



En savoir plus

Doter la recherche de la puissance de l'industrie pharmaceutique

La recherche du vaccin anti-VIH adopte un modèle inspiré de l'industrie pharmaceutique

Comme n'importe quel grand défi scientifique, la recherche du vaccin anti-VIH requiert des capitaux, des chercheurs et une collaboration. Ces deux premiers impératifs sont étroitement liés et l'allocation de nouveaux fonds à ce champ de la recherche suscite actuellement un regain d'intérêt. Cependant, à mesure de l'élargissement de la recherche médicale, les acteurs mondiaux de la santé mettent l'accent sur la nécessité d'instaurer une coopération entre les chercheurs, élément également essentiel à la découverte d'un vaccin anti-VIH.

La mise en exergue d'une collaboration plus efficace et fructueuse des chercheurs a donné naissance à de nouvelles actions communes dont la plupart sont conduites par des pôles de recherche ou instituts virtuels, collectifs de chercheurs indépendants désireux de partager leurs idées et leurs moyens. Ces associations ont inspiré l'adoption d'un modèle de recherche fondé sur la coordination des efforts, le rapide partage des résultats positifs et négatifs, la prise de décision structurée, la responsabilité et la réalisation d'objectifs à long terme. Ce modèle ressemble beaucoup au mode de recherche des grands laboratoires biopharmaceutiques, mais son adaptation à la recherche du vaccin anti-VIH en pleine évolution fait actuellement l'objet d'un débat.

Collaboration et pluridisciplinarité

L'idée de partager données et résultats semble en contradiction avec le mode d'action des laboratoires biopharmaceutiques. En règle générale, l'industrie pharmaceutique se montre très protectrice à l'égard de la recherche et surveille jalousement sa propriété intellectuelle. Néanmoins, au sein de chaque laboratoire, la collaboration est de rigueur depuis longtemps et différentes équipes d'experts participent à l'élaboration de chaque médicament ou vaccin jusqu'à sa mise au point. Si les chimistes conçoivent une nouvelle molécule, elle sera étudiée par des biologistes, des spécialistes de l'évaluation de l'innocuité, des coordonnateurs d'essais cliniques ainsi que des commissions de contrôle avant de finir dans le giron des professionnels du marketing.

Au contraire, la recherche scientifique universitaire repose traditionnellement sur un travail plutôt solitaire et extrêmement dépendant de l'expertise spécifique et des intérêts de l'investigateur principal. Les chercheurs des universités et instituts ont tendance à travailler par petits groupes et se communiquent leurs résultats à l'occasion de congrès et d'articles publiés dans des revues scientifiques. Ce modèle universitaire incline les chercheurs à se concentrer sur un aspect spécifique d'un projet plutôt que de l'envisager du début à la fin.

Si ce modèle axé sur l'investigateur a permis des découvertes fondamentales dans toutes les disciplines scientifiques, une mission aussi considérable que le développement d'un vaccin anti-VIH requiert toutefois une coordination majeure. « Il est nécessaire de mettre en place des programmes de développement ciblés semblables à ceux des laboratoires pharmaceutiques pour que les chercheurs prennent des décisions éclairées sur ce qui est opérant ou ne l'est pas », explique John Shiver, directeur de la

recherche vaccinale auprès des laboratoires américains Merck.

Au cours des dernières années, l'idée de créer un cadre de recherche semblable à celui de l'industrie pharmaceutique pour le vaccin anti-VIH a gagné des suffrages. En 2002, IAVI s'est associée à plusieurs pôles de recherche universitaires et publics pour mettre en place l'un des premiers programmes de recherche de ce genre baptisé « Consortium en faveur des anticorps neutralisants ». Cet effort de coopération accompli par des investigateurs de tous les États-Unis permet l'utilisation de méthodes normalisées. Plus important encore, les chercheurs partagent librement leurs idées et leurs découvertes et projettent de réaliser certaines expériences de concert.

En juin 2003, un collectif de 24 chercheurs a proposé la création d'une entreprise mondiale en faveur du vaccin anti-VIH, « alliance d'entités indépendantes » qui regroupe les principaux acteurs de la recherche sur le sida et appelle à la coordination des actions pour faciliter la découverte du vaccin. Cette entreprise a contribué à engendrer un consensus parmi les chercheurs et a publié, au début de l'année dernière, un plan scientifique stratégique qui souligne les principales questions restées en suspens dans la recherche du vaccin anti-VIH.

Dans ce numéro

En savoir plus

- **Doter la recherche de la puissance de l'industrie pharmaceutique**

Informations du monde

- **Rencontre sur la conception des essais cliniques parrainée par l'OMS et l'ONU-SIDA**
- **Le Kenya entame le recrutement pour son essai de vaccin de phase I**
- **Un essai montre que l'inhibition du HSV-2 réduit la probabilité de transmission du VIH**

Question de fond

- **Comprendre le rôle des centres d'essai de vaccin dans la création d'infrastructures de soins**

L'année dernière, les US National Institutes of Health (NIH) ont alloué des fonds à la création d'un centre d'immunologie en faveur du vaccin anti-VIH (CHAVI), association de cellules de recherche principalement universitaires. En outre, la fondation Bill & Melinda Gates accordera une subvention de 360 millions de dollars au cours des 5 ans à venir à la mise en place d'un réseau de collaboration entre les diverses institutions. Selon José Esparza, responsable de la coordination de cette action, son objectif second est d'inciter les chercheurs à la pluridisciplinarité. « Nous voudrions conjuguer les expertises complémentaires qui, autrement, ne se rencontrent pas. »

La capacité de conjugaison des expertises est l'un des atouts majeurs de l'industrie pharmaceutique qui bénéficie aussi d'un processus décisionnel éclairé, d'une gestion et d'une supervision des projets. Au lieu de se fier aux décisions consensuelles de comités, les laboratoires délèguent l'autorité à une équipe de gestion de projet qui prend en charge les vaccins candidats des balbutiements de la recherche au développement. « Le chef de projet apporte une valeur ajoutée au laboratoire de recherche », confirme David Ho, directeur scientifique de l'Aaron Diamond AIDS Research Center. « Nous en sommes venus à apprécier l'importance du pilotage de l'orientation des projets. »

Au premier stade de la recherche, le chef de projet peut en effet aider l'investigateur à comprendre les facteurs hors de son domaine d'expertise et notamment si le projet est susceptible de franchir les obstacles de la réglementation. Cette méthode favorise la communication avec les chercheurs et l'atteinte des objectifs visés. « Le chef de projet impose la discipline nécessaire au passage du vaccin par toutes ses phases de développement », ajoute Gary Nabel, directeur du Vaccine Research Center (VRC) auprès des NIH.

Évolution propice

L'abandon complet des études universitaires dirigées par un seul investigateur n'est pas la solution adéquate, bien que ce système présente des défauts nuisibles au développement du vaccin anti-VIH. Il est possible que certaines questions soient carrément trop difficiles à résoudre ou requièrent des moyens trop coûteux pour que les petites équipes de recherche s'y attaquent seules. Par exemple, l'étude de l'immunité muqueuse a un coût prohibitif en raison de la difficulté à collecter les prélèvements (cf. *Vax* décembre 2005, *Question de fond* « Comprendre l'immunité muqueuse »). L'absence

de supervision inhérente au cadre universitaire peut laisser des questions en suspens tout simplement parce que personne ne possède cette connaissance.

Le nouveau mode de collaboration inspiré de l'industrie pharmaceutique vise à éviter les pièges de cette sorte. CHAVI adopte certains éléments du modèle des laboratoires privés, mais conserve sa méthode fondée sur les comités en usage dans les universités. Son plan stratégique comprend à la fois une phase de découverte et de développement, chacune conduite par un responsable d'étude. Les équipes sont organisées en fonction des grandes questions scientifiques sans réponse formulées par l'entreprise. « C'est une expérience de gran-

Nous ne devrions pas oublier que la méthode de recherche choisie importe peu et qu'il y a encore fort à faire dans la recherche fondamentale.

Mitchell Warren

de envergure axée sur une approche pluridisciplinaire qui fait appel au modèle économique de l'entreprise privée pour concentrer la puissance de feu sur la résolution d'un problème très ardu », confie Barton Haynes, directeur de CHAVI.

Cette méthodologie permettra de concentrer les actions sur les projets réussis et de hiérarchiser les vaccins candidats avant de mener des essais cliniques à grande échelle. Pour les candidats prêts à subir des essais approfondis, c'est la phase IIB dite de « preuve de concept », prolongement de la phase II visant à évaluer l'immunogénicité de la préparation (cf. *Question de fond* « Comprendre les essais de preuve de concept », *Vax* septembre 2005), qui mobilise de plus en plus l'attention des chercheurs. Merck mène d'ailleurs actuellement un essai de phase IIB sur son principal vaccin candidat. Ces essais visent à apporter des réponses plus rapides sur l'efficacité potentielle des vaccins.

IAVI soutient énergiquement que les chercheurs doivent s'imposer des directives de projet et des délais en soumettant leur vaccin candidat à plusieurs essais simultanés de

façon à mener à bien son évaluation aussi vite que possible.

« Les vaccins incapables de passer la barre sont ainsi rapidement abandonnés sans gaspillage de ressources de manière à utiliser les financements à meilleur escient », précise Seth Berkley, PDG de IAVI.

Un financement assuré

Certains inconvénients de la recherche universitaire traditionnelle proviennent de la nécessité pour les chercheurs d'être constamment en concurrence les uns avec les autres pour l'obtention de subventions tandis que leurs homologues de l'industrie pharmaceutique disposent d'un financement assuré aussi longtemps que leur projet progresse vers la réalisation de son objectif final. Pour faire concorder la méthode de recherche des laboratoires et des universités, on a néanmoins la possibilité de subventionner les chercheurs de qualité susceptibles d'arguer d'antécédents réussis pendant une longue période et de changer les conditions d'octroi des subventions pour les principaux investisseurs du monde universitaire.

« Garantir une source sûre de financement aurait sans doute l'autre effet souhaitable d'aiguiller les chercheurs expérimentés vers la recherche du vaccin anti-VIH. Les spécialistes en immunologie fondamentale sont particulièrement nécessaires », explique Bruce Walker, directeur du centre de recherche sur le sida auprès de la Faculté de médecine d'Harvard. À l'en croire, rares sont les immunologistes disposés à expliquer comment transposer les connaissances sur le système immunitaire dans la recherche sur le VIH. « Il est très difficile d'attirer des chercheurs couronnés de succès dans d'autres disciplines pour réorienter la recherche sur le sida. »

Pourtant, la seule adoption d'un nouveau modèle de recherche ne conduira pas à la découverte du vaccin anti-VIH. « Nous ne devrions pas oublier que la méthode de recherche choisie importe peu et qu'il y a encore fort à faire dans la recherche fondamentale », précise Mitchell Warren, directeur exécutif de l'AIDS Vaccine Advocacy Coalition. « Il ne faudrait pas que les chercheurs se figent dans un débat sur l'adéquation des modèles de recherche ».

Cependant, les grands acteurs mondiaux et bailleurs de fonds de la lutte contre le sida conviennent que l'harmonisation des pratiques contribuera à l'efficacité de la recherche du vaccin anti-VIH et accélérera le plus possible sa découverte.

Global News

Rencontre sur la conception des essais cliniques parrainée par l'OMS et l'ONU-SIDA

L'OMS et l'ONU-SIDA ont récemment patronné une consultation technique avec des experts du vaccin anti-VIH pour débattre de la conception des essais de phase IIb de « preuve de concept » pour évaluer les candidats et de leur incidence sur l'agrément et l'autorisation (cf. *Question de fond « Comprendre les essais de preuve de concept »*, *Vax* septembre 2005).

Cette rencontre hébergée par IAVI s'est déroulée du 31 janvier au 2 février à New York et a rassemblé tout un panel d'organisations pour étudier conjointement la conception des essais de preuve de concept et la façon dont les agences responsables des autorisations les envisagent dans les pays en développement. Au nombre des participants figuraient le partenariat de l'AIDS Institute d'Harvard et du Botswana, le Medical Research Council d'Afrique du Sud, le centre épidémiologique chinois, le Projet San Francisco au Rwanda, le réseau HIV Vaccine Trials Network (HVTN), les US National Institutes of Health (NIH), les centres épidémiologiques américains, l'US Food and Drug Administration, IAVI et l'université Johns Hopkins ainsi que des représentants de l'Inde, de la Thaïlande et de la Zambie. Leurs recommandations feront l'objet d'un exposé de principe au comité consultatif sur le vaccin de l'OMS et de l'ONU-SIDA et servira à aider ces deux organisations à élaborer un arsenal de directives sur les essais de preuve de concept pour les vaccins anti-VIH.

Le Kenya entame le recrutement pour son essai de vaccin de phase I

L'initiative en faveur du vaccin anti-VIH au Kenya (KAVI) de l'université de Nairobi a entrepris en janvier le recrutement de volontaires pour son essai de phase I. L'essai IAVI V001 est patronné par IAVI en collaboration avec le Vaccine Research Center (VRC) auprès du National Institute of Allergies and Infectious Diseases (NIAID). Il a d'abord démarré au Rwanda où il devait recruter 64 volontaires. Cependant, après un premier succès dans le recrutement des volontaires, on va en augmenter le nombre initialement prévu dans les deux pays en attendant l'autorisation des comités consultatifs institutionnels de Kigali et Nairobi.

Sabina Wakasiaka, infirmière et conseillère de KAVI, attribue ce bon taux de recrutement aux programmes de sensibilisation menés ces dernières années qui ont contri-

bué à mieux faire connaître le vaccin auprès de nombreuses organisations communautaires. Le personnel de KAVI prend des initiatives pour recruter plus de femmes dans cet essai et organise des séminaires à l'intention exclusive des femmes à domicile ou dans ses locaux.

Comme de multiples essais en cours, celui-ci testera la tolérance et l'immunogénicité d'une primo-vaccination avec une préparation à base de plasmides d'ADN suivie par un rappel à l'aide d'un vaccin à vecteur adénoviral de type 5 (Ad5). Ce vaccin en deux volets est développé par VRC (cf. *Informations du monde « Lancement du premier essai de vaccin au Rwanda »*, *Vax* novembre 2005).

Un essai montre que l'inhibition du HSV-2 réduit la probabilité de transmission du VIH

Douze essais en cours cherchent à établir si les médicaments destinés à inhiber le virus herpès simplex de sérotype 2 (HSV-2) sont en mesure de réduire le risque de transmission du VIH et d'infection (cf. *En savoir plus « Existerait-il un médicament préventif contre le VIH ? »*, *Vax*, novembre 2005). Ces études ont été amorcées en raison de la preuve croissante qu'il existe une corrélation entre le HSV-2 et l'infection à VIH. Les chercheurs ont longtemps pensé que l'herpès pouvait augmenter le taux de VIH dans l'appareil génital et, par conséquent, favoriser la transmission du VIH et l'infection. Cependant, la relation entre ces infections n'a pas clairement été établie dans un essai clinique contrôlé jusqu'ici. À la 13^e conférence sur les rétrovirus et les infections opportunistes tenue en février aux États-Unis, Nicolas Nagot de la London School of Hygiene and Tropical Medicine (LSHTM) en collaboration avec le centre Muraz de Bobo-Dioulasso (Burkina Faso) a présenté les données du premier essai de « preuve de concept » vérifiant l'association des infections à HSV-2 et VIH.

Cette étude a rassemblé 140 femmes du Burkina Faso infectées des deux virus qui ont reçu de façon aléatoire un traitement ou un placebo. Certaines ont donc pris un antiherpétique dénommé valacyclovir une fois par jour pendant trois mois et les autres une substance sans principe actif. Ces femmes ont été suivies pendant neuf mois dont trois mois avant et après l'essai. Au cours de 12 consultations, les chercheurs ont mesuré le taux de VIH et de HSV-2 dans leur appareil génital et ont constaté que celles qui prenaient du valacyclovir avaient un taux de VIH très inférieur à celui du groupe placebo. Le valacyclovir a aussi diminué sensiblement leur taux de HSV-2 par rapport au groupe placebo.

Cette étude ne montre pas le lien direct existant entre l'inhibition du HSV-2 et la transmission du VIH, mais ce sera l'étape suivante du travail des chercheurs. Plusieurs études aujourd'hui en cours visent à constater si les médicaments qui inhibent l'expression du HSV-2 sont susceptibles de diminuer les taux d'infection VIH.



Rédacteur en chef
Dr Simon Noble

Rédacteur scientifique en chef
Dr Phil Cohen

Rédacteur scientifique
Kristen Jill Kresge

Rédacteur de l'édition française
Emmanuel Trénado /AIDES

Traduction
Eurotexte

Tous les articles sont de Kristen Jill Kresge. La rubrique « *En savoir plus* » est une adaptation de l'article de Catherine Zandonella (*IAVI Report*, 10, 1, 2006). 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 : vax@iavi.org.

VAX est un bulletin mensuel qui présente des versions résumées et moins techniques d'articles du « IAVI Report », la lettre d'information sur la recherche de vaccins anti-VIH publiée par l'Initiative internationale de vaccins contre le sida (International AIDS Vaccine Initiative - IAVI). VAX est actuellement disponible en anglais, en français, en allemand, en espagnol et en portugais en format PDF (www.iavi.org/iavireport) ou sous forme de bulletin électronique.

IAVI est une organisation scientifique fondée en 1996 qui a pour mission d'assurer le développement de vaccins préventifs anti-VIH sûrs, efficaces et accessibles aux populations du monde entier. Les interventions de IAVI visent quatre objectifs principaux : mobiliser les soutiens par la promotion de la cause du sida et les campagnes d'éducation, accélérer le progrès scientifique, inciter l'industrie pharmaceutique à participer au développement d'un vaccin anti-VIH et garantir un accès universel au vaccin.

Comment les centres d'essai de vaccins contribuent-ils à la création d'infrastructures de soins dans les pays en développement ?

Pour déterminer si un vaccin candidat anti-VIH est efficace, il faut le tester sur les populations les plus affectées par la maladie. Les essais doivent donc se dérouler dans les collectivités où existe une incidence de l'infection VIH suffisamment forte pour que les chercheurs tirent vraiment des informations sur l'efficacité du vaccin. Par conséquent, les pays en développement les plus durement touchés par le VIH/sida accueillent souvent ces essais. Il est en outre indispensable d'évaluer l'effet de ces vaccins sur les personnes qui en ont le plus besoin.

De nombreuses organisations engagées dans la recherche du vaccin anti-VIH, dont l'entreprise mondiale en faveur du vaccin anti-VIH et le partenariat Europe/pays en développement pour les essais cliniques, ont récemment publié des rapports qui mettent l'accent sur l'importance de l'installation d'infrastructures de soins et de l'affectation de ressources humaines dans les centres d'essai clinique des pays en développement. C'est la stratégie déployée par le Walter Reed Army Institute of Research, les centres épidémiologiques américains et IAVI qui a déjà conduit des essais en Afrique et en Asie. Créer une infrastructure de soins sur place requiert à la fois la mise en place d'une clinique accompagnée de laboratoires et d'une formation du personnel médical. Ces deux étapes assurent la pérennité du centre de recherche et sa possible réutilisation lors de futurs essais cliniques. L'installation de ces centres profite aussi à la collectivité en offrant des opportunités de carrière aux professionnels de santé qui peuvent y poursuivre leur travail longtemps après la fin de l'essai ou en attirant d'autres services médicaux sur place comme les programmes de traitement anti-VIH (cf. *Question de fond « Comprendre les avantages et les risques de la participation aux essais cliniques »*, Vax février 2006).

Infrastructure

La première étape de la réalisation d'un centre d'essai clinique requiert l'édification de véritables bâtiments qui serviront de

clinique et de laboratoires ou le remaniement des constructions existantes. Ces équipements sont alors dotés des instruments nécessaires pour procéder aux prélèvements sur les volontaires au cours de l'essai, assurer leur stockage ou leur envoi. Certains centres sont appelés à développer des laboratoires évolués d'immunologie et de virologie capables d'effectuer les analyses et de traiter sur place les données tirées de l'essai.

L'Inde a récemment lancé un essai de vaccin patronné par IAVI en partenariat avec le Conseil indien de la recherche médicale et l'Organisation nationale pour le contrôle du sida auprès du Centre de recherche sur la tuberculose à Chennai (État du Tamil Nadu). Centre d'excellence nouvellement installé pour l'évaluation clinique des vaccins dans le pays, ce dernier comprend un laboratoire de sécurité et d'immunologie où les tests seront effectués.

Ressources humaines

Dès que la clinique et les laboratoires ont été installés, il faut y affecter des ressources humaines pour l'essai de vaccin. Les bailleurs de fonds investissent des sommes importantes dans le recrutement et la formation de professionnels de santé dans les pays en développement pour prendre en charge le travail associé à l'essai.

La formation est prodiguée à l'occasion de séminaires qui couvrent tous les aspects du processus d'essai clinique, du dépistage et du recrutement des volontaires aux prélèvements et à l'analyse des données. Elle repose sur un ensemble de pratiques élaborées spécialement pour chaque centre. Tous les essais certifiés répondent à des directives internationales appelées « bonnes pratiques cliniques ». La conformité avec celles-ci est gage du déroulement adéquat de l'essai, de la protection des droits des volontaires, de la satisfaction de leurs besoins et de la fiabilité des données collectées au cours de l'essai.

Les conseillers et infirmiers sont formés pour accueillir les volontaires potentiels et administrer le processus de consentement éclairé (cf. *Question de fond « Comprendre le consentement éclairé »*, Vax juin 2005). Ces professionnels reçoivent aussi une formation spéciale pour le recrutement des femmes dans les essais de vaccin et la prise en charge des pro-

blèmes liés à la différence des sexes.

La formation du personnel des laboratoires comprend l'accomplissement, le traitement des prélèvements et les procédures de gestion des données. Tous les tests effectués dans ces laboratoires font l'objet d'un contrôle de qualité pour garantir la pertinence des résultats de l'essai.

Le développement du centre se poursuit après le lancement de l'essai. De nombreuses organisations continuent d'y travailler pour améliorer sa capacité à faire de la prévention contre le VIH, à prodiguer des traitements et à orienter les patients vers d'autres établissements publics de santé. Ce perfectionnement peut donner lieu à une formation complémentaire ou à des réunions de travail avec le personnel d'autres centres d'essai clinique de vaccin anti-VIH afin de tirer un enseignement du partage des expériences.

Donner au personnel une formation aussi complète renforce les compétences des ressources humaines au sein de la collectivité. Une fois l'essai achevé, le personnel médical est apte à travailler dans de nombreux autres domaines comme la recherche, la conduite d'autres essais cliniques ou les soins infirmiers.

Des centres d'essai durables

La mise en place conjointe des infrastructures de soins et des ressources humaines sur place sont des étapes nécessaires à la conduite d'un essai clinique dans les pays en développement, mais ces centres sont en mesure de fonctionner bien au-delà des délais de l'essai. L'expertise du personnel sur le VIH permettra d'adapter le site à d'autres actions de prévention contre le VIH telles que des essais de microbicides ou des études de recherche clinique qui contribueront à la compréhension de l'épidémie de VIH/sida dans ce pays. Ces centres sont aussi à même d'accueillir des programmes de traitement ou d'autres soins susceptibles de continuer à bénéficier à la collectivité. Le maintien de ces centres en activité intéresse également les promoteurs des essais de vaccin anti-VIH. Tout un arsenal de vaccins candidats devra être testé à l'avenir et ces essais nécessiteront des centres expérimentés et situés au sein de collectivités qui, auparavant, en ont mené d'autres avec succès.