dès la production du vaccin final. La deuxième raison est l'obtention d'informations plus précises, puisque les essais de phase IIb donnent habituellement une idée générale de l'efficacité ou de l'inefficacité d'un vaccin candidat.

Les essais de phase IIb ouvrent un nouveau champ à la recherche d'un vaccin contre le sida et les collectivités, les chercheurs et les promoteurs devront collaborer pour trouver une manière efficace d'expliquer la contribution possible de ces études.

RÉDACTEUR EN CHEF

Dr Simon Noble

RÉDACTRICE

Emily Bass

RESPONSABLE PRODUCTION

Michael Hariton

RÉDACTEUR EN CHEF WEB

Dr Roberto Fernandez-Larsson

RÉDACTEUR DE L'ÉDITION FRANÇAISE

Emmanuel Trénado/Aides

TRADUCTION

Eurotexte

La rubrique *En savoir plus* de ce numéro de VAX est tirée d'un article d'Emily Bass publié à l'origine dans le numéro de février-avril 2004 du IAVI Report. Tous les articles ont été rédigés par Emily Bass.

VAX est un projet dirigé par Emily Bass.



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 au 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 mondiale qui a pour mission d'accélérer le développement et la distribution de vaccins préventifs anti-VIH, dans l'espoir de mettre fin à l'épidémie de sida. 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.

QU'EST-CE QU'UN VACCIN PARTIELLEMENT EFFICACE ?

On pense communément que la vaccination contre l'agent responsable d'une maladie particulière ou « agent pathogène » protège toute la vie contre cette affection. De nombreux vaccins fournissent en effet un degré élevé de protection durable contre les maladies dues aux agents pathogènes. Il n'existe cependant aucun vaccin en mesure d'assurer une protection permanente à 100 %. De ce point de vue, tous les vaccins sont « partiellement efficaces ». Il est néanmoins important de garder en mémoire que les vaccins sont toujours hautement bénéfiques pour les individus et la collectivité. Ils constituent les instruments les plus puissants dont nous disposons pour la prévention des maladies dans le monde. Comprendre « l'efficacité partielle » permet de saisir l'objectif que visent actuellement les vaccins contre le sida.

Quel rôle devrait jouer un vaccin partiellement efficace contre le VIH ?

L'expression « efficacité partielle » recouvre deux significations différentes. La première définition décrit un vaccin qui n'empêche pas complètement l'infection par un agent pathogène spécifique, mais diminue la gravité de la maladie. Un vaccin contre le sida doté de ce genre d'efficacité réduirait la gravité de la maladie chez les personnes vaccinées qui contracteraient ce virus par voie sanguine ou sexuelle. La seconde définition se réfère à un vaccin qui est susceptible de protéger certains sujets d'une population, mais pas tous. Cette disparité est possible en raison des multiples facteurs qui affectent notre système immunitaire et, par extension, notre capacité de réponse au vaccin. En fait, la plupart des vaccins agréés sont partiellement efficaces, bien qu'ils fonctionnent pour 80 à 90 % de la population. D'autres, comme le vaccin oral contre le choléra et le BCG (contre la tuberculose), atteignent des degrés d'efficacité moindres, mais sont néanmoins bénéfiques. C'est au premier type d'efficacité partielle – protection contre la maladie, mais non contre l'infection – que la recherche sur un vaccin anti-VIH consacre aujourd'hui la plus grande attention. C'est parce que la plupart des vaccins candidats impliqués dans les essais cliniques en cours sont conçus pour produire des défenses immunitaires par l'intermédiaire des cellules (voir *Question de fond*, mars 2004). Au lieu d'empêcher la survenue de l'infection, les défenses suscitées par le vaccin sont susceptibles d'améliorer la capacité du système immunitaire à combattre le VIH après son apparition. Elles devraient contribuer au ralentissement de l'activité virale et protéger les cellules immunitaires, notamment les CD4, qui sont les cibles de l'infection VIH. Ces défenses pourraient également aider à maîtriser la quantité de virus en circulation dans l'organisme (charge virale). Un tel vaccin présenterait de nombreux avantages pour l'individu. En premier lieu, il ralentirait le taux de progression de la maladie consécutive à l'infection à VIH. En réduisant la charge virale et en contribuant à la préservation des CD4, le vaccin permettrait aux personnes séropositives de vivre plus longtemps sans développer la maladie. Il pourrait aussi prolonger le délai durant lequel il n'est pas encore nécessaire d'entamer un traitement antirétroviral. Les thérapies antirétrovirales sont généralement recommandées aux patients qui ont moins de 200 CD4 par mm³ de sang. Chaque individu atteint ce point dans un délai plus ou moins long après l'infection, mais le vaccin anti-VIH pourrait le prolonger. Les antirétroviraux se prennent quotidiennement toute la vie

durant. Aussi, un vaccin destiné à rester en bonne santé simplifierait l'existence des personnes atteintes du VIH et leur éviterait de subir les effets secondaires d'une thérapie quotidienne. Un vaccin capable d'atténuer la gravité de la maladie aurait aussi une incidence positive sur la collectivité. Des études ont montré que les patients dotés d'une forte charge virale sont plus susceptibles de transmettre le virus à leurs partenaires au cours d'un rapport sexuel non protégé ou à leurs enfants au cours de la grossesse ou de l'accouchement. Un vaccin partiellement efficace, capable de faire baisser la charge virale, diminuerait la probabilité de transmission du virus par une personne infectée par le VIH. Si un nombre suffisant de personnes était vacciné, la propagation de l'épidémie dans un pays ou une collectivité donnée serait ralentie.

Comment trouver un vaccin partiellement efficace ?

Même sans aucun vaccin, les personnes séropositives n'entrent dans la phase maladie que cinq à sept ans après l'infection. C'est pourquoi il faudrait mener des études pendant dix ans ou plus pour constater directement si le vaccin anti-VIH agit vraiment sur la maladie. Pour obtenir une réponse plus rapide, les promoteurs des essais de vaccin cherchent des marqueurs de la progression de la maladie, tels que la charge virale et le nombre des CD4, chez les receveurs du vaccin ou du placebo qui contractent le VIH par des pratiques à risques. Ils utilisent ces données pour obtenir des indications précoces concernant l'efficacité ou l'inefficacité à long terme du vaccin sur l'évolution de la maladie et la contagiosité. Un vaccin capable d'améliorer la santé des personnes qui ont contracté le VIH constituerait une véritable avancée. Il est possible qu'un tel vaccin obtienne un agrément pour être employé hors des essais cliniques. Même dans ce cas, les chercheurs devraient poursuivre leurs études pour répondre aux questions suivantes : combien de temps la protection du vaccin est-elle susceptible de durer ? Quelle diminution de la charge virale est nécessaire pour produire des bienfaits à long terme pour la santé de l'individu ? Quelle diminution de la charge virale est nécessaire pour réduire le risque de transmission du VIH ?

Un élément d'une réponse globale

Une fois qu'on aura développé un vaccin efficace, il ne remplacera ni ne diminuera les programmes de prise en charge globale (prévention et traitement). Ce constat est particulièrement vrai pour les vaccins partiellement efficaces qui atténuent la gravité de la maladie chez les personnes vaccinées contractant ultérieurement l'infection. En réalité, le vaccin anti-VIH sera beaucoup plus efficace si on le promeut comme l'une des multiples stratégies de lutte contre le sida. Il est comparable aux différentes méthodes de contraception telles que les préservatifs, les contraceptifs oraux et les diaphragmes. Aucune méthode n'assure à elle seule une protection totale, mais en conjuguant divers moyens, on atteint un très haut degré de protection.

Cette Question de fond est une adaptation du Manuel du vaccin anti-VIH édité par l'AIDS Vaccine Advocacy Coalition. Pour en savoir plus ou pour en commander un exemplaire, cliquez sur le lien www.iavi.org

vax

MAI 2004

4

QUESTION DE FOND

COMPRENDRE

L'EFFICACITÉ partielle