



UNE PUBLICATION D'IAVI REPORT • WWW.IAVIREPORT.ORG

En savoir plus :

Arrivée de vaccins contre la gastro-entérite virale

Prévention potentielle des diarrhées mortelles des enfants en bas âge

Quasiment tous les enfants de la planète sont exposés au rotavirus avant l'âge de 5 ans. Cet agent pathogène commun engendre tout un éventail de symptômes, du léger malaise gastro-intestinal à la diarrhée aiguë ou gastro-entérite susceptible de provoquer une grave déshydratation. Même s'il est généralement possible de traiter facilement les cas les plus graves de la maladie par réabsorption de l'eau et des sels minéraux ou électrolytes, le rotavirus tue néanmoins 600 000 enfants chaque année et la majorité des décès touche les pays en développement où l'accès aux soins reste limité. Ce seul virus est responsable de 5 % de la morbi-mortalité infantile dans le monde.

Pourtant, alors que des organisations comme PATH (Programm for Appropriate Technology in Health), association à but non lucratif de Seattle, rencontrent les décideurs des pays en développement pour discuter du rotavirus, elles découvrent souvent que leurs interlocuteurs n'en ont jamais entendu parler. Ces rencontres constituent une première étape destinée à préparer les pouvoirs publics à l'introduction de 2 nouveaux vaccins capables de prévenir les conséquences tragiques de la gastro-entérite virale.

Malgré les revers du premier vaccin contre le rotavirus brusquement retiré du marché en raison d'effets indésirables, les efforts continus des chercheurs de GlaxoSmithKline et Merck ont porté leurs fruits au début de l'année. Lors des essais d'enregistrement, les préparations des deux laboratoires se sont montrées extrêmement efficaces dans la prévention des

gastro-entérites infantiles aiguës et n'ont posé aucun problème de sécurité.

« Compte tenu des enjeux et de l'ampleur des besoins, il est tout simplement incroyable de disposer de deux nouveaux vaccins », explique Umesh Parashar, médecin épidémiologiste auprès des US Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Son enthousiasme n'est tempéré que par une seule réserve. Aucun des 2 vaccins n'a été testé dans des essais d'efficacité en Afrique et en Asie. Il n'est en conséquence pas certain qu'ils préviendront effectivement les gastro-entérites sévères au sein de ces populations. Les essais de phase III déjà achevés ne concernaient en effet que des enfants des États-Unis, d'Amérique latine et d'Europe. « Une question scientifique majeure reste donc en suspens ».

Certaines preuves suggèrent que les réponses immunitaires induites par l'administration du vaccin par voie orale sont faibles dans ces populations. Les essais menés dans les pays en développement indiquent qu'il est nécessaire d'augmenter les doses de vaccin oral anti-poliomyélitique pour stimuler une immunité équivalente et le vaccin contre le choléra comme les premiers vaccins anti-rotavirus ont des effets moins favorables dans ces pays. Il est par conséquent essentiel que les nouveaux vaccins contre la gastro-entérite soient testés là-bas avant la mise en place de programmes de vaccination à travers le monde.

GlaxoSmithKline vient de lancer deux essais au Malawi et en Afrique du Sud et Merck prévoit d'en faire autant vers la fin de l'année, mais doit encore choisir les sites appropriés en Afrique et en Asie. Ces essais sont conduits en coopération avec PATH. Bien qu'il faille attendre les résultats de ces études jusqu'en 2009, la Global Alliance for Vaccines and Immunizations (GAVI), PATH, l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) et les CDC se sont déjà activement engagés

à accélérer les essais et l'introduction des vaccins anti-rotavirus dans les pays touchés par le plus grand nombre de décès dus à la gastro-entérite aiguë.

Le principal responsable de la gastro-entérite virale

Plusieurs sérotypes de rotavirus sont actuellement en circulation à travers le monde, mais, heureusement pour les développeurs du vaccin, seulement quatre d'entre eux sont responsables de plus de 80 % des gastro-entérites virales. Le rotavirus se transmet par voie orale et, une fois dans l'organisme, il peut déclencher des diarrhées et vomissements qui donnent souvent lieu à une rapide et sévère déshydratation. Dans les pays en développement où l'accès immédiat aux soins est limité, 1 enfant sur 200 atteint du rotavirus en meurt.

Les ravages individuels causés par l'extrême contagiosité du virus ont incité les chercheurs à développer des vaccins capables d'empêcher l'infection. Ils ont cependant bientôt changé d'idée lorsque des études sur l'infection naturelle ont montré que les enfants infectés à plusieurs reprises développaient une certaine immunité. Bien qu'incapable de prévenir la récurrence, cette immunité peut réduire les risques de contracter une gastro-entérite aiguë. Après une seconde infection, un enfant a peu de chances de souffrir d'une

Dans ce numéro :

EN SAVOIR PLUS :

- Arrivée de vaccins contre la gastro-entérite virale

NOUVELLES DU MONDE :

- Engagement du G8 à soutenir les stratégies de prévention anti-VIH
- Promotion des programmes de dépistage du VIH en Afrique
- Nouveau financement de la recherche du vaccin anti-VIH

QUESTION DE FOND :

- Comprendre les clades du VIH : comment la diversité génétique du VIH influe-t-elle sur la conception du vaccin ?

forme grave de la maladie. « Les chercheurs ont donc concentré leurs efforts sur le développement d'un vaccin qui simule cet effet », reprend Umesh Parashar.

Plusieurs vaccins candidats ont été développés à partir de différentes souches animales de rotavirus. L'un d'eux dénommé Rotashield a été développé par le laboratoire Wyeth à partir du virus du singe et a été manipulé pour exprimer des protéines de la souche humaine du rotavirus. Après des essais cliniques d'efficacité réussis, la FDA (agence américaine de sécurité sanitaire) a accordé au Rotashield son autorisation de mise sur le marché. Neuf mois plus tard, les médecins américains ont reçu l'ordre des CDC de suspendre immédiatement l'administration du vaccin en raison de cas inattendus d'intussusception chez les enfants vaccinés. L'intussusception ou invagination engendre une sévère occlusion intestinale lorsque qu'une portion de l'intestin grêle s'engage dans celle qui lui fait suite à la manière d'un doigt de gant. Si elle n'est pas soignée, elle peut être fatale.

D'autres analyses ont démontré que la plupart des cas d'invagination se produisaient dans un délai de 2 semaines après la première vaccination d'où l'incrimination du Rotashield. Selon les CDC, le risque d'invagination chez les enfants vaccinés se situait entre 1 sur 4 500 et 1 sur 9 500. Aux dires d'Umesh Parashar, « ce taux de risque est inacceptable aux États-Unis » où seulement 20 décès annuels sont attribuables au rotavirus. Wyeth a vite retiré le Rotashield du marché et a arrêté sa fabrication.

Ces incidents ont suscité un débat enflammé entre les chercheurs et les bioéthiciens sur les risques et avantages de la vaccination dans les pays en développement où la morbi-mortalité infantile est beaucoup plus élevée. Selon Charles Weijer, bioéthicien de la Dalhousie University (Canada), « appliquer ces normes sanitaires dans des pays où 1 enfant sur 200 meurt de gastro-entérite virale relève de l'impérialisme ».

Charles Weijer a en effet calculé que, même en cas de scénario catastrophe, l'invagination liée au Rotashield ne provoquerait que 2 000 à 3 000 décès annuels, chiffre bien inférieur aux 600 000 décès causés par la gastro-entérite à rotavirus.

Selon Umesh Parashar, « ce vaccin n'avait pas encore été testé en Afrique et en Asie. Faute de connaître son efficacité dans les pays en développement, les décideurs ne pouvaient passer outre les effets indésirables graves du vaccin. Pourtant, si le Rotashield avait été expérimenté simultanément dans les

pays en développement, il aurait pu susciter un plus grand enthousiasme pour le vaccin préventif contre le rotavirus et peut-être même la quête d'une licence indépendante.

Faibles risques et essais à grande échelle

Peu après le retrait du Rotashield, Merck s'apprêtait à tester son principal vaccin candidat au cours d'essais d'efficacité à grande échelle mais a soudain changé radicalement ses projets. Pour exclure toute possibilité d'invagination, le laboratoire américain a en effet décidé de soumettre 60 000 à 100 000 enfants aux essais de phase III. Ce n'était pas une mince affaire, tant au plan du financement que de l'organisation. Il a toutefois choisi d'aller de l'avant et d'entamer un essai contre placebo de son vaccin anti-rotavirus Rotateq sur plus de 69 000 enfants de 11 pays industrialisés. GlaxoSmithKline s'est trouvé dans la même situation avec son vaccin Rotarix et a aussi lancé un essai mobilisant 63 000 enfants en Finlande et dans 11 pays d'Amérique latine.

Ces essais de vaccins promus par l'industrie pharmaceutique sont les plus importants jamais conduits et ont tous les deux établi l'efficacité de ces vaccins. Rotateq a prévenu 74 % des gastro-entérites à rotavirus et 98 % des cas graves. Il a également réduit le nombre de consultations à l'hôpital pour gastro-entérite de 86 %. L'immunisation induite par le Rotarix a empêché 85 % des cas graves et des hospitalisations qui y sont liées. Il s'est montré efficace à 100 % dans la prévention des formes les plus sévères de la maladie. Plus important encore, aucun des 2 vaccins vivants atténués n'a engendré de risque accru d'invagination. « C'était probablement un problème spécifique au Rotashield », conclut Mark Feinberg du laboratoire Merck.

Quelques mois après la publication des résultats, Merck a reçu une autorisation de mise sur le marché pour le Rotateq aux États-Unis et GlaxoSmithKline a reçu une autorisation de la Commission européenne pour le Rotarix qui est également distribué au Mexique, au Brésil, aux Philippines et à Singapour.

Ces vaccins ont été développés sans bon modèle animal et, même à l'issue de vastes études prouvant leur efficacité, les chercheurs doivent encore identifier exactement quelle réponse immunitaire est responsable de la protection. Ces résultats donnent espoir aux chercheurs du vaccin anti-VIH qui travaillent avec des contraintes similaires. Selon Paul Offit du Children's Hospital de Philadelphie

qui est l'un des inventeurs du Rotateq, « en comparaison, les vaccins anti-rotavirus ont été plus faciles à élaborer même s'ils ont nécessité 25 ans de recherche et de développement. »

Déploiement des vaccins

Avant que l'OMS ne recommande la vaccination des enfants en bas âge dans les pays en développement où ces derniers risquent de contracter une gastro-entérite mortelle, les vaccins doivent être testés sur les populations. Malgré l'expérience de Wyeth avec le Rotashield, aucun laboratoire n'a choisi d'effectuer simultanément des essais d'efficacité avec sa seconde génération de vaccins dans les pays industrialisés et dans les pays en développement. Selon Mark Feinberg, Merck a décidé de ne mener ses essais d'efficacité que dans les pays où il a la certitude que les éventuels cas d'invagination pourront être détectés et soignés rapidement. « Maintenant que nous connaissons l'extrême efficacité du vaccin et sa bonne tolérance, nous voulons avancer aussi vite que possible dans les pays pauvres », ajoute Mark Feinberg.

Ce projet va se réaliser avec l'aide de PATH qui a pour objet d'écourter les délais entre l'autorisation initiale et la mise à disposition des vaccins dans les pays en développement. La première étape consiste à dialoguer avec les décideurs des 72 pays les plus pauvres et à leur donner une formation sur la maladie et les vaccins. « Si nous contactons dès à présent les responsables de ces pays pour aborder les problèmes du rotavirus, ils nous demandent de quoi il s'agit », explique John Wecker de PATH. Ils savent que la diarrhée aiguë sévit dans leur pays, mais ignorent que le rotavirus en est la cause. « Nous voulons établir des preuves solides pour les pouvoirs publics des pays en développement et nous avons encore un long chemin à parcourir », conclut-il.

À l'avenir, PATH devra aussi expliquer les différentes caractéristiques du Rotateq et du Rotarix, soit principalement la couverture des divers sérotypes et les dosages, afin que les représentants des pays en développement puissent choisir le vaccin à inclure dans leurs programmes d'immunisation.

En fin de compte, néanmoins, leur décision sera essentiellement dictée par le prix. PATH dialogue actuellement avec les laboratoires sur la tarification des vaccins. Aux États-Unis, le Rotateq de Merck coûte 180 dollars les 3 doses ce qui en fait l'un des vaccins pédiatriques les plus onéreux du marché. John Wecker espère que les subventions de GAVI contribueront à réduire la charge financière supportée par les pays en développement.

NOUVELLES DU MONDE

Engagement du G8 à soutenir les stratégies de prévention anti-VIH

Dans leur rapport final, les chefs d'État et de gouvernement du G8 réunis à Saint-Pétersbourg du 15 au 17 juillet se sont engagés à apporter un soutien continu à la prévention du VIH, aux traitements et aux soins et ont particulièrement mis l'accent sur la priorité du développement des vaccins anti-VIH et des microbicides dans la lutte contre la pandémie. Ils ont également souligné la nécessité de prévenir les autres maladies qui accroissent le risque de contracter le VIH.

L'extension des partenariats avec les pays en développement pour renforcer les capacités de recherche et de développement et y assurer la disponibilité de personnel médical qualifié faisait partie des autres stratégies promues dans le document sur les maladies infectieuses, l'un des 3 domaines d'intervention envisagés lors de la réunion. Les chefs d'État et de gouvernement ont aussi donné leur aval à la proposition de la Russie de mettre en place un centre régional en Europe de l'Est et en Asie centrale pour promouvoir le développement du vaccin anti-VIH.

La Russie a aussi annoncé qu'elle rembourserait les 270 millions de dollars reçus du Fonds global de lutte contre le sida, la tuberculose et le paludisme pour fournir des traitements et soins supplémentaires aux populations séropositives des pays en développement. Le Fonds a actuellement besoin d'un milliard de dollars pour tenir ses engagements présents.

Promotion des programmes de dépistage du VIH en Afrique

Le Malawi a récemment lancé une campagne nationale d'incitation au conseil psychosocial et au dépistage volontaire du VIH (voir Vax de novembre 2005, Question de fond « Comprendre le dépistage du VIH »). Le but de cette campagne de dépistage d'une semaine annoncée par le Ministre de la santé est de faciliter l'accès aux services de prévention du VIH, aux traitements et aux soins. Elle a été mise en place après que des enquêtes ont montré que seulement 15 % des 12 millions d'habitants avaient effectué un dépistage et assisté à une consultation de conseil psychosociale.

La campagne devrait toucher plus de 50 000 personnes. Jusqu'à présent, 47 000

individus séropositifs du Malawi ont accès aux antirétroviraux par l'intermédiaire du Fonds global mais, selon les estimations, 178 000 autres personnes en ont encore besoin.

La nouvelle campagne du Malawi fait suite à la mise en œuvre d'un programme global de dépistage et de conseil psychosocial au Lesotho qui repose sur le porte-à-porte et l'offre à tous les citoyens du dépistage à domicile (voir Vax de juin 2006, Question de fond « Comprendre le conseil psychosocial et le dépistage à domicile »). L'ancien Président des États-Unis Bill Clinton a récemment appelé les chefs d'État africains à encourager activement le dépistage afin de dénombrer les personnes qui nécessitent un traitement antirétroviral.

Nouveau financement de la recherche du vaccin anti-VIH

La fondation Bill & Melinda Gates a accordé 287 millions de dollars de subventions utilisables au cours des cinq prochaines années à 16 équipes de recherche différentes composées de 165 investigateurs de 19 pays, afin de mettre en place des méthodes novatrices destinées à surmonter les obstacles scientifiques rencontrés dans la recherche du vaccin anti-VIH et à accélérer le développement de nouveaux candidats. Ces subventions représentent jusqu'à présent la plus importante contribution à la recherche sur le sida et rassemblent la plupart des grands chercheurs qui travaillent au développement d'un vaccin efficace.

Cinq de ces subventions iront aux laboratoires axés sur la recherche de vaccins qui induisent la production d'anticorps globalement neutralisants. D'un montant de 25,30 millions de dollars, la plus importante de ces subventions a été accordée au professeur Robin Weiss de l'University College London (Royaume-Uni). Parmi les chercheurs subventionnés figure le professeur Barton Haynes de la Duke University (États-Unis) qui dirige une équipe récemment dotée d'une subvention de 300 millions de dollars des US National Institute of Allergy and Infectious Diseases pour créer le Center for HIV/AIDS Vaccine Immunology (CHAVI).

Six autres subventions ont été accordées à des laboratoires ou groupes qui élaborent des vaccins candidats destinés à induire des réponses immunitaires cellulaires au virus. Dans cette catégorie, IAVI a reçu une subvention de 23,70 millions de dollars. David Ho du Aaron Diamond AIDS Research Center de New York et Juliana McElrath du

Fred Hutchinson Cancer Research Center de Seattle ont également reçu une subvention.

L'objectif principal de ces subventions était de faciliter la coopération et la coordination des informations entre les équipes de chercheurs du vaccin. L'acceptation de ces fonds oblige par conséquent tous les chercheurs subventionnés à travailler par l'intermédiaire d'un réseau de laboratoires normalisés pour tester leurs vaccins candidats. Les cinq subventions restantes ont été attribuées aux chercheurs qui mettront en place des centres pour l'évaluation des vaccins candidats et s'engageront à mesurer les réponses immunitaires engendrées par les vaccins candidats développés dans le cadre des programmes de découverte du vaccin ainsi qu'à gérer la collecte des données.



Rédacteur en chef
Dr. Simon Noble

Rédacteur scientifique
Kristen Jill Kresge

Directeur de production
Nicole Sender

Traduction
Eurotexte

La question de fond est de Renata Rutman.
Tous les autres articles sont de Kristen Jill Kresge
VAX est un projet dirigé par Kristen Jill Kresge.



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 en faveur du vaccin anti-VIH (International AIDS Vaccine Initiative - IAVI). VAX est actuellement disponible en anglais, en français, en allemand, en espagnol et en portugais en format PDF (www.iavireport.org) ou sous forme de bulletin électronique.

Fondée en 1996, IAVI est une organisation non gouvernementale présente dans 23 pays du 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.

Comment la diversité génétique du VIH influe-t-elle sur la conception du vaccin ?

La formidable diversité génétique du VIH est un souci majeur pour la mise au point d'un vaccin anti-VIH. La plupart des infections VIH sont causées à travers le monde par un seul groupe de virus qui se divise en 9 différents sous-types ou clades désignés par les lettres de A à K. La complexité de la recherche est également accrue par les virus recombinants, hybrides nés de la combinaison des segments du génome de virus de différents clades. Cette recombinaison se produit dans les nombreuses régions du monde où plusieurs clades sont en circulation.

L'apparition des clades

La diversité du VIH et le développement de clades sont dus à la capacité du VIH à produire quotidiennement des milliards de particules virales. La transcriptase inverse, enzyme impliquée dans la répllication du virus, est imprécise et intègre parfois des informations erronées dans le génome viral qui donnent lieu à des mutations génétiques. Plus le VIH se réplique, plus il est susceptible de commettre des erreurs et accroît ainsi le potentiel de variation génétique.

Tous les gènes du VIH connaissent un degré de mutation différent. La séquence génétique de l'enveloppe du gène (*env*), par exemple, qui code la protéine de surface du VIH liant le virus aux cellules humaines, peut varier de 35 % dans les virus de différents clades. D'autres gènes comme *gag* qui code le cœur du virion restent plus facilement inchangés et leur variation est inférieure à 10 % d'un clade à l'autre. La composition génétique des divers clades varie environ de 30 %.

La prévalence des clades du VIH varie aussi à travers le monde. Par exemple, le clade B se retrouve principalement en Amérique du Nord et en Europe tandis que l'épidémie indienne et sud-africaine est due au clade C. Les chercheurs s'efforcent par conséquent de développer un vaccin candidat anti-VIH qui offre la plus large protection possible.

Il demeure toutefois de multiples questions sans réponses sur l'importance de la

diversité virale dans la conception du vaccin anti-VIH. Les chercheurs ne savent pas encore si les réponses immunitaires induites par le vaccin préventif seront en mesure de lutter contre un clade particulier ou contre plusieurs clades du VIH. La plupart des essais cliniques de vaccins anti-VIH ont été effectués au sein de populations où l'antigène du vaccin provient du même clade en circulation dans la région, concept dénommé « correspondance génétique ». La clé de l'efficacité du vaccin est d'induire le genre de réponse immunitaire susceptible de lutter contre le virus en circulation dans la région, mais il est impossible de le prévoir par le seul clade. La classification des clades se réfère à différentes séquences de protéines qui distinguent le virus circulant mais pas la façon dont le système immunitaire humain reconnaît ou réagit au VIH. C'est pourquoi l'importance de cette correspondance génétique fait toujours question. Les chercheurs essaient encore de déterminer le type et l'ampleur de la réponse immunitaire requise pour engendrer une protection. Les essais cliniques destinés à établir l'immunogénicité des vaccins candidats dans les populations concernées demeurent cruciaux.

Conséquences sur la conception du vaccin

Lors des premiers essais de vaccins anti-VIH, le développement était principalement axé sur des isolats de VIH de clade B présents en Amérique du Nord, dans certaines régions d'Amérique du Sud, en Europe de l'Ouest et en Australie et responsables à cette époque d'environ 12 % des infections mondiales. Plus tard, des vaccins candidats porteurs d'antigènes de clade A et D, tous les deux communs dans certains pays d'Afrique, ont fait l'objet d'essais cliniques. Plusieurs autres vaccins expérimentaux à base de clade C ont été testés. Ce sous-type en circulation en Afrique du Sud, en Inde et en Chine est responsable de 50 % des infections VIH dans le monde.

À mesure de la multiplication des vaccins candidats soumis à des essais cliniques, différentes approches du développement ont vu le jour pour essayer de maîtriser la diversité du VIH. L'une des stratégies destinées à induire une réponse immunitaire

des cellules implique l'emploi des régions les mieux conservées du VIH, c'est-à-dire de fragments de protéines globalement reconnaissables de différents segments du VIH pour développer un vaccin candidat anti-VIH.

La deuxième stratégie vise à produire des anticorps globalement neutralisants contre plusieurs clades et fait donc appel à une combinaison vaccinale à base de gènes *env* de plusieurs clades. Pas encore appliquée aux essais de vaccin, la troisième approche consiste à comparer les séquences des génomes VIH de différents clades pour créer un séquençage par ordinateur correspondant au plus grand nombre de souches dans l'espoir qu'une quelconque réponse immunitaire induite par le vaccin confère une protection contre différents clades du VIH.

Informations sur le terrain

Merck et le HIV Vaccine Trials Network (HVTN) préparent aujourd'hui le site sud-africain où s'effectuera l'essai de preuve de concept de phase IIB du vaccin Merck de clade B à base d'adénovirus de sérotype 5 (Ad5) dénommé MRKAd5. Ce vaccin candidat est actuellement testé dans un essai de phase IIB en Amérique du Nord, en Amérique du Sud, aux Caraïbes et en Australie. Avec l'essai d'Afrique du Sud, ce sera la première fois qu'un candidat sera testé dans une population au sein de laquelle le virus circulant de clade C ne correspondra pas à celui du vaccin.

En 2003, le Programme africain pour le vaccin contre le sida (PAVS) s'est fermement prononcé en faveur de la planification d'essais qui donnent des réponses claires sur la protection contre différents clades tant qu'il y a une preuve des réponses immunitaires induites par le vaccin contre le virus circulant le plus commun et sans tenir compte de la classification des clades. Les données précliniques recueillies sur le MRKAd5 montrent une réactivité entre l'antigène du vaccin et le virus prédominant en Afrique du Sud. L'essai de Merck offre par conséquent l'opportunité d'établir une « preuve de concept » susceptible d'apporter des réponses préliminaires sur l'efficacité du vaccin tout en jetant la lumière sur des questions cruciales pour la conception du vaccin.