



## En savoir plus

### Une salve de bonnes nouvelles

*Présentation de résultats prometteurs d'essais cliniques à la conférence annuelle sur le vaccin anti-VIH.*

Près de mille chercheurs ont participé à la conférence sur le vaccin anti-VIH d'Amsterdam du 29 août au 1<sup>er</sup> septembre et ont manifesté un optimisme assez inhabituel dans ce domaine. Selon Lawrence Corey du HIV Vaccine Trials Network de Seattle qui a présenté les recherches en cours à la séance plénière d'ouverture de la conférence, l'édition 2006 est « un grand millésime » pour le développement du vaccin.

Les données de plusieurs essais cliniques montrant que certains vaccins candidats induisent des réponses immunitaires cellulaires prometteuses sont à l'origine de l'enthousiasme de Lawrence Corey. « Il y a quelques années, il était à peine possible de stimuler les réponses des cellules T par la vaccination », explique Andrew McMichael de l'Université d'Oxford. « C'est donc une salve bienvenue de bonnes nouvelles pour les chercheurs qui ont développé de haute lutte des vaccins candidats dotés d'immunogénicité chez l'homme. » Aujourd'hui, les essais de phase I et II sur des vaccins candidats à vecteur à base d'adénovirus ou de virus de la variole obtiennent des résultats encourageants.

Tandis que les efforts de stimulation des anticorps neutralisants par la vaccination restent encore en grande partie infructueux, les chercheurs ont graduellement réussi à améliorer la réaction des cellules immunitaires. À en croire Lawrence Corey, les

réponses induites par l'arsenal actuel de vaccins candidats sont trois fois supérieures à celles obtenues il y a juste deux ans. Lawrence Corey espère que le progrès va se poursuivre au cours des prochaines années et que d'autres améliorations permettront aux candidats d'induire de puissantes réponses cellulaires capables de rapprocher les chercheurs de la découverte d'un vaccin anti-VIH à efficacité partielle. Les vaccins à efficacité partielle pourront prévenir l'infection VIH ou, plus probablement, ralentir la progression de la maladie chez les sujets séropositifs et diminuer ainsi la probabilité de transmission du virus à autrui.

Cependant, de nombreux chercheurs mettent toujours en doute l'efficacité du vaccin anti-VIH s'il n'induit pas également des anticorps neutralisants. Jaap Goudsmit du laboratoire de biotechnologie néerlandais Crucell leur a rappelé qu'il n'existe pas un vaccin contre une maladie quelconque dont l'autorisation se fonde sur la seule base des réponses immunitaires cellulaires. Les vaccins qui induisent des anticorps neutralisants demeurent par conséquent l'axe de la recherche en cours.

### Des données millésimées

La plupart des données prometteuses sur l'immunogénicité présentées à la conférence d'Amsterdam proviennent d'essais à deux vaccins candidats avec une primo-immunisation suivie d'un rappel. Divers groupes de chercheurs utilisent des vaccins à base de plasmides ADN pour la première vaccination qui semblent stimuler efficacement le système immunitaire.

Initiant les interventions sur les vaccins candidats ADN, Eric Sandström de l'Institut suédois Karolinska a présenté pour la première fois des données sur l'immunogénicité collectées dans un essai de phase I en

cours à Stockholm. Ce vaccin a été développé par l'Institut Karolinska en collaboration avec le centre épidémiologique suédois (voir VAX d'avril 2006, *En savoir plus : Progrès des essais cliniques*). Quarante volontaires ont été choisis au hasard pour recevoir trois injections intradermiques ou intramusculaires de vaccin ADN administrées avec le système sans aiguille développé par le laboratoire américain Bioject.

Six mois après la troisième vaccination ADN, tous les volontaires sauf deux ont subi un rappel avec un vaccin à la vaccine d'Ankara modifiée (vecteur MVA) mis au point par les US National Institutes of Allergies and Infectious Diseases. Les volontaires ont fait part de la fatigue et des symptômes pseudo-grippaux éprouvés à l'issue de la primo-immunisation ADN, mais seulement d'effets indésirables modérés après le rappel MVA.

Après la troisième vaccination ADN, 11 volontaires sur 38 ont montré des réponses immunitaires positives. Néanmoins, après le rappel MVA, 33 participants sur 36 ont eu des résultats positifs. En raison de l'impressionnante immunogénicité de ces candidats, Eric Sandström et ses collègues préparent un essai de phase I/II à plus grande échelle en Tanzanie avec les mêmes vaccins candidats.

Les résultats d'un essai de phase I du consortium européen Eurovacc avec un autre vaccin à plasmides ADN testé

## Dans ce numéro :

### En savoir plus

- Une salve de bonnes nouvelles

### Nouvelles du monde

- Début d'un essai de vaccin anti-VIH de phase I sur des bébés ougandais
- Une nouvelle conférence mondiale sur le vaccin en contre point de l'initiative Grand Challenges for Global Health

### Question de fond

- Comprendre le développement préclinique des vaccins anti-VIH

conjointement avec un vaccin à vecteur MVA, dénommé NYVAC, ont aussi été présentés. Deux sites du Royaume-Uni et de Suisse ont recruté 40 volontaires dont autant de femmes que d'hommes. La moitié des participants a reçu 2 injections du vaccin à plasmides ADN suivi de 2 doses de NYVAC. 90 % des 20 volontaires vaccinés par primo-immunisation suivie d'un rappel ADN/NYVAC ont enregistré des réponses immunitaires positives.

Rick Koup a également rendu compte des dernières données sur le vaccin à plasmides ADN et à vecteur adénoviral de type 5 (Ad5) développé par le Vaccine Research Center (VRC) des US National Institutes of Health (NIH). En cours d'essai, il comprend une primo-immunisation suivie d'un rappel (voir VAX d'avril 2006, rubrique *En savoir plus : Progrès des essais cliniques*). Le recrutement pour ces essais est à présent bouclé au 2/3, mais se poursuit sur les sites du réseau HIV Vaccine Trials Network (HVTN) en Amérique du Sud et du Nord ainsi qu'en Afrique du Sud et sur ceux du Walter Reed Army Institute of Research (WRAIR) en Afrique. En attendant, VRC, WRAIR et IAVI se préparent aux essais de preuve de concept de phase IIb de ces vaccins candidats dénommés PAVE 100 qui devraient commencer l'année prochaine.

## Des adjuvants de la nature

Les vaccins à vecteur adénoviral ont engendré les réponses cellulaires les plus spectaculaires jusqu'à présent. Selon Gary Nabel de VRC, les vecteurs viraux sont de véritables adjuvants de la nature (voir VAX d'octobre 2004, *Question de fond : Comprendre le rôle des adjuvants dans les vaccins*). Ce vecteur présente l'avantage supplémentaire d'être administrable à des doses 10 fois plus élevées que d'autres homologues, intégrant plus de particules virales qu'il n'est possible d'employer sans risque, notamment la vaccine d'Ankara modifiée.

Les résultats de l'essai de tolérance de phase I HVTN 054 indiquent toutefois que les doses supérieures d'Ad5 provoquent des effets secondaires plus graves sans aucun bienfait additionnel en matière d'immunogénicité. Laurence Peiperl de l'Université de Californie (UCLA) a présenté les données d'un essai de VRC destiné à tester une seule injection d'un vaccin candidat à vecteur Ad5 à faible et forte dose. Des symptômes pseudo-grippaux ou des réactions au site d'injection ont été constatés chez 4 volontaires vaccinés avec

une plus forte dose. Ces effets secondaires ont été pénibles dans les deux jours qui ont suivi la vaccination et ont disparu en une semaine. Malgré l'absence d'effets indésirables graves liés au vaccin, Laurence Peiperl en a conclu que le choix d'une dose plus faible était plus favorable. En outre, les réponses immunitaires ont été plus intenses chez les volontaires vaccinés avec une plus faible dose (95 % contre 90 %). « Il semble que moins soit égal à plus pour les réponses immunitaires à l'adénovirus », a

---

***Les années à venir seront passionnantes pour les chercheurs. Les nouvelles stratégies de prévention suscitent une formidable énergie en ce moment et, avec un peu de chance, nous aurons bientôt de bonnes nouvelles sur les vaccins à base de cellules T.***

**Michael Robertson**

---

confirmé Robert Seder de VRC.

Les laboratoires Merck évaluent actuellement l'immunogénicité du plus faible dosage de leur vaccin candidat à vecteur Ad5 dans un essai de preuve de concept de phase IIb mené en collaboration avec HVTN (voir VAX d'octobre 2005, *En savoir plus : Conclusions prometteuses pour les chercheurs du vaccin*). Les données sur l'efficacité fortement attendue du vaccin ne seront disponibles qu'en 2008, mais Michael Robertson a fourni des informations préliminaires sur la tolérance de ce vaccin candidat. La plupart des volontaires (74 %) ont fait part d'effets indésirables modérés et majoritairement de maux de tête, fièvre, fatigue ou de douleur sur le site d'injection. Treize participants ont subi de sérieux effets indésirables, dont un cas de fièvre aiguë, de diarrhée et une possible réaction allergique et 3 d'entre eux étaient attribuables au vaccin.

L'autre thème de la présentation de Michael Robertson portait sur la conduite d'essais sur des sujets à haut risque de contamination VIH en raison de leur activité sexuelle

ou de l'usage de drogues injectables. Mener des essais au sein de ces populations permettra aux chercheurs d'obtenir des résultats préliminaires sur l'efficacité du vaccin avec des études plus restreintes, plus rapides et moins coûteuses, stratégie défendue par IAVI dans son *Plan d'action en faveur du vaccin anti-VIH* (voir VAX de septembre 2006, *Nouvelles du monde*). Selon Michael Robertson, « certains prévoient cependant qu'il sera plus difficile de recruter et fidéliser à la fois des individus à haut risque dans des essais à long terme ». Jusqu'à présent, du moins, Merck n'a enregistré aucune désaffection. Plus de 1000 volontaires (1329 hommes et 668 femmes) ont été choisis pour cette étude fin juillet et se sont rendus à 95 % des consultations prévues. Michael Robertson s'attend à boucler vers la fin de l'année le recrutement complet des 3000 volontaires prévus.

Merck rassemble des informations sur les comportements à risque des volontaires potentiels et Michael Robertson en a présenté certaines. Sur l'ensemble des sites d'essai, les hommes volontaires choisis jusqu'à maintenant pour l'étude de phase IIb ont eu en moyenne, selon leurs dires, 6 partenaires sexuels différents au cours des 6 derniers mois et ont eu des rapports sexuels anaux non protégés avec une personne dont ils connaissaient la séropositivité VIH. Les femmes ont eu en moyenne 28 partenaires sexuels différents au cours des 6 derniers mois et 5 % d'entre elles ont eu un rapport vaginal non protégé avec un homme séropositif. 15 % des femmes ont contracté des maladies sexuellement transmissibles (MST) à la même période et ce facteur est éminemment susceptible de majorer le risque de contracter le VIH. Lors du dépistage, les taux de prévalence du VIH étaient de 4 % chez les hommes et de 3 % chez les femmes, mais, à en croire Michael Robertson, ces statistiques varient beaucoup d'un site à l'autre.

Les chercheurs du vaccin anti-VIH attendent avec impatience les résultats de Merck et d'autres essais en cours pour répondre à certaines questions sur l'immunité cellulaire. « Les années à venir seront passionnantes pour les chercheurs », a conclu Michael Robertson. « Les nouvelles stratégies de prévention suscitent une formidable énergie en ce moment et, avec un peu de chance, nous aurons bientôt de bonnes nouvelles sur les vaccins à base de cellules T. »

### Début d'un essai de vaccin anti-VIH de phase I sur des bébés ougandais

Les chercheurs de Makerere University à Kampala (Ouganda), en collaboration avec l'université américaine Johns Hopkins, ont récemment entamé le premier essai de phase I d'un vaccin destiné à prévenir la transmission du VIH de la mère à l'enfant au cours de l'allaitement. Selon l'Organisation mondiale de la santé (OMS), l'allaitement reste l'un des principaux vecteurs de transmission du VIH aux enfants en bas âge dans les pays en développement. La mise en place d'alternatives à l'allaitement comme les formules liquides ou laits en poudre a un prix prohibitif ou est impraticable faute d'avoir accès à de l'eau propre. Dans les populations où l'allaitement est couramment pratiqué, les femmes séropositives qui ne nourrissent pas leur bébé sont victimes d'une stigmatisation.

Plusieurs études ont montré que l'administration aux femmes séropositives d'un traitement antirétroviral à la fin de leur grossesse, aux moments du travail et de l'allaitement était une manière efficace de prévenir la transmission du VIH aux enfants, mais les femmes n'ont pas toutes la possibilité d'accéder à ces médicaments (voir *VAX* de février 2005 non traduit en français, *Spotlight* article : *Preventing mother to child transmission*). Un vaccin effectivement capable de protéger les bébés lorsqu'ils sont encore nourris au sein constituerait un très grand progrès.

L'essai actuel concernera 50 bébés nés de mère séropositive au Mulago Hospital de Kampala et permettra d'évaluer la tolérance du vaccin candidat ALVAC-HIV vCP1521 par rapport à celle du placebo. Quarante enfants recevront 4 doses de vaccin en l'espace de 3 mois et seront suivis par les chercheurs pendant 30 mois. Ce vaccin à vecteur viral de la variole du canari porteur de fragments génétiques du VIH a été développé par Sanofi Pasteur et a déjà été testé dans un essai de tolérance sur des adultes en Ouganda et sur des bébés dans une autre étude aux États-Unis. Aucun problème sérieux de tolérance n'a été constaté lors des deux essais précédents.

Le vaccin ALVAC vCP1521 est aussi en cours d'essai d'efficacité de phase III en Thaïlande afin d'établir s'il est en mesure

de protéger les adultes contre l'infection VIH. Le recrutement des volontaires vient d'être bouclé pour cet essai, mais les résultats finaux ne seront pas connus avant quelques années.

Pour en savoir plus sur les essais en cours, il est possible de consulter la base de données d'IAVI sur les essais de vaccins anti-VIH sur les hommes.

### Une nouvelle conférence mondiale sur le vaccin en contrepoint de l'initiative Grand Challenges for Global Health

Dans le cadre de l'initiative Grand Challenges in Global Health (grands enjeux en santé mondiale), programme de la fondation Bill et Melinda Gates doté de 436,6 millions de dollars et destiné à amplifier la recherche sur les maladies affectant principalement les pays en développement, les bénéficiaires de subventions ont récemment tenu leur assemblée annuelle à Washington où ils ont fait part de l'avancement des 48 projets en cours. Les titulaires de subventions sont des chercheurs de 33 pays qui s'attaquent de front à des défis scientifiques ou technologiques susceptibles d'améliorer la santé publique mondiale. Ce mécanisme de financement original a tout d'abord été présenté au Forum économique mondial en 2003 et les premières subventions ont été attribuées l'année dernière en collaboration avec les US National Institutes of Health.

La fondation Bill et Melinda Gates a récemment alloué aux Keystone Symposia on Molecular and Cellular Biology, association américaine qui organise de nombreux congrès scientifiques de haut niveau, une subvention triennale de 2,6 millions de dollars pour étoffer son offre de conférences axées sur la santé mondiale. Keystone patronne déjà plusieurs rencontres sur les maladies infectieuses, notamment le symposium sur la pathogenèse du VIH et celui sur les vaccins VIH qui se déroulent conjointement chaque printemps.

Grâce à cette nouvelle subvention, Keystone organisera une rencontre supplémentaire sur les vaccins intitulée Challenges of Global Vaccine Development (Enjeux du développement d'un vaccin mondial) qui se tiendra immédiatement avant ou après la prochaine assemblée Grand Challenges in Global Health. La première conférence annuelle prendra place du 8 au 13 octobre 2007 au Cap et rassemblera 300 chercheurs dont la plupart sont les investigateurs de l'un des projets des

Grand Challenges. Keystone affectera une partie de sa subvention à l'octroi de bourses et au financement de voyages en faveur des chercheurs des pays en développement et surtout des étudiants de troisième cycle et de cycle post-doctoral qui effectuent leur parcours universitaire en Afrique.

Les nouvelles rencontres qui seront lancées l'année prochaine grâce à ces financements additionnels sont : « les vaccins anti-VIH de la recherche fondamentale aux essais cliniques » et « déterminants moléculaires et cellulaires de la pathogenèse du VIH ».



**Rédacteur en chef**

Dr Simon Noble

**Rédacteur scientifique en chef**

Kristen Jill Kresge

**Directeur de production**

Nicole Sender

**Traduction**

Eurotexte

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



#### **Abonnement gratuit :**

**Si vous souhaitez recevoir VAX par e-mail, envoyez-nous votre demande en spécifiant la langue choisie à l'adresse suivante : [iavireport@iavi.org](mailto:iavireport@iavi.org). Si vous souhaitez recevoir plusieurs exemplaires écrits 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 souhaité ainsi que vos coordonnées postales à l'adresse suivante : [iavireport@iavi.org](mailto:iavireport@iavi.org). Pour plus d'information, veuillez consulter le site [www.iavireport.org](http://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 en faveur du vaccin anti-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](http://www.iavireport.org)) ou sous forme de bulletin électronique. Fondée en 1996, IAVI est une organisation non gouvernementale présente dans 23 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](http://www.iavi.org).

## Comment la tolérance et l'immunogénicité des vaccins candidats sont-elles testées avant les essais cliniques ?

Les essais cliniques constituent un processus graduel visant à déterminer la tolérance et l'immunogénicité des vaccins candidats anti-VIH chez les volontaires. Les tout premiers essais (phase I et II) servent principalement à évaluer la tolérance tandis que les étapes ultérieures (phase IIb et III) permettent aux chercheurs d'apprécier l'efficacité. Le nombre des volontaires augmente progressivement à chaque phase. C'est pourquoi la conduite d'essais cliniques est si longue et coûteuse. Elle est étroitement surveillée par des organismes de réglementation comme l'US Food and Drug Administration aux États-Unis ou l'Agence européenne d'évaluation des médicaments (EMA) au sein de l'Union européenne afin d'assurer la conformité des vaccins candidats aux normes de sécurité sanitaire.

Avant d'être testés sur l'homme, les vaccins candidats sont développés et abondamment testés en laboratoire par les chercheurs sur différents animaux. Les données tirées de ces études précliniques fournissent aux chercheurs de précieuses informations sur le fonctionnement potentiel du vaccin chez l'homme et sont soigneusement examinées par les organismes de réglementation lors de la demande d'agrément d'un essai clinique de phase I par une organisation ou un laboratoire pharmaceutique.

### Développement du vaccin

Avant de tester un vaccin candidat sur les animaux, les chercheurs établissent toutes les caractéristiques du vaccin fabriqué en laboratoire telles que le vecteur viral, la sous-unité protéinique ou la base ADN qui seront utilisés pour présenter la protéine du VIH au système immunitaire. Pour les vaccins à vecteur viral (voir *VAX* de septembre 2004, *Question de fond : Comprendre les vecteurs viraux*), les chercheurs possèdent déjà un vaste corpus de connaissances sur le mode d'action biologique et immunologique du virus spontané. Ils ont donc une idée de la façon dont il agira sur l'homme. Les chercheurs peuvent par conséquent formuler une hypothèse bien étayée sur les types de réponses immunitaires que le vaccin est susceptible d'induire sur l'homme.

### Autres évaluations précliniques

Même sur la base d'une hypothèse forte, les études de laboratoire ne peuvent donner aux chercheurs qu'une vague idée de la manière dont le vaccin fonctionnera dans le complexe organisme humain. Afin d'apprécier la tolérance et l'immunogénicité d'un vaccin candidat, les chercheurs doivent donc mener des recherches sur les modèles animaux. Le vaccin candidat est en général testé sur les souris puis sur des primates, le plus souvent sur les macaques rhésus.

Les chercheurs commencent par administrer le vaccin candidat aux singes et précisent ensuite la réponse immunitaire induite. Ils procèdent à une analyse détaillée des réponses cellulaires, notamment des cellules T, et mesurent l'ampleur et le type de réaction des anticorps. Avec ces résultats, les chercheurs peuvent modifier le vaccin candidat pour en améliorer l'immunogénicité et le tester à nouveau sur les macaques. La modélisation animale permet aux chercheurs d'obtenir de nombreuses données qu'il serait impossible de collecter chez l'homme.

Les chercheurs utilisent par la suite des études de confirmation pour évaluer les vaccins candidats. À l'occasion de ces études, le vaccin candidat est administré aux singes qui sont ensuite infectés avec le virus de l'immunodéficience simienne (VIS) naturellement présent chez de nombreuses espèces de primates à l'exception de l'homme. Les études de confirmation ne sont conduites que sur les animaux et jamais sur l'homme. Elles aident les chercheurs à établir combien de macaques sont protégés de l'infection VIS par le vaccin candidat. Elles peuvent aussi déterminer la durée de cette protection en éprouvant à nouveau les macaques plus tard. Les études de confirmation fournissent éventuellement des indices sur les réponses immunitaires induites (types d'anticorps ou de réactions cellulaires) à l'origine de cette protection. C'est ce qu'on appelle un corrélat de protection.

Ces données procurent aux chercheurs des informations essentielles sur le vaccin candidat en leur permettant d'apprécier si son niveau de tolérance et d'immunogénicité l'autorise à faire l'objet d'essais sur l'homme. En fait, de nombreux vaccins évalués dans les études précliniques ne parviennent jamais au stade des essais cliniques en raison de leur faible immuno-

généicité qui rend inutile une plus ample exploration.

### Limites

Les études animales restent limitatives en ce que le vaccin n'est pas testé avec le VIH. Les chercheurs doivent évaluer l'immunogénicité du vaccin candidat contre le VIS étroitement lié au VIH mais différent, car le VIH n'existe pas chez les primates autres que l'homme. Pour simuler plus précisément l'infection VIH chez l'homme, les chercheurs ont tenté d'effectuer des études de confirmation avec un virus de synthèse composé des gènes du VIS et du VIH dénommée VIH<sub>S</sub>. Il est toutefois considéré comme un modèle moins éloquent que le VIS pour prévoir les effets du vaccin sur l'homme.

L'autre limite imposée aux chercheurs est la nécessité de modifier le vaccin candidat pour véhiculer les gènes VIS plutôt que ceux du VIH afin de s'adapter au virus utilisé dans les études de confirmation. L'emploi d'un virus et d'un vaccin différent dans les études de confirmation corse la difficulté de l'évaluation préclinique. C'est une des multiples complications rencontrées par les chercheurs au cours du développement d'un vaccin anti-VIH efficace.

Depuis longtemps, les chercheurs sont en quête de moyens d'améliorer leur capacité d'évaluer des vaccins candidats dans les études précliniques et de trouver un meilleur modèle animal pour l'infection VIH. Ils ont récemment développé une souris transgénique, c'est-à-dire à laquelle ont été transplantées des cellules humaines qui affaiblit leur propre système immunitaire. Cette technique permet aux souris de développer des cellules humaines susceptibles d'être infectées par le VIH. En apportant des perfectionnements à ces lignées de souris transgéniques, les chercheurs disposent d'un aperçu initial des vaccins candidats qui les aide à établir si leur immunogénéicité est suffisante pour justifier la poursuite d'essais cliniques.

Les chercheurs étudient également les facteurs génétiques qui permettent aux primates autres que l'homme d'échapper à l'infection VIS. Ces recherches déboucheront un jour sur la fabrication d'une souche de VIH capable d'infecter utilement un modèle animal et par conséquent de simuler plus précisément l'infection VIH chez l'homme.