



EN SAVOIR PLUS :

L'essai STEP marque-t-il un recul ?

La publication de nouvelles données sur l'essai STEP soulève d'innombrables questions

Les essais cliniques sont toujours complexes, mais, selon Mark Feinberg des laboratoires Merck, le récent essai STEP est un cas tout à fait exceptionnel à cet égard. « Je n'ai jamais vu des données aussi compliquées ressortir d'une étude dans les divers domaines de la recherche auxquels j'ai participé ».

Le public a eu un avant-goût de cette complexité à la séance d'ouverture de la conférence du HIV Vaccine Trials Network (HVTN) qui s'est tenue le 7 novembre à Seattle. À cette occasion, Merck ainsi que de nombreux représentants du HVTN et du National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) ont présenté une pléiade de données supplémentaires sur l'essai STEP. Cet essai de preuve de concept de phase IIb était destiné à évaluer l'innocuité et l'efficacité du vaccin-candidat MRKAd5 de Merck. Ce candidat utilisait le virus commun du rhume (l'adénovirus de type 5 ou Ad5) comme vecteur de transmission des fractions de VIH au système immunitaire dans l'espoir de déclencher une réponse immunitaire contre le VIH. Depuis le 21 septembre, date où les chercheurs ont mis un terme à la vaccination, les investigateurs ont passé des nuits blanches à analyser et interpréter cette étude d'importance cruciale.

Fondés sur les informations collectées auprès de 3 000 volontaires, les résultats montrent qu'en dépit des réponses immunitaires induites, le vaccin-candidat s'est avéré inefficace dans la prévention de l'infection

VIH ou dans la réduction de la charge virale chez les volontaires contaminés en cours d'essai par exposition au virus malgré la vaccination. Les promoteurs de l'essai STEP ont révélé à Seattle qu'ils avaient dénombré 49 nouveaux séropositifs parmi les volontaires vaccinés contre 33 parmi les receveurs du placebo jusqu'au 17 octobre (voir *Question de fond*, dans ce numéro).

Les chercheurs ont en outre fait état de la tendance préoccupante dont atteste le taux supérieur d'infection VIH de certains sous-groupes de volontaires vaccinés par rapport aux receveurs du placebo inactif. Le vaccin-candidat en lui-même est incapable de déclencher une infection VIH. Néanmoins, chez les individus dotés d'une plus forte immunité préexistante au vecteur Ad5 et vaccinés avec la préparation expérimentale, les infections VIH dues à l'exposition au virus ont été plus nombreuses (voir Tableau 1, page suivante). L'immunité au vecteur Ad5 pré-existe en raison de l'exposition naturelle des individus au virus circulant du rhume contre lequel ils produisent des anticorps. Le taux d'anticorps contre le virus Ad5 varie grandement d'une personne à l'autre. Chez les volontaires dotés d'un taux élevé d'anticorps Ad5 (≥ 200), on a relevé 21 infections parmi les vaccinés contre 9 parmi les receveurs du placebo. « Au plan clinique, cette différence est importante, du moins pour un certain sous-groupe », explique Keith Gottesdiener de Merck. « On peut dire que c'est un facteur non négligeable à prendre en considération sans qu'il soit vraiment nécessaire de recourir aux statistiques. »

Cette différence ne s'explique pas encore clairement. Selon Steve Self, biostatisticien du HVTN et du Centre de recherche sur le cancer Fred Hutchinson qui a analysé ces données, « il demeure une grande incertitude sur certaines de ces tendances ». Les chercheurs les prennent malgré tout au sérieux.

« Lorsqu'un danger potentiel se profile, nous devons faire preuve d'une grande vigilance », ajoute Susan Buchbinder de l'Université de Californie à San Francisco, investigatrice principale de l'essai STEP.

Pour la plupart, ce résultat était inattendu. « Nous avons été surpris que les infections soient en fait plus nombreuses chez les vaccinés que chez les receveurs du placebo », reprend Mike Robertson de Merck. « Nous ne nous attendions pas à ça », renchérit Peggy Johnston de la Division du SIDA de NIAID.

Plusieurs facteurs ont pu contribuer à cette tendance, notamment la région d'origine, l'âge et l'éventuelle circoncision des volontaires. « À ce stade de l'analyse, la tendance à un taux d'infection VIH supérieur parmi les volontaires vaccinés persiste, même après la prise en compte de toutes ces différences potentielles », dit Self. Il est néanmoins possible qu'une autre différence entre les groupes de receveurs du vaccin-candidat et du placebo n'ait pas encore été identifiée.

« Il va falloir tester une multitude d'hypothèses diverses pour essayer de comprendre ce qui n'a pas fonctionné, à quoi est dû ce

Dans ce numéro :

Couverture spéciale des essais STEP et Phambili

EN SAVOIR PLUS

- L'essai STEP marque-t-il un recul ?

COUVERTURE DE LA CONFÉRENCE

- En quête des meilleurs vaccins

NOUVELLES DU MONDE

- Levée d'aveugle dans les essais STEP et Phambili
- Nomination du directeur exécutif de l'Entreprise mondiale pour un vaccin contre le VIH
- Nouvelle dotation en faveur de l'innovation en santé mondiale

QUESTION DE FOND

- Comprendre les essais cliniques randomisés et contrôlés

Taux d'anticorps Ad5				
	Faible (<18)	Moyen-faible (18<Ad5≤200)	Moyen-élevé (200<Ad5≤1000)	Élevé (Ad5>1000)
Vaccin	20/382	8/140	14/229	7/163
Placebo	20/394	4/142	7/229	2/157

Tableau 1 : Nombre d'infections VIH en fonction du taux d'anticorps Ad5. Nombre d'individus séropositifs au VIH sur l'ensemble des receveurs du vaccin et du placebo en fonction de la valeur croissante du taux d'anticorps Ad5. Ces données tirées de l'essai STEP ont été présentées à la conférence HVTN par Mike Robertson des laboratoires Merck.

manque d'efficacité et pourquoi les infections tendent à être plus nombreuses chez les personnes vaccinées que chez les receveurs du placebo», confirme Bruce Walker de l'École de médecine de Harvard, responsable de l'équipe de chercheurs chargée d'analyser les données de l'essai STEP. Mais c'est dans les détails qu'il faut chercher «la petite bête» et de multiples questions resteront sans réponse jusqu'à la fin de l'analyse complète de l'essai et peut-être même après. «Nous avons conclu que nous trouverions ultérieurement une réponse, mais ce n'est même pas tout à fait sûr», ajoute Walker.

Remuer ciel et terre

Également dénommé HVTN 502 et Merck V520-023, l'essai STEP a été conjointement promu par les laboratoires Merck et NIAID. C'était un essai de preuve de concept de phase IIb du vaccin MRKAd5 destiné à induire des réponses immunitaires des cellules T CD4⁺ et T CD8⁺ plutôt que des anticorps contre le VIH (voir VAX, mars 2004, *Question de fond* «Comprendre le système immunitaire», 2^e partie). L'induction d'anticorps est le mode de protection offert par la plupart sinon par la totalité des vaccins homologués. Cette étude a mobilisé 3 000 volontaires en bonne santé et à haut risque de contamination par le VIH dans les centres d'essai clinique HVTN d'Amérique du Sud et du Nord, des Caraïbes et d'Australie. Il avait été prévu de faire trois injections du placebo ou du vaccin composé de plusieurs vecteurs Ad5 porteurs de diverses fractions de VIH ou immunogènes. Phambili, une étude identique menée en Afrique du Sud, a aussi été entreprise avec le même vaccin (voir l'article «Levée d'aveugle dans les essais STEP et Phambili» dans *Nouvelles du monde*, ce numéro).

L'essai STEP originellement projeté ne devait inclure que 1 500 volontaires dotés

d'un faible taux d'anticorps Ad5 (moins de 200) car les chercheurs pensaient qu'une immunité préexistante au virus Ad5 serait susceptible de masquer les réponses immunitaires induites par le vaccin-candidat anti-VIH. Cependant, après le début de l'essai, des données tirées d'essais plus précoces ont montré que le taux d'anticorps Ad5 ne compromettait pas autant les réponses immunitaires au VIH qu'on ne l'attendait initialement. En juillet 2005, sept mois après le lancement de l'essai STEP, le protocole a donc été modifié pour intégrer un deuxième groupe de 1 500 volontaires dotés de ce qu'on estime être un taux élevé d'anticorps Ad5 (c'est-à-dire supérieur à 200).

Les vaccinations ont été arrêtées le 21 septembre dans l'essai STEP après le premier examen des informations collectées dans le sous-groupe de volontaires à faible taux d'anticorps Ad5 par le Comité de surveillance de la sécurité des données (voir VAX, juin 2007, *Question de fond* «Comprendre le Comité de surveillance de la sécurité des données» et VAX, septembre 2007, Rapport spécial sur les résultats de l'étude STEP). En se fondant sur la répartition des infections VIH nouvellement contractées à ce moment-là, soit 19 chez les sujets vaccinés contre 11 chez les receveurs du placebo, le Comité a conclu qu'il était inutile de poursuivre la vaccination en raison de l'inefficacité du produit testé.

Selon Robertson qui recommande de prendre toutes ces interprétations «avec des pincettes», les chercheurs des laboratoires Merck et de NIAID ont ensuite décidé de procéder à l'analyse des données collectées jusque là. Lors de l'arrêt des vaccinations, il ne s'est produit qu'une seule infection VIH parmi les 1 150 femmes recrutées dans l'essai. Or cette participante avait reçu le placebo et non le vaccin. Toutes les analyses suivantes, y compris la répartition des infec-

tions en fonction du taux d'anticorps Ad5, n'ont donc porté que sur les données collectées auprès de 1 850 volontaires de sexe masculin.

Pile ou face

Malgré le monceau de données déjà interprété et présenté sur l'essai STEP, il reste beaucoup de travail à accomplir. Comprendre les motifs de l'inefficacité du vaccin est l'une des principales questions à laquelle les chercheurs vont tenter d'apporter une réponse.

Les résultats rassemblés jusqu'ici montrent que les réponses immunitaires induites par le vaccin anti-VIH dans le groupe doté d'un faible taux d'anticorps Ad5 étaient égales ou supérieures à celles observées dans les essais conduits précédemment. Les réponses immunitaires des volontaires de l'essai ont été mesurées à l'aide du test ELISPOT destiné à détecter la présence d'interféron gamma ou d'IFN γ (voir VAX, août 2007, *Question de fond* «Comprendre l'immunogénicité»). Selon Mike Robertson, «l'inefficacité du vaccin-candidat ne s'explique pas par la médiocrité des réponses immunitaires».

Les chercheurs vont à présent examiner de plus près les réponses immunitaires induites par le vaccin-candidat. «Bien que nous ayons la preuve de la production d'IFN γ nous ne savons pas si ces cytokines sont capables de tuer les cellules infectées par le virus. Nous devons donc manifestement étudier plus à fond la fonction des réponses immunitaires», précise Walker. Cette étude permettra aussi d'établir clairement si le test ELISPOT de détection des IFN γ est un instrument utile pour évaluer l'efficacité relative des vaccins-candidats à l'avenir.

De nombreuses autres études sont aussi programmées. Les chercheurs vont analyser les virus dont certains volontaires sont por-

Principes d'évaluation

Le recours à des essais de preuve de concept de phase IIb pour évaluer l'efficacité des vaccins-candidats contre le SIDA est un autre problème soulevé par l'étude STEP (voir VAX, septembre 2005, *Question de fond* « Comprendre les essais de 'preuve de concept' »). L'idée d'organiser des essais de plus petite envergure et moins coûteux que les essais d'efficacité de phase III mobilisant 10 000 volontaires ou plus est à la mode. Ces essais préliminaires d'efficacité permettent aux chercheurs de comprendre rapidement si un vaccin-candidat est susceptible de prévenir le VIH ou de constituer une protection partielle à même de retarder la progression de la maladie chez les volontaires qui contractent l'infection en s'exposant au virus malgré la vaccination. L'étude STEP a été la première à intégrer un essai de phase IIb pour évaluer un vaccin-candidat contre le SIDA alors que la pratique est fréquente dans la recherche des autres vaccins. Elle a réussi à montrer que ce concept permet d'obtenir des résultats plus précocement et de mobiliser moins de volontaires qu'un essai complet de phase III. Selon Steve Self, biostatisticien d'HVTN, « le concept de l'étude STEP est un grand succès ».

De nombreux chercheurs ont enjoint Merck à prendre la décision d'évaluer son vaccin-candidat dans un essai de preuve de concept de phase IIb et de prévoir une analyse précoce des informations par le Comité de surveillance de la sécurité des données. « Cela nous a permis d'apporter une réponse aussi rapide que possible », confie Peggy Johnston de la Division du SIDA de NIAID. « Cette décision, rétrospectivement, s'est avérée excellente ». Andrew McMichael de l'Université d'Oxford partage cette opinion. « Peut-être devrions-nous multiplier les expériences de ce genre au lieu de lancer des essais de phase III de grande envergure avec 10 000 volontaires ».

Certains arguent néanmoins que la mise en œuvre d'essais encore plus restreints ou d'essais d'orientation des concepts pourraient fournir encore plus rapidement des données préliminaires sur l'efficacité des vaccins-candidats. IAVI a pris fait et cause pour ce nouveau concept d'essai clinique qui est un moyen plus rapide et moins oné-

reux d'effectuer des essais sur un nombre très inférieur de volontaires.

La revue scientifique *AIDS* a récemment publié un article sur la conception des essais d'orientation des concepts. Ces essais devraient mobiliser de 500 à 1 000 volontaires dans des régions à fort taux d'incidence VIH alors que l'étude STEP de phase IIb a rassemblé 3 000 participants et que le projet initial de l'essai PAVE 100 en prévoyait 8 500. « IAVI estime qu'il faut privilégier le changement rapide et la plus grande efficacité possible en collectant des données cliniques pour fournir des orientations aux chercheurs », explique Pat Fast de IAVI.

Cependant, les essais d'orientation des concepts apporteront moins d'informations que les données collectées lors de plus vastes essais de phase IIb. Le principe actuel des essais d'orientation des concepts ne devrait pas permettre aux chercheurs d'établir si un vaccin-candidat exerce une protection contre le VIH. Les chercheurs pourraient seulement déceler une différence de charge virale chez les volontaires qui contractent le VIH malgré la vaccination.

« Si nous pensons qu'il y aura peut-être des différences dans l'acquisition de l'infection, ce n'est pas le bon principe à adopter », ajoute Johnston. De nombreux chercheurs pensent pourtant que le meilleur résultat à espérer d'un vaccin-candidat induisant des réponses immunitaires cellulaires et non des anticorps contre le VIH est une réduction du nombre de virus ou charge virale chez les individus vaccinés s'ils deviennent séropositifs. Compte tenu des résultats de l'essai STEP, c'est encore plus vrai maintenant. Certains restent encore prudents. « Nous ne savons pas si l'hypothèse fondamentale est exacte », dit José Esparza de la Fondation Bill & Melinda Gates. « Après les résultats de STEP, il faut prendre nos hypothèses avec une extrême prudence. »

Selon Ian Gust de l'Université de Melbourne et membre du Conseil d'administration de IAVI, les essais de phase IIb et les essais d'orientation des concepts ont chacun leur utilité propre. À ses yeux, les essais d'orientation sont une tentative d'accélérer le plus possible les progrès dans la lutte contre le SIDA.

teurs et observer comment ils se distinguent des immunogènes inclus dans le vaccin-candidat. Ce travail aidera peut-être les chercheurs à déterminer si ce candidat a échoué parce que les immunogènes choisis n'ont pas engendré de protection contre les diverses souches du VIH. Il est également prévu de séquencer les génomes des volontaires afin d'identifier les caractéristiques génétiques susceptibles de renforcer la sensibilité au VIH ou, au contraire, d'apporter une protection aux receveurs du placebo. « Certains examens prendront des mois et d'autres encore plus longtemps », explique Walker.

Les chercheurs sont à présent en plein travail et essaient de cerner le moindre rôle que le vaccin a pu jouer dans le renforcement de la sensibilité à l'infection VIH chez certains sujets. Il existe une grande incertitude sur ce point mais il y a quelques explications biologiques possibles et les chercheurs doivent

maintenant clarifier leur plausibilité. Julie McElrath du Centre de recherche sur le cancer Fred Hutchinson projette de poursuivre l'étude des réponses des cellules T CD4⁺ induites chez les volontaires devenus séropositifs au VIH afin d'y chercher des indices.

Des modalités d'action plus larges

En raison de la complexité des données tirées de l'essai, il faudra sans doute un certain temps pour en comprendre totalement les résultats. Pour l'heure, la plupart des chercheurs conviennent qu'il est encore trop tôt pour fermer la porte aux vaccins-candidats qui induisent des réponses immunitaires cellulaires. « Les résultats de l'étude STEP ont prouvé que ce vaccin était un échec mais ne devraient pas être considérés comme l'indication que tous les vecteurs adénoviraux ou autres vecteurs viraux sont inefficaces », conclut Johnston.

Les chercheurs préconisent toutefois la prudence jusqu'à ce que le lien éventuel entre l'immunité Ad5 et la sensibilité accrue au VIH ne soit dénoué. Selon Johnston, « les autres essais de vecteurs adénoviraux doivent être entrepris avec une grande circonspection ».

PAVE 100 était l'essai de preuve de concept de phase IIb d'un vaccin à base d'Ad5 qui devait suivre et démarrer quelques semaines seulement après l'annonce de Merck et de NIAID sur l'arrêt des vaccinations dans l'essai STEP. Le projet initial de cet essai promu par NIAID et appelé à mobiliser 8 500 volontaires devait tester la tolérance et l'efficacité de l'administration consécutive de deux vaccins différents (primo-vaccination suivie d'un rappel hétérologue). L'un utilise l'ADN et l'autre un vecteur Ad5 pour transmettre chacun des immunogènes du VIH différents, ce qui les

distingue un peu du candidat de Merck. Ces deux candidats ont été développés par le Vaccine Research Center (VRC) auprès de NIAID et il a été prévu d'effectuer l'essai en collaboration avec HVTN, IAVI et l'US Military HIV Research Program (USMHRP). Cette combinaison devait aussi être testée par IAVI dans un essai de phase II dénommé V002 au Rwanda, au Kenya, en Ouganda et en Zambie. Après l'arrêt des vaccinations dans l'essai STEP, le lancement de ces deux essais a été reporté.

« Il y a d'énormes différences entre le vaccin de Merck et celui de VRC », explique Gary Nabel, Directeur de VRC. L'une d'elles, c'est que le vaccin de VRC s'administre en une primo-injection suivie d'un rappel mais avec des candidats distincts.

Dans les études précliniques et cliniques, les chercheurs de VRC ont remarqué que cette combinaison induisait des réponses immunitaires plus variées que le vaccin-candidat à base d'Ad5 administré seul.

Cependant, lors de la communication des dernières données de l'essai STEP à la conférence HVTN, les chercheurs ont commencé à se heurter à de nouvelles questions sur la façon de mener l'essai PAVE 100 ou sur l'opportunité de le mener. Certains groupes, dont l'AIDS Vaccine Advocacy Coalition (AVAC), plaident à présent en faveur du report des autres essais d'efficacité jusqu'à ce qu'on tire des conclusions définitives des résultats de l'étude STEP. De nombreux chercheurs pensent néanmoins qu'il est toujours impératif de tester d'autres candidats. « Je suis certain

qu'il y a moyen de poursuivre la recherche en toute sécurité, mais il faut le faire ensemble », dit Scott Hammer de l'Université de Columbia qui préside l'équipe responsable du protocole PAVE 100.

Hammer et ses collègues se réuniront bientôt pour débattre des éventuels changements dans la conception de l'essai. « Il doit être modifié à la lumière de l'essai STEP », ajoute Hammer. « Nous n'avons pas encore réglé les détails de ce changement. La combinaison vaccinale ne changera pas, mais la conception de l'étude peut-être bien. Certaines éventuelles transformations pourraient concerner les populations recrutées dans l'essai ou le mode de surveillance des informations collectées en cours de l'essai afin d'assurer la sécurité des volontaires. »

COUVERTURE DE LA CONFÉRENCE

En quête des meilleurs vaccins

Les chercheurs se sont récemment réunis pour débattre du développement et de la délivrance de vaccins d'importance vitale

Vous connaissez probablement le proverbe de l'homme qui est désespéré de n'avoir pas de chaussures jusqu'à ce qu'il rencontre un homme sans pieds. La conférence du Cap, tenue du 8 au 13 octobre en Afrique du Sud, rappelle cette allégorie. Elle rassemblait en effet des chercheurs de vaccins de différentes disciplines pour débattre du développement et de la mise au point de vaccins d'importance vitale à travers le monde. Elle était empreinte de compassion et d'un fort sentiment d'engagement commun car les chercheurs ont partagé idées et méthodes pour développer des vaccins contre les trois maladies les plus mortelles du monde, c'est-à-dire la tuberculose, le paludisme et le VIH/SIDA.

Ce Keystone Symposium inaugural sur les Défis posés par le développement mondial des vaccins a passé en revue la plupart des problèmes communs, approches créatives et chevauchements des stratégies envisagées pour combattre ces trois maladies. Cette conférence, qui a eu lieu en même temps que l'assemblée annuelle de l'Initiative en faveur des grands défis en santé mondiale de la Fondation Bill & Melinda Gates, était aussi axée sur les

actions nécessaires pour mener à bien la délivrance des vaccins. Selon Tachi Yamada, de la Fondation Bill & Melinda Gates, « même si la fondation s'est toujours engagée dans la recherche, elle doit également réfléchir à la façon de délivrer ces tout nouveaux produits ».

Reprendre courage

La réunion pour le Keystone Symposium n'a eu lieu que quelques semaines après l'annonce initiale par Merck et NIAID de l'arrêt des vaccinations dans un grand essai de preuve de concept de phase IIb dénommé STEP car le vaccin-candidat anti-SIDA de Merck (MRKAd5) à base d'Ad5 n'était pas efficace. En même temps, le recrutement et les vaccinations dans l'essai Phambili ou HVTN 503 testant le même vaccin en Afrique du Sud a été momentanément suspendu puis arrêté définitivement (voir *Nouvelles du monde*, ce numéro). Ces questions ont fait l'objet des débats les plus passionnés au cours de la conférence mais aussi en dehors.

Lors de la séance plénière, Carolyn Williamson de l'Université du Cap a dit que les chercheurs du vaccin anti-SIDA « devaient vraiment se remettre à plancher ». Néanmoins, ceux qui travaillaient dans d'autres disciplines ont pu ouvrir de nouvelles perspectives. « Je ne voudrais pas me montrer trop pessimiste, mais c'est la quinzième fois que nos vaccins contre le paludisme échouent », a confié Adrian Hill de l'Université d'Oxford qui développe actuellement de potentiels vaccins-candidats antipaludiques.

Dans la recherche d'un vaccin contre le paludisme, les nouvelles étaient bonnes il y a peu. Le plus avancé des innombrables candidats antipaludiques est développé par les laboratoires GlaxoSmithKline en Belgique. Récemment, une étude de tolérance de phase II menée au Mozambique a montré que le vaccin était à 65 % efficace dans la protection des enfants contre le paludisme (*Lancet* 370, 1523, 2007). Des études d'efficacité de phase III du candidat dénommé RTS ou Mosquirix commenceront l'année prochaine et si on constate les mêmes résultats, le premier vaccin antipaludisme susceptible de recevoir une homologation sera peut-être disponible dès 2011 (voir *VAX*, mai 2005, *En savoir plus* « Vaccins contre le paludisme : un nouvel espoir »).

Cependant, ces dernières années, les chercheurs attelés au développement des vaccins antipaludiques ont également manifesté un intérêt accru pour les vecteurs viraux afin de cibler la maladie aux divers stades du cycle de vie du parasite lorsque les réponses immunitaires cellulaires jouent un rôle crucial dans la maîtrise de la progression de la maladie.

Hill et les autres chercheurs ont testé plusieurs vecteurs viraux dans des combinaisons de primo-immunisation avec rappel de vaccins-candidats à vecteur à base de vaccine d'Ankara et de la variole aviaire. Lors des essais cliniques menés au Royaume-Uni et en Gambie avec primo-immunisation et rappel à base de variole aviaire et de vaccine d'Ankara, les vaccins-candidats ont induit de fortes réponses immunitaires chez les

hommes. Pourtant, lorsque la même stratégie a été mise en oeuvre dans un essai clinique de phase IIb à Kifili au Kenya, elle n'a eu aucune efficacité. Selon Hill, l'immunogénicité des vaccins était nettement trop faible dans les régions où la transmission du paludisme est plus fréquente (voir *VAX*, août 2007, *Question de fond* « Comprendre l'immunogénicité »). Il suppose que ce sera sans doute un problème fréquent pour les vaccins antipaludiques dans les régions fortement touchées où les vaccins sont susceptibles d'être les plus utiles.

À la suite de cet échec, les chercheurs ont commencé à chercher une meilleure combinaison pour leur primo-immunisation et rappel. C'est ce qui les a conduits à utiliser des adénovirus comme vecteurs. « Les adénovirus sont à de multiples points de vue des vecteurs de choix », explique Myron Levine de l'Université du Maryland. L'équipe de Hill à l'Université d'Oxford a comparé l'immunogénicité de différents sérotypes d'adénovirus humains avec ceux des singes et a découvert que l'adénovirus simien de sérotype AdCh63 touchant les chimpanzés induisait des réponses immunitaires bien meilleures que l'Ad5 humain.

Hill s'apprête actuellement à entamer un essai de tolérance de phase I afin de tester une combinaison primo-immunisation et rappel à base de vecteurs AdCh63/MVA. « Les vecteurs adénoviraux suscitent un grand intérêt pour les vaccins antipaludiques en ce moment », poursuit-il. Les adénovirus des chimpanzés intéressent aussi vivement les chercheurs du vaccin anti-SIDA mais aucun candidat n'a encore fait l'objet d'un essai clinique.

Avant et après

Il ne fait aucun doute que le développement de nouveaux vaccins contre les maladies mortelles les plus répandues dans le monde exige encore de relever de grands défis scientifiques. « La science est l'élément stratégique de la réussite », dit Regina Rabinovich de la Fondation Gates qui a prononcé le discours inaugural de la conférence Keystone. « On ne serait pas là sans elle. »

La science n'est pourtant pas le seul obstacle. D'autres problématiques se présentent après l'homologation des vaccins efficaces et leur autorisation de mise sur le marché, notamment celles des capacités industrielles, de la fabrication des vaccins, de leur délivrance et son administration. « En découvrant une nouvelle manière de

créer un vaccin, on ne résout que la moitié du problème », ajoute Duncan Steele de l'Organisation mondiale de la santé (OMS). Malgré les derniers succès éclatants comme l'homologation du vaccin contre le papillomavirus ou HPV (voir *VAX*, février 2006, *En savoir plus* « Vaccins contre le cancer du col de l'utérus »), il reste encore de nombreuses solutions à trouver pour améliorer la délivrance des vaccins aux populations les plus pauvres du monde. Si on ne les élabore pas avant l'homologation du vaccin, il y a parfois de longs délais entre la mise sur le marché des vaccins dans les pays riches et pauvres.

Je ne voudrais pas me montrer trop pessimiste, mais c'est la quinzième fois que nos vaccins contre le paludisme échouent

Adrian Hill

Les réponses immunitaires aux vaccins peuvent aussi varier en fonction des populations. En conséquence, même si on réussit à administrer un vaccin, il n'est pas certain qu'il apporte une protection optimale à tout le monde. On a en effet des preuves bien étayées que certains vaccins induisent des réponses des anticorps d'intensité variable dans les différentes régions du globe. C'est la raison pour laquelle on peut tirer des enseignements critiques de la délivrance des vaccins déjà homologués. Les vaccins administrés par voie orale tendent généralement à induire des réponses immunitaires plus fortes dans les pays industrialisés.

Les réponses induites par le vaccin vivant oral contre le choléra est un exemple de ce phénomène parmi tant d'autres. On a observé des réponses immunitaires très amoindries au Brésil, chez les enfants pauvres du Pérou et en Indonésie où il faut administrer une dose supérieure de vaccin pour atteindre un taux d'immunité identique. Pour le rotavirus, plusieurs des tout premiers vaccins-candidats vivants oraux se

sont révélés complètement inefficaces sur les populations des pays en développement (voir *VAX*, juillet 2006, *En savoir plus* « Arrivée de vaccins contre la gastro-entérite virale »).

Selon Levine, certains vaccins sont néanmoins plus efficaces dans les pays en développement. Le vaccin contre l'*Haemophilus influenzae* de type b ou Hib, bactérie susceptible de provoquer une méningite mortelle chez les enfants, illustre ce phénomène. Dix pour cent seulement des nouveau-nés américains possèdent le taux d'anticorps requis pour se protéger contre le Hib après une seule vaccination tandis que 29 % des petits chiliens atteignent ce taux d'anticorps dès la première injection. En se fondant sur cette observation, le gouvernement a financé une étude pour évaluer l'efficacité de doses fractionnées ou partielles du vaccin qui, administré à pleine posologie, était plus coûteux que l'arsenal des vaccins alors inclus dans le programme national d'immunisation.

Cette étude a montré que l'administration d'un tiers, d'une moitié ou d'une dose complète du vaccin anti-Hib ne faisait aucune différence au Chili. Le gouvernement chilien n'a jamais utilisé de doses fractionnées du vaccin anti-Hib parce que son coût a été pris en charge par l'Alliance mondiale en faveur des vaccins et de l'immunisation ou Alliance GAVI. Ce cas suggère cependant qu'il est éventuellement possible d'apporter une protection équivalente à certaines populations avec de plus petites doses de vaccin. Compte tenu de la montée en flèche du prix des nouveaux vaccins, cela pourrait se traduire par de substantielles économies. Selon Levine, il est indispensable d'effectuer des études destinées à apprécier le taux d'anticorps nécessaire à la protection pour les nouveaux vaccins coûteux comme ceux contre le HPV de manière à pouvoir déterminer la dose requise pour engendrer une protection.

S'il y a une certitude, c'est que les vaccins peuvent grandement bénéficier à la santé publique. Depuis la création de GAVI en 2000, l'OMS estime que l'introduction des vaccins dans les pays en développement a empêché la mort de 2,6 millions de personnes. Cette efficacité spectaculaire se paie toutefois au prix fort. Selon les estimations de l'OMS et de l'UNICEF, l'Alliance GAVI nécessitera entre 226 et 778 millions de dollars de 2011 à 2015 pour continuer à financer des programmes de vaccination dans les pays ciblés.

Levée d'aveugle dans les essais STEP et Phambili

Le 23 octobre, la vaccination et le recrutement dans un second essai promu par NIAID et dénommé Phambili, ou HVTN 503, ont été définitivement arrêtés à la suite des recommandations du Comité de surveillance de la sécurité des données. Le Comité de surveillance de Phambili a également conseillé aux investigateurs de l'étude de lever l'aveugle ou l'anonymat de tous les participants (voir *Question de fond*, ce numéro), de leur dire s'ils avaient reçu le vaccin ou le placebo et de les avertir d'une éventuelle réceptivité accrue à l'infection VIH due à l'administration du vaccin (voir *En savoir plus*, ce numéro). Le vaccin-candidat ne peut pas provoquer d'infection VIH et il est encore trop tôt pour déterminer s'il existe réellement un lien entre la réception du vaccin-candidat et un risque accru d'infection VIH chez certains sujets, mais les investigateurs agissent avec prudence.

L'essai Phambili faisait pendant à l'étude STEP qui testait en Afrique du Sud le même vaccin développé par Merck (voir *En savoir plus*, ce numéro). L'essai Phambili visait à établir si le vaccin-candidat composé de fragments VIH de clade B pour induire une réponse immunitaire contre le virus serait efficace dans les régions où la souche C du VIH est la plus commune (voir *VAX*, juillet 2006, *Question de fond* «Comprendre les clades du VIH»). L'essai Phambili a été en grande partie mené sur des volontaires hétérosexuels contrairement à l'essai STEP essentiellement effectué sur des homosexuels et devait principalement recruter des femmes à très haut risque de contamination VIH en Afrique du Sud.

Le Comité de surveillance de Phambili avait déjà suspendu l'essai un mois plus tôt, immédiatement après l'arrêt de la vaccination dans l'essai STEP. À ce moment-là, on n'avait recruté que 801 volontaires sur les 3 000 prévus dont 58 d'entre eux avaient reçu les trois vaccinations. Selon Glenda Gray, de l'Unité de recherche périnatale sur le VIH de l'Université de Witwatersrand et investigatrice principale de cet essai, lorsque la décision de suspendre l'étude a été communiquée aux centres de l'essai Phambili, «c'est une locomotive qu'il a fallu stopper». En effet, les divers centres d'essai d'Afrique du Sud recrutaient alors jusqu'à 50 volontaires par jour.

Le Comité de surveillance a recommandé d'arrêter définitivement la vaccination et le recrutement et de lever l'anonymat des volontaires après analyse précise des données de l'essai STEP. À la suite de cette décision, Gray et ses collègues ont entrepris de lever l'aveugle et de prodiguer des conseils aux 801 volontaires. Selon Gray, à partir de sa mise en route, il n'a fallu que 16 jours pour mener à bien ce processus. Elle le compare à «une opération militaire» car tous les volontaires ont été contactés sur leur téléphone portable ou par SMS. Des annonces ont également été faites à la radio pour avertir les volon-

Nous avons intérêt à lever l'anonymat de tous les volontaires de l'étude, notamment pour clarifier les conseils de réduction des risques que nous serions appelés à formuler et pour instaurer la confiance avec les volontaires de l'étude et avec la collectivité élargie

Susan Buchbinder

naires de se rendre dans les centres d'essai pour obtenir plus d'informations. Selon Gray, l'essai Phambili en était à un stade si précoce qu'on n'aurait pu exploiter aucune information substantielle même si les participants déjà recrutés avaient conservé l'anonymat. Tous les volontaires ont néanmoins été invités à revenir pour des consultations et examens médicaux.

Merck, NIAID et HVTN ont aussi décidé de lever l'anonymat des volontaires de l'essai STEP peu après le débat public sur la question à la conférence annuelle de HVTN

à Seattle le 7 novembre. La levée d'aveugle est en cours dans les centres d'essai d'Amérique du Nord, du Sud, des Caraïbes et d'Australie. Selon Susan Buchbinder de l'Université de Californie à San Francisco et investigatrice principale de l'essai STEP, les investigateurs avaient envisagé de maintenir l'anonymat d'un certain nombre de participants qui avaient volontairement choisi de ne pas savoir s'ils avaient reçu le vaccin ou le placebo. Il était cependant très incertain que ce genre de suivi permit aux investigateurs d'en apprendre davantage sur le vaccin-candidat. Avant l'annonce de la décision officielle, certains volontaires de l'essai STEP avaient déjà demandé à savoir s'ils avaient reçu le vaccin ou le placebo, choix dont disposent les participants à tout moment de l'étude.

«Nous avons intérêt à lever l'anonymat de tous les volontaires de l'étude», dit Buchbinder, «notamment pour clarifier les conseils de réduction des risques que nous serions appelés à formuler et pour instaurer la confiance avec les volontaires de l'étude et avec la collectivité élargie».

Nomination du directeur exécutif de l'Entreprise mondiale pour un vaccin contre le VIH

L'Entreprise mondiale pour un vaccin contre le VIH a annoncé la nomination d'Alan Bernstein, président fondateur des Instituts de recherche en santé du Canada (IRSC), au poste de directeur exécutif le 11 octobre au Keystone Symposium sur les Défis posés par le développement mondial des vaccins qui s'est tenu au Cap en Afrique du Sud. Alan Bernstein installera le siège permanent de l'Entreprise à New York grâce à une dotation de 20 millions de dollars sur quatre ans accordée par la Fondation Bill & Melinda Gates et à une subvention supplémentaire de 7 millions de dollars sur sept ans de NIAID.

L'Entreprise mondiale est une alliance d'organisations indépendantes qui partagent un projet scientifique axé sur l'accélération de la recherche du vaccin anti-SIDA dans six domaines : la découverte du vaccin, la normalisation des laboratoires, le développement et la fabrication des produits, les infrastructures d'essais cliniques, les problèmes réglementaires et la propriété intellectuelle. L'idée de créer l'Entreprise a tout d'abord été proposée en 2003 par un noyau formé des principaux chercheurs du vaccin anti-VIH afin de promouvoir la collaboration dans leur domaine. «Le cœur de métier de l'entre-

prise est la science», dit José Esparza de la Fondation Gates.

Jusqu'à présent, les organisations de l'Entreprise ont levé 750 millions de dollars pour réaliser les objectifs de leur projet scientifique. «Le nouveau directeur exécutif doit s'assurer que ces fonds de soutien à la recherche scientifique financent l'innovation. En nommant Alan à ce poste, nous sommes convaincus d'avoir fait le bon choix», ajoute Esparza. «En qualité de chef d'entreprise, Alan Bernstein mettra toute sa passion et son expertise au service du défi que constitue le développement du vaccin anti-VIH».

À la présidence des IRSC, équivalents canadiens de NIAID, Alan Bernstein gère un budget d'un milliard de dollars et était membre du Comité scientifique de l'Initiative des grands défis en santé mondiale promue par la Fondation Gates. Alan Bernstein, qui n'a pas acquis son expérience scientifique dans la recherche du SIDA, envisage sa position de chercheur extérieur à ce domaine comme une force qui lui permet d'ouvrir de nouvelles perspectives.

Il a souligné la nécessité de coordonner les actions et de faire collaborer les agences de financement, l'industrie pharmaceutique et les organismes de contrôle. Il a reconnu qu'inciter la communauté scientifique à coopérer sur une question d'importance mondiale était une lourde tâche et a comparé les actions en faveur du développement du vaccin anti-VIH à la campagne de lutte contre le réchauffement climatique. «En qualité de groupe, nous avons reçu des millions de dollars et le monde a les yeux fixés sur nous», a conclu Bernstein.

Il a aussi estimé que les résultats de l'essai STEP récemment communiqués étaient «un appel au réveil» dans la recherche. «Ce sera un long périple. Il faut tirer des enseignements de l'essai STEP et des autres essais antérieurs et postérieurs. L'Entreprise va accélérer le développement du vaccin et faire du vaccin une réalité. Ce rêve est réalisable et j'ai hâte de le voir se concrétiser.»

Nouvelle dotation en faveur de l'innovation en santé mondiale

La Fondation Bill & Melinda Gates a annoncé la mise en place d'un nouveau programme de subvention baptisé l'Initiative «Grands défis en santé mondiale» au Keystone Symposium sur les Défis posés par le développement mondial des vaccins qui s'est tenu du 8 au 13 octobre au Cap en Afrique du Sud (voir *En quête des meilleurs*

vaccins, dans ce numéro). Cette initiative va promouvoir des approches innovantes des défis majeurs en santé mondiale en finançant la recherche universitaire ou privée et les découvertes dans de nombreux domaines de la santé publique.

La Fondation Gates s'est engagée à doter ce programme de 100 millions de dollars au cours des cinq prochaines années et accordera des subventions de 100 000 dollars aux candidats sélectionnés afin d'encourager les esprits les plus brillants à explorer de nouvelles approches des défis majeurs posés par la santé. «Il ne s'agit pas de gagner de l'argent et de publier des études, mais de fournir des traitements aux patients», précise Tachi Yamada de la Fondation Gates.

Cette Initiative sera aussi une tentative d'abattre les frontières interdisciplinaires de la recherche. «L'innovation est un terme dont la plupart des gens font un usage impropre», a ajouté Yamada. «Ils croient qu'il ne s'applique qu'à leur travail et pas à celui des autres.»

L'autre principe directeur de l'Initiative est la rapidité. Les applications ne requièrent pas de données sophistiquées et se limitent à deux pages. Elles seront examinées rapidement et les subventions seront versées dans un délai de trois mois. Les domaines que cibleront initialement les subventions seront annoncés au tout début de l'année prochaine et les propositions examinées par des experts scientifiques et techniques seront acceptées du commencement au milieu de l'année 2008. Selon Yamada, les bénéficiaires des subventions devront s'atteler à des questions majeures, prendre de grands risques et partager leurs informations dès qu'elles seront disponibles.

En septembre, IAVI a lancé une initiative dotée de 10 millions de dollars et spécifiquement axée sur la recherche et le développement d'un vaccin anti-SIDA. Ce programme dénommé Fonds en faveur de l'innovation sélectionnera et subventionnera des PME de biotechnologie qui développent des technologies innovantes applicables à la recherche du vaccin anti-SIDA. Le besoin de méthodes novatrices dans la conception du vaccin anti-SIDA est devenu plus évident après l'échec du MRKAd5, principal vaccin-candidat de Merck qui n'a apporté aucune protection contre le VIH ou maîtrise de la charge virale chez les volontaires devenus séropositifs malgré la vaccination au cours d'un grand essai de preuve de concept de phase IIb baptisé étude STEP (voir article *En savoir plus*, ce numéro).

«Il faut regarder la situation en face. Vingt-cinq ans après l'apparition du VIH/SIDA, nous n'avons encore aucun vaccin», a conclu Yamada. «À titre de bailleur de fonds, nous devons accepter l'échec, mais si nous connaissons le succès, nous devons être prêts à investir très massivement dedans.»



Rédacteur-en-chef

Kristen Jill Kresge

Rédacteur scientifique en chef

Dr Andreas von Bubhoff

Directeur de production

Nicole Sender

Rédacteur-en-chef délégué

Dr Simon Noble

Traduction

Lexcelera

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

L'article «Levée d'aveugle dans les essais STEP et Phambili» est une adaptation d'un article d'Andreas Von Bubhoff (*IAVI Report* 11, 5, 2007).



Abonnement :

Si vous souhaitez recevoir VAX par e-mail, envoyez-nous votre demande en spécifiant la langue choisie à l'adresse suivante: iavireport@iavi.org. Si vous souhaitez recevoir plusieurs exemplaires 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.

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

VAX est un bulletin mensuel du *IAVI Report*, la lettre d'information sur la recherche de vaccins anti-VIH publiée par l'Initiative internationale pour un vaccin contre le VIH (International AIDS Vaccine Initiative - IAVI). VAX est actuellement disponible en anglais, en français, en allemand, en espagnol et en portugais en format PDF (www.iavireport.org) ou sous forme de bulletin électronique. Fondée en 1996, IAVI est une organisation non gouvernementale présente dans 24 pays à travers le monde qui a pour mission d'accélérer la recherche d'un vaccin préventif anti-VIH/SIDA. IAVI et son réseau de partenaires mènent des recherches et développent des vaccins-candidats. IAVI œuvre également pour que le vaccin anti-VIH soit une priorité mondiale et pour garantir un accès universel au vaccin. Pour plus d'information, veuillez consulter le site www.iavi.org.

Copyright © 2007

Quels sont les essais cliniques en double aveuglés, randomisés et contrôlés ?

Un essai clinique est une étude menée sur des êtres humains volontaires. Les essais cliniques visent à répondre précisément à des questions spécifiques sur des vaccins ou sur des nouveaux traitements, notamment sur leur tolérance et leur efficacité. Ils comprennent plusieurs étapes qui commencent par des études de phase I essentiellement axées sur l'innocuité du produit et se prolongent par de grands essais cliniques de phase III destinés à établir l'efficacité d'un vaccin ou d'un autre médicament dans la prévention ou le traitement d'une maladie. Ces essais débouchent sur l'homologation du vaccin ou du traitement pour son usage public. On peut recourir à d'autres études intermédiaires comme les essais de preuve de concept de phase IIb pour obtenir des indications préliminaires sur l'efficacité du candidat (voir *VAX*, septembre 2005, *Question de fond* « Comprendre les essais de 'preuve de concept' »). Le stade final de l'évaluation ou phase IV survient après la mise sur le marché du vaccin ou du traitement et son usage par un grand nombre de personnes, mais ces études ne sont pas toujours requises ou menées à terme.

La meilleure façon de déterminer si un vaccin ou un traitement est efficace consiste à le tester dans un essai clinique en double aveugle, randomisé et contrôlé. On considère ce type d'essai comme la règle d'or de la recherche médicale car il permet d'apporter la preuve la plus solide de l'efficacité d'un produit expérimental. Les essais cliniques de vaccins-candidats anti-SIDA sont effectués de manière à établir s'ils protègent efficacement les volontaires de l'infection VIH ou s'ils présentent un degré quelconque d'efficacité partielle à même de ralentir la progression de la maladie chez les sujets qui deviennent séropositifs après leur vaccination (voir *VAX*, mai 2007, *Question de fond* « Comprendre ce qu'est un vaccin anti-SIDA partiellement efficace »).

Contrôle

Un essai clinique contrôlé compare le vaccin-candidat ou le médicament testé au meilleur traitement disponible pour cette maladie ou, dans le cas d'un vaccin préventif, à une substance inactive appelée placebo qui n'a aucun effet biologique. Les vaccins-candidats anti-SIDA sont testés dans des essais avec

contrôle par placebo, c'est-à-dire qu'un groupe de volontaires reçoit effectivement la préparation vaccinale expérimentale tandis que l'autre, appelé « groupe de contrôle », se voit administrer le placebo. Cette stratégie permet aux chercheurs de détecter la moindre différence entre les deux groupes en matière d'efficacité et de tolérance.

Pour évaluer la tolérance, on compare les éventuels effets secondaires chez les receveurs du vaccin-candidat et chez les receveurs de l'injection sans principe actif ou placebo. On détermine l'efficacité d'un vaccin-candidat anti-SIDA contre l'infection VIH en comparant le nombre de volontaires devenus séropositifs par exposition au virus dans chaque groupe. Pour établir si un vaccin est partiellement efficace ou non, les chercheurs comparent la charge virale ou nombre de virus VIH présents dans le sang des individus des deux groupes qui ont contracté l'infection par exposition naturelle au virus en cours d'essai.

Les chercheurs peuvent conclure à l'efficacité ou à l'inefficacité d'un vaccin-candidat d'après la différence existant entre le nombre de personnes nouvellement contaminées par le VIH ou d'après la charge virale chez les receveurs du vaccin et du placebo. S'il n'existe aucune différence, les chercheurs en concluent que le vaccin-candidat est inefficace. C'est la conclusion sur laquelle a récemment débouché l'essai de preuve de concept de phase IIb du vaccin-candidat des laboratoires Merck dénommé « essai STEP » (voir *En savoir plus*, ce numéro).

Randomisation

Le choix des volontaires appelés à recevoir le vaccin-candidat ou le placebo est déterminé de manière entièrement aléatoire par un programme informatique. Le processus de randomisation est cependant plus complexe qu'une simple répartition des volontaires en deux groupes. Pour que les résultats entre les receveurs du vaccin et du placebo soient comparables, la composition des deux groupes doit être similaire. Par exemple, si le groupe des vaccinés ne comprend que des femmes et que le groupe placebo est essentiellement composé d'homosexuels, les résultats entre les deux groupes ne sont pas comparables car il est impossible d'établir clairement si la voie de transmission du virus a une incidence sur l'efficacité du vaccin-candidat.

Le sexe, l'âge, la race et le lieu de vie des participants sont les divers critères à prendre en

considération dans la randomisation des volontaires. Dans les essais de vaccin anti-SIDA, les volontaires sont également sélectionnés aléatoirement en fonction de facteurs comportementaux liés à un risque accru d'infection VIH comme les partenaires sexuels multiples. Si ces paramètres sont répartis de manière équilibrée entre les receveurs du vaccin et du placebo, l'essai est randomisé de façon appropriée.

Il y a néanmoins certains facteurs dont les chercheurs ne peuvent tenir compte au cours du processus de randomisation. On appelle ces derniers « facteurs de confusion » car ils ne sont pas répartis de façon homogène entre les deux groupes et sont donc susceptibles de fausser les résultats. Les analyses statistiques des essais cliniques achevés contribuent parfois à expliquer les effets de ces facteurs de confusion.

Principe du double aveugle

Le principe du double aveugle ou double insu ajoute à la crédibilité des résultats des essais cliniques et requiert que ni les volontaires ni les chercheurs ne connaissent l'identité des receveurs du vaccin et du placebo. Les essais en double aveugle donnent des résultats plus précis car les volontaires ne modifient pas leur comportement selon qu'ils reçoivent ou non le vaccin-candidat. En revanche, certains essais, qui testent par exemple l'efficacité d'une intervention chirurgicale comme la circoncision dans la protection contre le VIH, ne peuvent évidemment pas s'effectuer en double aveugle et sont dits « ouverts ».

On prend de nombreuses précautions pour conserver « l'aveugle » dans les essais. On attribue un code aux volontaires et le personnel du centre d'essai clinique reçoit une seringue sur laquelle le code du participant est déjà étiqueté. Le pharmacien du centre chargé de préparer les seringues de vaccin ou de placebo ne connaît que le code des volontaires et ne rencontre jamais aucun d'eux. Le placebo est aussi formulé en même quantité que le vaccin afin de paraître identique.

Les chercheurs et les volontaires ignorent généralement qui sont les receveurs du vaccin et du placebo jusqu'à ce que les participants aient achevé tous les examens de l'étude et que l'essai soit clos. Les chercheurs décident parfois de dévoiler le traitement administré aux volontaires avant l'achèvement complet de l'expérimentation comme ça a été le cas pour les essais STEP et Phambili (voir « Levée d'aveugle dans les essais STEP et Phambili », ce numéro).