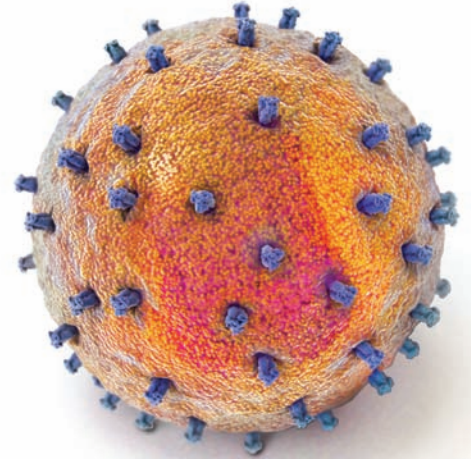


vax

The Bulletin on AIDS Vaccine Research



[EN SAVOIR PLUS]

Une question épineuse ? Faites appel à la collectivité !

Le recours au *crowdsourcing* pour résoudre des problèmes scientifiques, de petite comme de grande envergure, est de plus en plus fréquent. La recherche du vaccin anti-SIDA y fait elle-même appel aujourd'hui.

Kristen Jill Kresge

LA SCIENCE REPOSE ENTIÈREMENT SUR LA DÉCOUVERTE. Or les nouvelles découvertes voient le jour de diverses façons. Dans la recherche biomédicale, de nombreuses entreprises et organisations explorent actuellement différentes approches pour encourager les nouvelles découvertes ou stimuler l'innovation et certaines d'entre elles tablent sur l'intelligence collective.

Le *crowdsourcing* est précisément l'une de ses approches. Ce principe conçu par Jeff Howe, rédacteur du célèbre magazine de technologie *Wired*, consiste à faire appel à la collectivité ou à une « foule » (*crowd*) de gens pour externaliser (*outsourcing*) des tâches. Cet appel à la participation est souvent lancé sur Internet. Cette approche permet l'exécution de tâches simples comme la numérisation de livres et de journaux parus avant la naissance d'Internet ainsi que l'élucidation de problèmes scientifiques beaucoup plus complexes. Le *crowdsourcing* sert à présent à relever certains défis posés aux chercheurs du vaccin anti-VIH.

Atteindre le public

Il y a plusieurs moyens d'impliquer le public ou la collectivité dans la résolution des problèmes scientifiques. L'un d'eux est de proposer des jeux en ligne. L'année dernière, des chercheurs de l'Université de Washington ont mis en ligne un jeu intitulé Foldit pour découvrir la structure énergétique la plus petite possible de différentes protéines. Les

joueurs de Foldit utilisent la souris de leur ordinateur pour manier les parties de protéines affichées à l'écran. Ils gagnent des points en donnant à la protéine la forme la plus proche de son plus faible niveau d'énergie.

Récemment, Foldit s'est doté d'un nouveau module de jeu qui permet aux joueurs de manipuler la protéine d'enveloppe (Env) qui recouvre le VIH afin de mieux exposer les régions susceptibles d'être vulnérables aux anticorps neutralisants (protéines gamma qui se lient au VIH et le désactivent).

À l'origine, l'équipe de David Baker, professeur de biochimie à l'Université de Washington, a développé un programme intitulé *rosetta@home*. Téléchargeable par quiconque, ce programme utilisait le temps d'inactivité de milliers d'ordinateurs, c'est-à-dire leur puissance de calcul, pour trier les structures des protéines. Les résultats des calculs s'affichaient comme sur un écran de veille. D'après David Baker, Foldit a vu le jour car les usagers de *rosetta@home* étaient désireux de participer et pas seulement d'observer. « Ils pensaient être en mesure de faire mieux », ajoute-t-il. Or il semble effectivement qu'ils en soient capables. « Les gens voient mieux que les ordinateurs les options particulières à essayer », explique Zoran Popović, informaticien à l'Université de Washington qui a développé Foldit avec Baker et d'autres chercheurs. Selon Zoran Popović, « Ils sont capables de découvrir des solutions que les ordinateurs ne trouvent pas ».

De nouvelles entreprises sont apparues pour faciliter le *crowdsourcing* de problèmes scientifiques ou d'ingénierie. Parmi elles, InnoCentive et NineSigma se distinguent. Elles déploient des sites Internet où, moyennant une redevance, des entreprises ou collectifs de chercheurs peuvent faire état des difficultés particulières qu'ils voudraient résoudre. Chacun peut prendre connaissance du problème posé, en demander l'énoncé par e-mail et proposer ensuite une solution. Les appelants examinent alors les solutions proposées et déterminent si l'une d'entre elles répond à leurs impératifs.

DANS CE NUMÉRO

EN SAVOIR PLUS

- ▶ Une question épineuse ? Faites appel à la collectivité !

NOUVELLES DU MONDE

- ▶ Rapport d'AVAC sur le puzzle de la prévention du VIH
- ▶ Création d'un institut de recherche sur le VIH et la tuberculose en Afrique du Sud

QUESTION DE FOND

- ▶ Comprendre la collecte des données dans les essais cliniques de vaccins anti-VIH

Sur le site d'InnoCentive, certains problèmes ne requièrent qu'une proposition écrite d'idées sur la manière de résoudre la question tandis que d'autres exigent une preuve supplémentaire de l'efficacité réelle de la solution, par exemple des données tirées d'expériences ou même des échantillons physiques. Par la suite, les appelants rémunèrent l'inventeur qui apporte la solution la plus appropriée.

NineSigma a été créée en 2000 par Mehran Mehregany, professeur de génie électrique et d'informatique à l'Université Case Western Reserve. Mehran Mehregany explique avoir créé cette entreprise car l'industrie n'avait pas accès au système élaboré qu'utilise le gouvernement pour lancer des appels aux chercheurs des universités. « L'industrie ne dispose d'aucune infrastructure systématique de la sorte pour faire connaître ses besoins scientifiques et technologiques », dit-il.

vax

RÉDACTEUR-EN-CHEF

Kristen Jill Kresge

RÉDACTEUR SCIENTIFIQUE EN CHEF

Dr Andreas von Bubnoff

RÉDACTEUR SCIENTIFIQUE

Regina McEnery

DIRECTEUR DE PRODUCTION

Nicole Sender

TRADUCTION

Lexcelera

ABONNEMENT GRATUIT :

Pour vous abonner gratuitement à VAX par e-mail ou pour modifier les coordonnées de votre abonnement, rendez-vous sur www.iavireport.org et cliquez sur le lien Abonnement. Si vous désirez recevoir plusieurs exemplaires imprimés de VAX afin de le distribuer et/ou de l'utiliser dans vos programmes, faites votre demande en cliquant sur ce même lien.

VAX est un bulletin mensuel de *IAVI Report*, publication sur la recherche du vaccin anti-SIDA de l'Initiative internationale en faveur du vaccin contre le SIDA (IAVI). Actuellement disponible en anglais, français, espagnol et portugais, ce bulletin peut être téléchargé sous forme de fichier PDF ou reçu par e-mail.

IAVI est une organisation mondiale sans but lucratif dont l'objectif est d'accélérer la recherche d'un vaccin destiné à prévenir l'infection par VIH et le SIDA. Fondée en 1996 et présente dans 24 pays, IAVI et son réseau de partenaires cherchent et développent des vaccins candidats. IAVI milite aussi pour que ce vaccin devienne une priorité mondiale et œuvre pour que le futur vaccin soit accessible à tous ceux qui en ont besoin. Pour en savoir plus, rendez-vous sur le site www.iavireport.org.

VAX est imprimé à l'aide d'encre à base de soja sur du papier porteur du label certifié FSC. Copyright 2009



Les solutions aux problèmes posés sur InnoCentive ou NineSigma peuvent émaner de n'importe qui et de n'importe où et c'est souvent le cas. Le taux d'élucidation des problèmes posés sur ces sites est étonnamment élevé. D'après InnoCentive, un tiers des questions est en effet résolu. Selon Karim Lakhani, professeur assistant de l'unité de technologie et de gestion des opérations auprès de la Harvard Business School, il est difficile de savoir si ce taux de réussite est comparable à celui des entreprises en interne car la plupart n'en conservent pas de traces ou ne les partagent pas publiquement. Lors d'échanges, des responsables de recherche et développement de différentes entreprises se sont néanmoins montrés « très surpris » par le fort taux de réussite d'InnoCentive d'autant plus que les questions sont probablement posées sur le site d'InnoCentive en raison de l'incapacité des entreprises à les élucider en interne.

Ed Melcarek, ingénieur et chercheur canadien âgé de 60 ans, dit qu'il a reçu 115 000 dollars pour l'élucidation de sept problèmes posés sur InnoCentive depuis 2003. Aux dires d'InnoCentive, il figure parmi les inventeurs les plus couronnés de succès en 2007.

Il faut en moyenne deux semaines ou 80 heures aux inventeurs pour trouver une solution aux questions posées par InnoCentive selon une étude portant sur 166 problèmes résolus par l'intermédiaire de son site Internet entre 2001 et 2004. À en croire Karim Lakhani, cette étude a aussi permis de constater que plus la formation de l'inventeur était éloignée du domaine du défi présenté, plus le problème avait de chances d'être élucidé. « D'après nos analyses, aux dires des inventeurs, le problème qu'ils essayaient de résoudre ne faisait généralement pas partie de leur champ d'expertise », dit-il.

Par exemple, John Davis a résolu un problème de récupération du pétrole déversé accidentellement. Le problème posé par l'Oil Spill Recovery Institute, organisation sans but lucratif, consistait à trouver un moyen de liquifier le mélange boueux pétrole/eau sur des barges de l'océan arctique lors de déversement accidentel de façon à pouvoir le pomper et l'acheminer des barges vers de plus grands réservoirs de stockage à terre. Davis s'est souvenu que les ouvriers du bâtiment utilisent un vibreur pour empêcher le béton de se solidifier sur les chantiers. Il a donc pensé que cette même tech-

nique fonctionnerait pour la boue pétrole/eau. Après une journée de travail et un coup de téléphone à un fabricant pour lui demander s'il pouvait modifier son vibreur à cet effet, il a trouvé la solution. Quelques mois plus tard, il a reçu 20 000 dollars.

Les clients d'InnoCentive sont le plus souvent des entreprises, mais le site invite aussi les organisations sans but lucratif à poser des questions à résoudre, explique son PDG Dwayne Spradlin. « Nous essayons de rendre notre site attractif aux organisations sans but lucratif car elles n'ont pas accès aux mêmes circuits d'innovation que les entreprises commerciales », explique Dwayne Spradlin.

De 2006 à 2008, la Fondation Rockefeller a collaboré avec InnoCentive pour inciter les organisations sans but lucratif à participer. Selon Amanda Sevareid, chercheuse associée à la Fondation Rockefeller, cette dernière devait payer, pour le compte de l'organisation sans but lucratif, la redevance demandée pour présenter une question à élucider ainsi que la moitié de la rémunération octroyée. Dès qu'un problème était résolu, la Fondation acquittait le reste de la rémunération si l'inventeur apportait la preuve de la réussite de la solution mise en œuvre. Six organisations ont pris part à ce programme et la plupart des problèmes posés ont été résolus. Fin 2008, la TB Alliance a proposé deux récompenses de 20 000 dollars pour améliorer la synthèse d'un candidat-médicament antituberculeux.

En 2008, IAVI a présenté un problème à élucider sur le site Internet d'InnoCentive dans le cadre du programme de la Fondation Rockefeller. Le défi proposé consistait à créer une version stable de la protéine Env du VIH. Selon Kalpana Gupta, directeur chargé des nouvelles alliances et initiatives de IAVI impliqué dans la conception du challenge, Env est instable à l'état naturel et se dégrade facilement en pénétrant dans l'organisme. Il est donc difficile de cibler les réponses des anticorps contre cette protéine. Comme la protéine d'enveloppe du VIH est la cible essentielle des anticorps expérimentés par les chercheurs en laboratoire, si elle avait une forme stable, cela pourrait faciliter le développement de vaccins-candidats anti-VIH. ■

Article adapté d'un article d'Andreas von Bubnoff publié dans le numéro de mai-juin 2009 de IAVI Report.

Nous essayons de rendre notre site attractif aux organisations sans but lucratif car elles n'ont pas accès aux mêmes circuits d'innovation que les entreprises commerciales

— Dwayne Spradlin

Rapport d'AVAC sur le puzzle de la prévention du VIH

DANS SON 13^e RAPPORT annuel intitulé « Assembler le puzzle de la prévention du VIH », l'AIDS Vaccine Advocacy Coalition (AVAC) note une « orientation dynamique vers la découverte, l'innovation et la recherche fondamentale » dans le domaine du vaccin anti-VIH, mais avance aussi que la réussite de la prévention du virus dépend probablement de la conjugaison de diverses méthodes et stratégies.

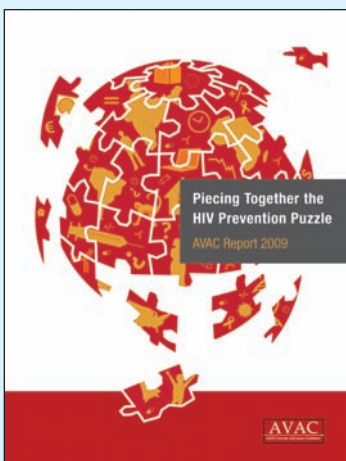
Soulignant qu'il manque encore des pièces essentielles à l'organisation globale de la prévention du VIH à la manière d'un puzzle, le rapport d'AVAC formule huit recommandations. Ces conseils comprennent l'élaboration de meilleurs moyens de communication pour expliquer les prochains essais de vaccins à un vaste public et pour annoncer les résultats de l'essai thaïlandais de phase III d'une primo-immunisation avec rappel en passe d'achèvement. Le rapport se penche aussi sur le rôle de l'Entreprise mondiale pour un vaccin contre le VIH, alliance internationale de chercheurs, bailleurs de fonds et militants qui vise à accélérer le développement d'un vaccin anti-VIH. Sur la base d'entretiens avec diverses parties prenantes, AVAC conclut que « la valeur ajoutée » de l'Entreprise « n'est pas encore convaincante ». AVAC recommande à l'Entreprise d'affirmer plus fortement son leadership, notamment en publiant un nouveau plan scientifique en 2010.

AVAC met également en relief les avancées dans le domaine du SIDA—la multiplication des initiatives destinées à recruter des jeunes

investigateurs dans la recherche sur la prophylaxie du VIH qui sont en notable progrès. À propos des premiers résultats connus depuis presque deux ans du tristement célèbre essai STEP, AVAC fait en outre remarquer que l'échec du vaccin candidat de Merck a contribué à réorienter la recherche dans de nouvelles directions passionnantes.

Organisation créée en 1995, AVAC utilise l'éducation publique et l'analyse politique pour promouvoir le développement d'un vaccin anti-SIDA. Elle joue aussi un rôle central dans la promotion de stratégies alternatives de prévention du VIH et surtout de la prophylaxie préexposition, c'est-à-dire de l'administration d'antirétroviraux aux personnes encore séronégatives pour prévenir l'infection à VIH. Le rapport écrit par les membres d'AVAC exhorte les acteurs de la prévention du VIH à mettre en œuvre des stratégies potentiellement efficaces comme la prophylaxie préexposition et affirme que les dirigeants des pays les plus rudement touchés doivent organiser à cet effet le financement, l'infrastructure et tous les éléments nécessaires à l'usage éventuel de ce mode de prévention à l'avenir.

AVAC dédie son rapport aux militants de la lutte anti-SIDA Martin Delaney, qui a participé à la création de l'association de San Francisco Project Inform, et à Lynde Francis, l'un des premiers séropositifs à avoir révélé son statut sérologique au Zimbabwe et fondateur du Centre for AIDS Services dans ce même pays. Tous les deux sont décédés cette année.



Pour consulter un exemplaire du rapport d'AVAC, veuillez vous rendre sur le site www.avac.org

Création d'un institut de recherche sur la tuberculose et le VIH en Afrique du Sud

L'UNIVERSITÉ DU KWAZULU-NATAL en Afrique du Sud, dotée du plus fort taux mondial de prévalence du SIDA, s'est associée à l'Institut médical Howard Hughes du Maryland pour mettre en place un centre de recherche axé sur les fléaux du VIH et de la tuberculose. La coexistence du VIH et de la tuberculose entraîne de terribles conséquences car, selon l'ONUSIDA, la tuberculose est la première cause de mortalité chez les porteurs du VIH.

L'Institut médical Howard Hughes versera à l'Institut de recherche sur la tuberculose et le VIH du KwaZulu-Natal 60 millions de dollars pendant 10 ans—20 millions de dollars pour sa mise en place et 4 millions de dollars par an pour soutenir ses projets de recherche. L'Université du KwaZulu-Natal apportera 11 millions de dollars pour les coûts d'infrastructure. Le nouvel institut sera hébergé par l'École de médecine Nelson Mandela de Durban. L'Institut de recherche sur la tuberculose et le VIH sera adjoint à l'Institut de recherche Doris Duke qui héberge plusieurs unités de recher-

che anti-SIDA dont le Programme humain de pathogénèse dirigé par Bruce Walker, investigateur de l'Institut médical Howard Hughes et le Centre pour le programme de recherche sur le SIDA d'Afrique du Sud dirigé par Salim Abdool Karim.

L'Institut de recherche sur la tuberculose et le VIH du KwaZulu-Natal privilégiera tout d'abord quatre domaines de recherche : le développement de tests de la tuberculose plus rapides et efficaces ; la caractérisation des souches de tuberculose résistantes aux médicaments ; l'analyse des réponses immunitaires à la tuberculose, notamment chez les porteurs du VIH ; et l'étude des infections tuberculeuses récurrentes chez les porteurs du VIH. Il s'engage également à tester des vaccins-candidats tant antituberculeux qu'anti-VIH et les chercheurs espèrent qu'il deviendra un pôle d'attraction pour les jeunes chercheurs africains désireux de travailler en laboratoire mais handicapés par le manque d'équipements et de fonds.

Comprendre la collecte des données dans les essais de vaccins anti-VIH

Quelles sont les méthodes utilisées pour garantir la fiabilité des données collectées lors des essais de vaccins anti-VIH? *Regina McEneary*

LA RÉUSSITE DES ESSAIS de vaccins anti-VIH dépend de plusieurs facteurs. Les vaccins-candidats testés doivent d'abord subir une évaluation clinique préalable élargie. Cette appréciation initiale s'effectue en laboratoire puis sur des modèles animaux afin que les chercheurs et l'agence de sécurité sanitaire des produits de santé chargée d'autoriser les essais cliniques en tirent des informations essentielles sur la sécurité des vaccins-candidats et sur leur efficacité sur l'animal. Ces indications permettent d'envisager quels seront leurs éventuels effets sur l'homme (voir VAX, octobre 2006, *Question de fond* « Comprendre le développement pré-clinique des vaccins anti-VIH »).

Ces essais doivent également se conformer aux lignes directrices des bonnes pratiques cliniques, normes internationales de qualité pour la conduite des essais cliniques. Les comités nationaux d'éthique et d'examen de l'établissement chargés de l'essai clinique doivent accorder une autorisation avant sa mise en œuvre et fournir également des directives au personnel de l'essai (voir VAX, juin 2005, *Question de fond* « Comprendre le consentement éclairé »).

En outre, des comités indépendants de contrôle des données (dénommés Comités de surveillance de la sécurité des données) surveillent l'essai dès son lancement (voir VAX, juin 2007, *Question de fond* « Comprendre les Comités de surveillance la sécurité des données »). Ces comités évaluent les données relatives à la tolérance et à l'efficacité des produits au cours de l'essai.

La collecte de données fiables est l'objectif principal des essais cliniques. Faute d'utiliser des méthodes cohérentes et sans aucune équivoque, les chercheurs risqueraient de réaliser des expériences incapables d'aboutir à des conclusions fermes sur les effets secondaires et indésirables, voire sur l'efficacité des vaccins-candidats. Les centres d'essai clinique s'efforcent donc de procéder à la collecte de données aussi précises que possible. Comme les essais cliniques sont souvent multicentriques, multinationaux et multirégionaux, l'en-

registrement des données doit être suffisamment méthodique pour permettre leur comparaison.

Saisie des données

Le recueil de données fiables repose sur la formation initiale du personnel à la collecte appropriée et à l'enregistrement tant manuel qu'électronique des informations utiles. Ce sont généralement les médecins, infirmiers et travailleurs sociaux impliqués dans les essais cliniques qui collectent les données auprès des volontaires. Lors du dépistage inhérent à l'essai, le personnel infirmier effectue les examens physiques, les tests du VIH et autres questionnaires de santé sur les antécédents médicaux des participants afin d'établir un dossier sur leur état de santé général avant de les recruter. Tout au long des essais, les médecins, infirmiers et travailleurs sociaux collectent des données supplémentaires auprès des volontaires dont ils mesurent et consignent les signes cliniques—la température, la tension ainsi que le rythme cardiaque et respiratoire.

Dès que les volontaires ont été vaccinés avec la préparation candidate ou avec le placebo, les médecins et infirmiers les examinent pour identifier d'éventuels effets indésirables tels que la fièvre, les éruptions cutanées et les maux de tête. Tous les volontaires subissent aussi un dépistage périodique du VIH et reçoivent des conseils pour réduire le risque de contracter l'infection à VIH. La fréquence de la collecte des données est définie dans le protocole des essais qui décrit l'objectif, le concept, la méthodologie et les considérations statistiques à prendre en compte dans l'étude. Il est indispensable que tous les centres de recherche clinique mobilisés pour l'essai enregistrent leurs données à intervalles réguliers.

Ces observations sont soigneusement consignées dans le dossier-source —dossier médical papier de chaque volontaire maintenu par les médecins, les infirmiers ou travailleurs sociaux.

Outre ce dossier médical, le personnel des centres d'essai clinique enregistre des données

dans des formulaires électroniques qui sont transmis à un centre de coordination pour être analysés par des statisticiens. Il est nécessaire d'harmoniser les formulaires employés de façon à ce que les données soient recueillies de façon semblable pour l'ensemble des volontaires et que les mêmes normes servent à évaluer les éventuels effets indésirables. Par exemple, si les centres d'essai clinique utilisaient des critères différents pour apprécier l'importance d'une rougeur au bras à la suite de la vaccination, il serait sans doute difficile d'évaluer la gravité de cette réaction à la fin de l'essai. Les spécialistes des essais cliniques s'efforcent donc de maîtriser autant que possible la part de subjectivité inhérente aux observations cliniques en créant des instruments normalisés.

Ils mettent aussi en place des vérifications et bilans dans les formulaires qui permettent d'identifier les erreurs de saisie telles qu'une hypertension anormale et avertissent les chercheurs pour qu'ils y regardent de plus près. Les promoteurs des essais disposent de vérificateurs qui comparent les données du dossier-source avec les informations renseignées dans les formulaires pour garantir leur cohérence.

L'emploi de formulaires standardisés revêt une importance particulière lors des grands essais de phase III avec plusieurs milliers de volontaires et, par conséquent, infiniment plus de données à analyser et comparer. Comme ces essais cliniques géants constituent aussi l'étape finale de l'évaluation clinique avant d'envisager la demande de mise sur le marché du produit, il est primordial d'enregistrer précisément et méthodiquement les données relatives aux effets indésirables ou à l'efficacité de la préparation testée car ces renseignements auront une influence sur l'agrément du vaccin-candidat par l'agence responsable qui est nécessaire à son usage public. ■

