

VAX

LE BULLETIN DE IAVI

www.iavireport.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.

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.

OCTOBRE 2004

Vol.2 ■ N°9

Dans ce numéro

RECHERCHE & ESSAIS

- ◆ Le Kenya entreprend un nouveau test de charge virale
- ◆ Les vaccins contre le cancer du col de l'utérus montrent leur capacité de protection

INFORMATIONS DU MONDE

- ◆ Le Fonds mondial à court de ressources
- ◆ L'Europe invite instamment à la coopération internationale pour la recherche du vaccin anti-VIH

EN SAVOIR PLUS

- ◆ Comment mettre les femmes à l'aise dans les essais cliniques du vaccin anti-VIH ?

QUESTION DE FOND

- ◆ Comprendre le rôle des adjuvants dans les vaccins

RECHERCHE & ESSAIS

◆ Le Kenya essaie un nouveau test de charge virale

Treize organismes de santé du Kenya s'appêtent à utiliser une nouvelle méthode pour mesurer la charge virale des personnes infectées par le VIH. Cavid Tech AB, fabricant suédois du test, assure qu'il est « abordable ». Les tests de charge virale mesurent la quantité de virus dans le sang. Le nouveau test de charge virale ExaVir mesure le taux de transcriptase inverse, protéine du VIH, dans un échantillon de sang, c'est-à-dire le nombre de particules virales.

L'estimation de la charge virale permet de déterminer le stade de l'infection VIH et de savoir si le traitement antirétroviral est efficace. Dans de nombreux pays, ces tests ont malheureusement un coût prohibitif. L'équipement nécessaire pour la réalisation du test de charge ExaVir est fourni gratuitement aux établissements de soins pendant un an grâce à un partenariat avec l'Agence suédoise de développement de la coopération internationale.

◆ Les vaccins contre le cancer du col de l'utérus démontrent leur capacité de protection

Les laboratoires pharmaceutiques Merck & Co et GlaxoSmithKline se hâtent d'obtenir au plus vite l'agrément de leurs vaccins contre le papillomavirus humain (HPV). Sexuellement transmissible, le HPV engendre des verrues génitales chez les deux sexes et le cancer du col de l'utérus chez la femme. 99 % des cas de cancer du col de l'utérus sont causés par le HPV. La moitié des cancers du col de l'utérus est due à une souche virale appelée HP16 et un quart au HPV 18. Un vaccin de protection contre le HPV 16 et 18 et d'autres souches va probablement éliminer la quasi-totalité des cancers du col s'il est largement administré aux femmes non infectées.

En octobre, les chercheurs des laboratoires Merck ont fait savoir que leur vaccin contre le HPV 16 protégeait 94 % des femmes vaccinées contre ce

papillomavirus. Merck développe actuellement un autre vaccin destiné à protéger les femmes contre le HPV 18 et les autres souches.

Le vaccin anti-HPV de GlaxoSmithKline couvre les deux principales souches de papillomavirus HPV 16 et 18. Au cours des essais cliniques, le vaccin a apporté aux femmes une protection totale contre les infections causées par ces deux souches.

Chaque année, on diagnostique un cancer du col de l'utérus chez plus de 500 000 femmes à travers le monde et près de 300 000 d'entre elles en meurent. Dans la plupart des pays, le dépistage du cancer du col n'est pas effectué régulièrement. Un vaccin multisouche administré aux jeunes filles avant qu'elles n'aient une activité sexuelle devrait les empêcher de contracter le papillomavirus. Il faudra sans doute quelques années encore avant la mise sur le marché du vaccin anti-HPV.

INFORMATIONS DU MONDE

◆ Le Fonds mondial à court de ressources

On craint qu'il ne manque près de 2 milliards de dollars au Fonds mondial de lutte contre le sida, la tuberculose et le paludisme par rapport à ses objectifs pour financer de nouveaux projets en 2005. « Un tel déficit pourrait s'avérer catastrophique », explique Richard Feachem, Directeur du Fonds mondial. « Le Fonds a investi jusqu'ici 3 milliards de dollars pour mettre en oeuvre plus de 300 programmes dans 128 pays. Plus de la moitié de cet argent finance les programmes dédiés au VIH/sida.

Notre financement s'est en partie tari cette année car le gouvernement américain a restreint de 120 millions de dollars sa contribution prévue au Fonds et vient de réduire sa promesse de don pour 2005 de 200 millions par rapport à 2004. Pour 2005, sa donation s'élèvera à 350 millions de dollars. L'Allemagne a doublé sa promesse de don pour 2005 en passant à 108,5 millions de dollars.

UNE PUBLICATION DU IAVI REPORT

[Lettre d'information de l'Initiative internationale de vaccins anti-VIH]

◆ L'Europe invite instamment à la coopération internationale pour la recherche du vaccin anti-VIH

Mi-octobre, les représentants de sept pays européens et de l'Union européenne ont appelé à la coordination et à la collaboration internationales pour le développement d'un vaccin anti-VIH. Inquiets de l'ampleur de l'épidémie et conscients de la « nécessité » de mettre au point un vaccin, les Ministres de la Santé ou leurs représentants du Royaume-Uni, de France, d'Allemagne, d'Italie, des Pays-Bas, d'Espagne, de Suède et de l'Union européenne ont exhorté les chercheurs à coopérer pour accélérer l'élaboration de vaccins candidats par le biais de la recherche et des essais cliniques. Bien que ces décideurs n'aient pas promis de financements supplémentaires pour cet effort, ils ont tenu à adopter une position homogène avant d'assister à la réunion du G8 à Washington quelques jours plus tard. La France a soutenu que l'Europe devait prendre la tête du développement du vaccin anti-VIH.

EN SAVOIR PLUS

◆ Comment mettre les femmes à l'aise dans les essais cliniques du vaccin anti-VIH ?

Depuis la première identification du virus il y a plus de vingt ans, l'épidémie de VIH/sida a changé de visage. Initialement décrite comme une infection propre à la communauté gay des pays développés, cette maladie affecte de plus en plus de femmes à travers le monde. Aujourd'hui, les très jeunes femmes risquent davantage d'être infectées que les hommes du même âge. En Afrique subsaharienne, les femmes représentent aujourd'hui plus de 57 % de la population infectée par le VIH et 76 % de la tranche d'âge 15-24 ans infectée par le VIH. Des facteurs biologiques et sociaux concourent à augmenter leur vulnérabilité face à l'infection du VIH/sida. Plusieurs études indiquent qu'en raison des différences biologiques entre l'appareil génital masculin et féminin, les femmes contractent l'infection plus facilement que les hommes.

Néanmoins, les problèmes sociaux jouent un rôle encore plus important dans la vulnérabilité croissante des femmes à l'infection VIH et notamment des plus jeunes

d'entre elles. Dans de nombreuses sociétés, les femmes ne bénéficient pas de l'égalité des droits dans leurs relations sexuelles. Elles ne peuvent donc pas négocier l'emploi du préservatif et sont susceptibles de subir des rapports sexuels forcés avec des hommes plus âgés, d'être victimes de violences familiales ou de viols. Il est par conséquent essentiel qu'un vaccin efficace contre le VIH protège les femmes et les jeunes filles ainsi que les hommes de l'infection.

Tester pour savoir

La seule manière de savoir si un vaccin aura les mêmes effets sur les femmes et les hommes consiste à le tester sur les deux sexes. Il faut donc intégrer un nombre suffisant de femmes dans les essais cliniques de vaccin anti-VIH, car si l'efficacité de la protection diffère entre les hommes et les femmes, les résultats expérimentaux le mettront en évidence. Des études laissent entendre que certains vaccins contre d'autres maladies agissent différemment sur les hommes et les femmes. Le vaccin contre le virus Herpès simplex 2 (responsable de lésions génitales) s'est montré efficace dans la prévention des symptômes de l'herpès génital chez 75 % des femmes lors de la phase III d'un essai clinique, mais il n'a pas du tout protégé les hommes. On met en place de nouvelles études pour voir s'il s'agit d'un effet réel ou s'il résulte du trop petit nombre de femmes impliquées dans l'essai. On teste actuellement un vaccin contre le papillomavirus humain (susceptible d'engendrer le cancer du col), mais seulement sur les femmes (cf. *En savoir plus*, août 2003).

Pour que les pouvoirs publics accordent un agrément à un vaccin contre le VIH, on doit surtout disposer d'informations suffisantes sur les réponses immunitaires chez les deux sexes. Tester les vaccins candidats auprès des femmes comme des hommes améliorera aussi l'acceptation et l'accessibilité de ces produits.

Problèmes de recrutement des volontaires

Les études menées en Afrique sur la **prévalence** du VIH au sein de la population montrent que les femmes atteintes sont plus nombreuses que les hommes. Il n'en va cependant pas de même pour les essais cliniques de vaccin. Lors d'une étude sur la fréquence du virus, le personnel soignant prélève un échantillon de sang et y recherche des anticorps contre le VIH. À l'occasion des essais de vaccin anti-VIH, on administre en revanche le vaccin candidat et on étudie les réactions immunitaires des volontaires

pendant quelques temps. Pour éviter les risques, on demande aux volontaires de s'abstenir de toute grossesse ou allaitement au cours de l'essai. C'est une pratique inhérente aux essais cliniques de vaccins et de multiples médicaments. On conseille également aux participants à l'essai de recourir à des méthodes contraceptives à adjuvant comme les préservatifs pour prévenir le VIH ou les autres maladies sexuellement transmissibles. Demander aux femmes d'éviter toute grossesse au cours d'un essai est une exigence drastique pour nombre d'entre elles. L'évitement de la grossesse n'est pas une décision que les femmes peuvent prendre de leur propre initiative dans de nombreuses sociétés. La capacité d'une femme à concevoir un enfant et à remplir son rôle de mère peut être primordiale et déterminer sa valeur à l'égard de sa famille et de l'environnement social. La décision demeure donc entre les mains du mari, des autres hommes de la famille ou du clan familial dans son ensemble. C'est sans doute l'un des principaux obstacles au recrutement d'un nombre majeur de femmes dans les essais de vaccin.

Dans certains cas, les femmes expriment des inquiétudes à l'égard du vaccin lui-même et se demandent si elles le toléreront et s'il affectera leurs futures grossesses. Elles craignent aussi éventuellement que leur participation à un essai de vaccin anti-VIH ne les stigmatise au sein de la communauté. Il peut être impossible de garder cette participation confidentielle, surtout en milieu rural et dans les collectivités restreintes où tous les gens se connaissent.

Convaincre les femmes de participer à un essai clinique de vaccin anti-VIH est un autre problème épineux dans les nombreuses sociétés où elles n'ont aucun droit et se trouvent dans l'impossibilité de prendre de telles décisions en toute indépendance. L'inégalité des sexes dépasse le strict cadre familial et s'étend à l'ensemble de la société, si bien que la décision de participer à un



Prévalence : Nombre de cas d'infection dans une population à un moment donné. Ces chiffres sont généralement exprimés en pourcentage ou en nombre de cas pour 100 000 habitants.

essai peut être influencée par un ancien du village. Comme les femmes ne sont pas considérées sur un pied d'égalité avec les hommes dans la société, il leur paraît difficile d'interroger l'équipe médicale chargée de l'essai ou d'être en désaccord avec elle, surtout si elle se compose principalement d'hommes.

Elles ne sont donc pas en mesure de donner véritablement un consentement éclairé.

La pauvreté constitue en outre un obstacle supplémentaire. Dans certains cas et notamment dans les pays développés comme les États-Unis, l'indigence peut obliger les femmes à déménager loin du site d'essai du vaccin. Elles se trouvent ainsi à trop grande distance pour contacter les responsables de l'essai ou s'en vont sans laisser d'adresse où les contacter. Dans les pays développés, cette situation socio-économique de grande précarité est souvent due à la mobilité de l'emploi ou à un manque de moyens qui leur interdit de perdre leur salaire journalier pour se rendre dans les centres de soins. Elles peuvent avoir de surcroît la responsabilité d'enfants ou de personnes âgées de leur famille et du ménage et éprouver des difficultés à honorer leurs rendez-vous. Il leur est impossible de se rendre sur un site d'essai à moins qu'on y mette à leur disposition un service de garde d'enfants.

Malgré la confidentialité des informations recueillies à l'occasion des essais de vaccin, les femmes craignent toujours qu'on ne découvre leur statut sérologique (testé à maintes reprises au cours de l'essai), une maladie sexuellement transmissible et des renseignements sur leurs partenaires sexuels.

Créer un environnement psychologique favorable

Aux États-Unis, les femmes sont extrêmement désireuses de participer aux essais de vaccin. Les femmes, qui courent un faible risque d'infection au VIH, ont une relation stable et à long terme et ne sont pas usagères de drogues par voie intraveineuse, participent aux essais par désir d'aider les autres. Dans les pays développés et en développement, les femmes qui courent un risque majeur d'être infectées par le VIH le font pour des motifs similaires. Elles apprécient toutefois l'aide qu'on leur prodigue pour résoudre leurs problèmes de santé, l'assistance sociale et les conseils sur les moyens d'autoprotection contre le VIH et les maladies sexuellement transmissibles.

Pour les femmes des pays en

développement ou vivant dans un environnement où les soins de santé sont médiocres, la participation aux essais de vaccin présente des avantages. Elles ont en effet accès à des médecins mieux formés et à une aide psychosociale de meilleure qualité.

La seule stratégie réussie de recrutement féminin dans les essais cliniques consiste à proposer une participation aux femmes séronégatives dont le conjoint est infecté par le VIH. Qualifiés de sérodiscordants, ces couples ont généralement une relation de soutien mutuel très étroite et désirent se faire dépister et assister ensemble aux consultations.

Le respect des volontaires

Dans les pays où les femmes subissent l'inégalité des sexes et où le VIH entraîne une stigmatisation, il est d'autant plus important que l'équipe médicale les traite sur un pied d'égalité. Une formation du personnel soignant à la problématique de la différence des sexes peut l'aider à comprendre la vie réelle des femmes et à créer un environnement sécurisant. La présence de personnel féminin contribue également à les mettre à l'aise.

Il faut prendre en considération le site et les équipements du centre médical. Il doit se situer dans un lieu facilement accessible et agréable pour les volontaires. Il doit en outre comporter des espaces spécifiques pour les femmes et les enfants et mettre à disposition un service de garde. Il est aussi nécessaire de proposer des consultations aux heures qui conviennent aux participantes à l'essai. Il faut également que l'équipe médicale reste vigilante face aux problèmes extérieurs à l'infection VIH et sachent si les femmes sont victimes de violences familiales ou connaissent d'autres difficultés dans leur foyer.

Dans certains cas, pour donner aux femmes un sentiment d'importance et de sécurité, il est indispensable de leur verser une indemnisation pour couvrir leurs frais de transport ou de leur servir de la nourriture et des boissons sur place.

Travailler avec la collectivité est aussi très important pour assurer la coopération. Il faut donc en informer les leaders au tout début pour faire appel à leur collaboration pleine et entière. La communication avec des groupes tels que les équipes sportives, clubs, associations peut développer largement la participation.

Bien que 5 à 10 000 femmes aient déjà participé à des essais de vaccin à travers le

monde, ces expériences sont relativement nouvelles dans d'autres pays. Une recherche sociale plus poussée sur les facteurs susceptibles d'inciter les femmes à participer à ces essais, à mesure des progrès scientifiques, donnera aux chercheurs une meilleure idée des actions à mener pour garantir une bonne représentation féminine dans les essais de vaccin. Encourager la participation des femmes assurera le développement et l'acceptation d'un vaccin réellement protecteur et accessible aux femmes comme aux hommes.

vax

OCTOBRE
2004

3

RÉDACTEUR-EN-CHEF

Dr. Simon Noble

DIRECTEUR DE PRODUCTION

Michael Hariton

ÉDITEUR WEB

Dr. Roberto Fernandez-Larsson

RÉDACTEUR DE L'ÉDITION FRANÇAISE

Emmanuel Trénado/Aides

TRADUCTION

Eurotexte

Tous les articles sont du Dr. Myrna Watanabé.



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 un organisme mondial dont la mission consiste à accélérer le développement et la distribution de vaccins préventifs contre le sida, 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.

Les vaccins contribuent à stimuler le système immunitaire pour produire des anticorps et des cellules immunitaires capables d'identifier les antigènes (ou protéines étrangères) du vaccin. On trouve normalement ces antigènes dans des pathogènes nuisibles (virus et bactéries) qui engendrent les maladies. Les vaccins préparent le système immunitaire d'une personne à affronter une exposition ultérieure à un agent pathogène de façon à ce qu'il puisse réagir et empêcher la maladie de se développer.

Le système immunitaire comporte deux mécanismes (cf. *Question de fond*, mars 2004). L'un est responsable des réponses immunitaires à médiation cellulaire et produit un certain type de cellules immunitaires appelées T killer qui sont capables de détruire les cellules infectées. On les appelle cellules T CD8+. Autre type de cellules immunitaires, les cellules T helper facilitent la coordination de la réponse immunitaire globale. Également appelées cellules T CD4+, ce sont elles que l'on dénombre dans l'infection VIH.

Le second mécanisme du système immunitaire comporte les anticorps responsables de l'immunité à médiation humorale. Là, les cellules B reconnaissent les antigènes et produisent des anticorps capables de s'y attacher. Leur liaison avec l'antigène de l'agent pathogène permet aux anticorps de le neutraliser. L'agent pathogène ne peut donc plus contaminer les cellules et provoquer une infection.

Une fois que les cellules T et B ont été exposées à un antigène étranger, elles enregistrent ce souvenir dans leur mémoire cellulaire (cf. *Question de fond*, février 2004). Si l'agent pathogène porteur de cet antigène pénètre ultérieurement dans l'organisme, les cellules à mémoire leur opposent une réponse rapide et puissante pour arrêter l'infection et la maladie. Ainsi, si un individu préalablement vacciné contre la rougeole rencontre le virus de la rougeole, son organisme le reconnaîtra immédiatement et le détruira

Coup de main

La plupart des antigènes présents dans les vaccins ne stimulent pas suffisamment le système immunitaire en eux-mêmes. Ils ont besoin d'un « coup de main ». Cette aide supplémentaire peut leur être apportée par des composés dénommés adjuvants. Divers adjuvants sont capables de renforcer la réponse immunitaire de différentes manières. Quelques temps après l'injection du vaccin, l'organisme s'en débarrasse. Certains adjuvants permettent de prolonger la présence de l'antigène du vaccin au point d'injection et au système immunitaire de réagir plus longtemps et plus puissamment. Il se produit alors une sorte de mécanisme de libération prolongée appelé « effet retard ».

D'autres adjuvants contribuent à l'activation des cellules T helper et autres cellules immunitaires en mettant l'antigène du vaccin en vedette (ou en révélant mieux sa présence). Comme les cellules T helper sont chargées de la coordination des composantes de la réponse immunitaire, les adjuvants au fonctionnement semblable peuvent les renforcer et potentialiser la réaction des anticorps à l'antigène du vaccin. D'autres adjuvants engendrent la formation d'un granulome, groupuscule cellulaire porteur d'autres cellules immunitaires appelées macrophages. Les macrophages présentent les antigènes étrangers aux autres cellules immunitaires de façon à ce qu'elles soient à même

de les reconnaître et d'élaborer une réponse immunitaire. Certains adjuvants stimulent en outre les cellules immunitaires afin qu'elles produisent des protéines appelées cytokines. Ces cytokines ont la capacité d'agir sur de nombreuses cellules immunitaires afin d'accroître la production d'anticorps ou de renforcer leur réponse immunitaire.

Rôle des adjuvants dans le vaccin anti-VIH

Bien que les chercheurs ne sachent pas si le vaccin anti-VIH requiert un adjuvant, il est probable que ce soit le cas. Certains vaccins agréés contre d'autres maladies renferment les bactéries ou virus complets. Néanmoins, le genre de vaccin destiné à lutter contre le VIH ne contiendra que des fragments de matériel génétique du virus pour garantir sa tolérance (cf. *Question de fond*, septembre 2004). Ces fragments ne suffiront sans doute pas à susciter une réponse immunitaire aussi puissante que ne le ferait le virus intégral. C'est pour ce motif que le

vaccin anti-VIH risque de nécessiter des adjuvants pour favoriser le renforcement de la réponse immunitaire.

Les adjuvants les plus communément employés sont les composés à base d'aluminium comme l'hydroxyde d'aluminium. Utilisé dans des millions de doses de vaccins contre différentes maladies, l'hydroxyde d'aluminium a pour effet de prolonger la présence des antigènes de quelques jours à quelques semaines. De récentes études montrent que les adjuvants à base d'hydroxyde d'aluminium stimulent la production des cellules présentatrices d'antigènes (APC) qui capturent les antigènes pour les présenter aux cellules T.

On teste à présent divers adjuvants appelés à entrer dans la composition des vaccins candidats anti-VIH. Ces adjuvants englobent les molécules conçues pour agir sur des fonctions spécifiques de la réponse immunitaire jusqu'aux substances à base de protéines bactériennes destinées à stimuler l'immunité globale.

Les mélanges d'adjuvants sont de plus en plus prisés par les chercheurs. Parmi eux, figure un mélange de lipide A monophosphoryl (MPL) et d'aluminium baptisé AS04. On le teste actuellement dans des essais cliniques de phase III, c'est-à-dire des essais à plus grande échelle qui éprouvent la tolérance et l'efficacité du vaccin. AS02 est un adjuvant qui contient de l'huile en émulsion dans l'eau, du MPL et de la saponine, une substance d'origine végétale. Un vaccin contre le paludisme à base d'AS02 s'est avéré prometteur. Un récent essai d'efficacité réalisé dans le cadre d'une étude a montré une réelle protection contre la maladie. Les récepteurs membranaires TLR sont des expressions des différentes cellules immunitaires qui détectent la présence d'agents pathogènes en s'y attachant. Dès qu'ils ont effectué la liaison avec un agent pathogène, toute une série de réactions inflammatoires et immunitaires impliquant de multiples cellules se déclenche. On développe actuellement de nouveaux adjuvants qui ciblent les différents récepteurs TLR et n'activent que certaines fonctions de la réponse immunitaire.

Comme les vaccins anti-VIH ne ressemblent pas du tout à leurs prédécesseurs déjà agréés, les adjuvants spécifiquement ciblés peuvent les conduire à renforcer et prolonger l'immunité.

QUESTION DE FOND

COMPRENDRE

Le rôle des adjuvants dans les vaccins