



EN SAVOIR PLUS

Conclusions prometteuses pour les chercheurs du vaccin

Échange fructueux de données récentes sur les essais cliniques, le recrutement et la fidélisation des volontaires à la conférence sur la recherche vaccinale AIDS vaccine

À la séance de clôture de la conférence sur la recherche vaccinale de Montréal, les chercheurs ont fait un bilan sur le vaccin et ont souligné les possibilités et problèmes scientifiques, éthiques et politiques qui se poseront l'année prochaine. Malgré la persistance de nombreux obstacles au développement d'un vaccin efficace contre le VIH, un rapport prometteur a redonné espoir aux participants rassemblés à Montréal. Après quatre jours d'interventions consacrées aux progrès des essais cliniques, au développement de nouveaux vecteurs vaccinaux et aux stratégies de recrutement et d'éducation des volontaires aux essais, les conférenciers ont clos la rencontre par une conclusion optimiste.

Parmi eux, Lawrence Corey du réseau HIV Vaccines Trials Network (HVTN) a annoncé que, dès l'année prochaine, d'importantes données sur les vaccins induisant une immunité à médiation cellulaire, axe principal de nombreux candidats en cours d'essais cliniques, seraient disponibles. Il a également mis l'accent sur l'importance pour les chercheurs qui y travaillent d'obtenir l'appui des communautés touchées par le virus car leur participation aux essais demeure cruciale. Comme la prochaine conférence annuelle 2006 mettra le cap sur l'Europe et plus précisément sur Amsterdam, la communauté des chercheurs a en outre entamé un débat sur les dilemmes actuels suscités par l'élaboration d'essais cliniques qui requiè-

rent la présence d'adolescents volontaires pour l'évaluation des vaccins anti-VIH.

Résultats cliniques

Le Centre de recherche sur le vaccin (VRC) des *US National Institutes of Health* vient de tester une série de vaccins ADN développés en partenariat avec le laboratoire de biotechnologie Vical dans des essais cliniques de phase I. Les volontaires à l'un de ces essais dénommé VRC 004 ont reçu un vaccin à base d'ADN porteur de copies de quatre gènes VIH provenant de multiples sous-types, notamment des souches prédominantes en Afrique et dans certaines régions d'Asie. Ces volontaires ont ensuite été recrutés dans l'essai VRC 009 qui a donné lieu à une seconde injection ou rappel avec un autre vaccin candidat fondé sur un vecteur adénoviral destiné à transmettre les fragments de VIH au système immunitaire. Le vaccin à base d'adénovirus a été développé en partenariat avec GenVec. La forme naturelle de cet adénovirus peut causer des infections respiratoires, notamment le rhume commun, mais aucun des deux vaccins candidats à base d'ADN et d'adénovirus utilisés dans cet essai n'est susceptible d'engendrer une infection VIH.

Barney Graham du VRC a présenté à Montréal les résultats très éloquentes du VRC 009. Les chercheurs ont en effet observé qu'après avoir reçu les composants des deux vaccins, les volontaires ont manifesté une réaction immunitaire dix à vingt fois plus puissante que celle induite par le vaccin ADN seul. Barney Graham a expliqué que la réponse des cellules immunitaires (cellules T CD8+) était comparable après le rappel à celles des personnes séropositives qui ne développent pas la maladie à moyen terme, c'est-à-dire à la population des « sujets non progressifs à long terme ».

Comme l'essai VRC 009 a remobilisé les volontaires d'un essai précédent, il s'est écoulé un laps de temps plus long que de coutume entre la première vaccination et le rappel. Selon Barney Graham, cette interruption de deux ans est en partie responsable des très bons résultats obtenus. « Le long intervalle avant le rappel joue probablement un rôle dans l'amélioration de la réaction immunitaire ». S'il a volontiers reconnu que ce calendrier de vaccination était peu pratique, Barney Graham a surtout retenu que les résultats plaident en faveur d'un recours plus fréquent à cette méthode, mais avec un échéancier plus conventionnel de vaccination.

Cet essai bat à présent son plein et le VRC ainsi que le réseau HVTN ont récemment recruté 480 volontaires pour un essai de phase II de ce vaccin combinant vecteurs ADN et Ad5 afin d'évaluer leur tolérance et leur immunogénicité (voir *Lancement par VRC d'un essai de phase II*).

La conférence a aussi donné lieu à la communication de nouvelles prometteuses d'un autre vaccin à base de vecteur adénoviral développé par Merck. Les laboratoires Merck ont récemment décidé d'élargir le recrutement des volontaires à la phase IIb de leur essai de « preuve de concept » du vaccin candidat MRKAd5 et Robin Isaacs a justifié ce choix devant les participants de Montréal (voir *Élargissement de l'essai de phase IIb de Merck et du réseau HVTN*).

Dans ce numéro

En savoir plus

- Conclusions prometteuses pour les chercheurs du vaccin

Informations du monde

- Élargissement de l'essai de phase IIb de Merck et du réseau HVTN
- Lancement par VRC d'un essai de phase II

Question de fond

- Comprendre le conseil psychosocial et le dépistage volontaire pour couples

Robin Isaacs a expliqué que 1 200 volontaires à l'ensemble des essais cliniques avaient jusqu'à présent reçu le vaccin candidat Ad5 et que les seuls effets secondaires observés étaient des réactions au point d'injection et de la fièvre après la vaccination. Les résultats de l'étude de phase IIb ne seront pas disponibles avant 2008. Dans cette attente, Merck poursuit la recherche d'autres souches ou sérotypes d'adénovirus, notamment de l'Ad6, afin d'étendre l'immunogénicité du vaccin et de découvrir ce qu'il appelle le « *nec plus ultra* » des vecteurs à base adéovirale.

Comme les vaccins à base d'adénovirus sont de plus en plus prometteurs, d'autres laboratoires continuent à chercher de nouveaux vecteurs viraux. C'est le cas des laboratoires Wyeth qui travaillent depuis de nombreuses années sur le virus de la stomatite vésiculaire pour en faire un vecteur potentiel. Ce virus a prouvé sa capacité à transmettre du matériel génétique à des cellules cibles pour d'autres maladies lors d'essais de laboratoire ou d'expérimentations sur les animaux.

À la conférence, Stephen Udem, Vice-président de Wyeth chargé de la recherche des vaccins, a présenté les travaux de préparation de ces vecteurs pour le lancement d'essais cliniques de phase I. Ces travaux ont requis une amélioration de la tolérance du vecteur et un maintien conjoint de son immunogénicité. Selon Stephen Udem, la Food and Drug Administration américaine considère cette approche d'un bon œil et il estime que le vaccin candidat à base de VSV pourrait faire l'objet d'un essai clinique d'ici un an. L'agence américaine examine actuellement la candidature des laboratoires Wyeth à des essais de phase I. « C'est un agent remarquablement efficace », dit Stephen Udem et, bien qu'il soit continuellement surpris par la capacité du VIH à échapper au système immunitaire, il est tout aussi impressionné par le vecteur VSV.

Enseignements sur le terrain

La nécessité d'optimiser en permanence la conception des essais de vaccin et d'y faire participer un nombre croissant de femmes a été un autre axe important de la conférence de Montréal. Plusieurs présentations ont jeté la lumière sur l'expérience des chercheurs sur les sites d'essai, sur certains progrès, mais aussi sur les problèmes de recrutement des volontaires pour les essais en cours ou les études sur des cohortes.

Stephen Mawa de l'Université Makerere et partie prenante au projet Walter Reed à Kampala (Ouganda) a présenté l'expérience d'un recrutement à un essai de phase I sur un vaccin candidat à vecteur ADN de VRC (VRC 009) en 2004. Le personnel du site d'essai a mené plus de 20 séminaires d'information à l'intention des responsables de la communauté et du grand public et chaque séance a rassemblé plus de 100 personnes. Il a également eu recours à la publicité dans les journaux et à la radio pour recruter des volontaires potentiels. Au total, le site d'essai a pris contact avec plus de 4 000 personnes et, malgré le dépistage de nombreuses femmes, il n'a réussi à recruter qu'une infime partie d'entre elles.

Malgré la persistance de nombreux obstacles au développement d'un vaccin efficace contre le VIH, un rapport prometteur a redonné espoir aux participants rassemblés à Montréal.

D'innombrables obstacles au développement d'un vaccin anti-VIH efficace demeurent encore, mais cette conférence annuelle s'est néanmoins achevée par une conclusion prometteuse pour les chercheurs.

En dépit d'immenses efforts de communication à destination du grand public, la majorité des volontaires a pris connaissance de l'étude par des amis. Stephen Mawa a donc insisté sur la nécessité de plaider continuellement en faveur de la cause du vaccin anti-VIH et de l'éducation, compte tenu de l'importance décisive que revêtira à l'avenir le « bouche à oreille » à l'égard du recrutement.

Sanjay Mehendale, membre du *National AIDS Research Institute* de Pune (Inde) où a eu lieu le premier essai indien de vaccin anti-VIH début 2005, a fait part de nouvelles plus encourageantes sur le recrutement des femmes dans cet essai de phase I. La préparation comprenait la

sensibilisation du personnel de l'essai au recrutement indispensable de femmes, la conduite de réunions avec des groupes de femmes sur place ainsi qu'une formation aux problèmes suscités par la différence des sexes susceptibles de nuire à la participation féminine.

L'étude de phase I patronnée par IAVI a mobilisé 11 hommes et 9 femmes volontaires pour recevoir des doses faibles ou moyennes d'un vaccin à base de virus associé à un adénovirus appelé tgAAC09. Le recrutement de ces femmes n'a toutefois pas été aisé. Pour obtenir la participation de 9 femmes seulement, le personnel du site a dû dépister 5 fois plus de personnes. Cette difficulté montre que les moyens de dépistage doivent être suffisamment conséquents pour que les investigateurs puissent équilibrer la présence masculine et féminine dans un essai de phase II à plus grande échelle ou des essais cliniques de phase III en Inde.

En prélude à ces essais, le Projet San Francisco, groupe de recherche fondé au Rwanda en 1986 par Susan Allen de l'Université Emory, collabore avec des couples africains, notamment sérodifférents, c'est-à-dire dont l'un est séropositif et l'autre séronégatif. Les sites du Projet San Francisco ont réussi à recruter des femmes pour le conseil psychosocial et le dépistage volontaire qui sont des participantes potentielles aux futurs essais de vaccin (voir *Question de fond* de ce numéro). Ils rassemblent actuellement la plus grande cohorte de couples sérodifférents du monde.

Selon la présentation d'Erin Shutes qui y a travaillé, le centre de Kigali a dépisté plus de 20 000 couples au cours des trois dernières années dont 950 au statut sérologique différent. Le taux de fidélisation de ces cohortes de couples avoisine 90 % sur un an et offre aux investigateurs une occasion unique d'atteindre des femmes susceptibles de se porter volontaires aux essais de vaccin. Les chercheurs de Kigali préparent actuellement un essai de phase I en attente d'agrément final qui devrait débuter en fin d'année (voir *Lancement par VRC d'un essai de phase II dans ce numéro*).

Outre les stratégies de recrutement de femmes volontaires, les chercheurs commencent à envisager d'essayer des vaccins candidats anti-VIH prometteurs sur des adolescents. L'intégration d'adolescents dans les essais de vaccin anti-VIH soulève de nombreuses questions éthiques, notamment sur le consentement

éclairé, et fera donc l'objet d'importants débats dans les années à venir. La conférence de Montréal a simplement dressé le contexte de ce qui va devenir un pro-

blème épineux dans la recherche du vaccin anti-VIH. Comme Glenda Gray de l'Université de Witswatersand l'a rappelé à ses confrères, « compte tenu de

l'effrayante prévalence du VIH parmi les adolescents d'Afrique du Sud, les exclure des essais d'efficacité est une terrible erreur ».

INFORMATIONS DU MONDE

Élargissement de l'essai de phase IIb de Merck et du réseau HVTN

Le recrutement dans l'essai de vaccin Merck de phase IIb en cours vient d'être élargi pour doubler le nombre des volontaires originellement prévu pour les sites d'Amérique du Nord, d'Amérique du Sud et des Caraïbes. L'essai de preuve de concept (voir *Question de fond : Comprendre les essais de preuve de concept* du numéro de septembre) lancé en janvier 2005 est le fruit de la collaboration des laboratoires Merck, du réseau HVTN et du *National Institute of Allergy and Infectious Diseases*. Les résultats finaux obtenus par le vaccin candidat qui utilise un vecteur viral pour transmettre trois copies de gènes VIH au système immunitaire ne seront pas connus avant 2008.

Le candidat MRKAd5 a précédemment engendré une puissante réponse immunitaire chez l'homme. Néanmoins, comme il emploie l'Ad5, souche ou sérotype de virus couramment en circulation et responsable du rhume commun, les chercheurs pensent qu'il pourrait s'avérer inefficace sur les sujets déjà immunisés contre cet adénovirus (voir *Question de fond : Comprendre l'immunité préexistante* du numéro de février). Cependant, les résultats des études à présent menées à terme montrent que le MRKAd5 est capable de susciter une réponse immunitaire même chez les volontaires qui bénéficient d'un haut degré d'immunisation préexistante. Ce constat a conduit Merck à étendre l'essai à 1 500 personnes supplémentaires en possession de puissants anticorps Ad5 au début de l'expérience.

« Nous avons constaté que le vaccin candidat provoque une réaction immunitaire détectable chez 70 à 80 % des sujets », explique Robin Isaacs, Vice-président de la recherche des vaccins chez Merck. « Si nous continuons à observer que les personnes dotées de puissants anticorps Ad5

réagissent bien au vaccin, ce candidat sera utilisable sur un plus large échantillon de population ».

Lancement par VRC d'un essai de phase II

Le VRC et le réseau HVTN ont déjà démarré un essai clinique de phase II en deux volets qui incluent un premier vaccin candidat à base d'ADN suivi par un rappel à base de vecteur adénoviral de sérotype 5. Ce vaccin candidat se distingue de l'essai Merck de phase IIb en cours (voir ci-dessus) par la différence du vecteur Ad5 utilisé et le recours à une primovaccination pour stimuler le système immunitaire. Le VRC a observé une amélioration de la réponse immunitaire lorsque les vaccins candidats ADN et Ad5 sont administrés par une primovaccination suivie d'un rappel (voir *En savoir plus* dans ce numéro).

Cette étude dénommée HVTN 204 cherche à recruter 480 volontaires sur les sites d'Amérique du Nord, d'Amérique du Sud et des Caraïbes de façon à établir la tolérance au vaccin candidat et les réponses immunitaires qu'il suscite par rapport à la substance inactive appelée placebo. Les volontaires sélectionnés au hasard pour essayer le candidat AND/Ad5 recevront trois injections d'ADN et un seul rappel d'Ad5 au cours d'une période de 6 mois. La moitié des participants à l'essai a été recrutée sur les sites HVTN en Amérique ainsi qu'à Haïti et en Jamaïque et l'autre moitié en Afrique du Sud et au Botswana.

C'est le premier vaccin développé par VRC qui passe au deuxième stade d'essai clinique. Le laboratoire américain Vical fabrique le matériel génétique ADN du vaccin et VRC développe le vecteur adénoviral en collaboration avec GenVec. Le candidat ADN/Ad5 intègre des gènes VIH du sous-type A et C, souches prédominantes du virus en Afrique et dans certaines régions d'Asie.

Les volontaires ne courent aucun risque d'être infectés par le VIH du vaccin candidat.

Ce vaccin sera évalué de façon plus

approfondie dans une série d'essais cliniques de phase I et II en Afrique qui seront conduits en collaboration avec IAVI et le programme de recherche sur le VIH de l'armée américaine, mais attendent encore leur agrément dans ces pays.



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.
VAX est un projet dirigé par Kristen Jill Kresge.



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/iaivereport) ou sous forme de bulletin électronique. Si vous souhaitez recevoir VAX par e-mail, envoyez-nous votre demande, en spécifiant la langue choisie, à l'adresse suivante : vax@iavi.org.

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.

Rôle primordial du conseil psychosocial et du dépistage volontaire pour couples à l'égard du recrutement des femmes dans les essais de vaccin.

Le conseil psychosocial et le dépistage volontaire dans le cadre de la recherche permettent aux établissements de soins et aux sites d'essai d'offrir un dépistage VIH et de prodiguer éducation et conseils aux individus désireux de savoir s'ils sont séropositifs. Cette procédure comprend un enseignement sur le mode de transmission du VIH et sur les comportements à risque susceptibles de provoquer la contamination ainsi que l'interprétation des résultats du test et de leur incidence sur la vie de l'individu concerné. Il existe différentes procédures de conseil psychosocial et de dépistage volontaire. Leur organisation dépend des responsables qui administrent le service et diffère donc s'il s'agit d'un établissement de soins, d'un dépistage initial pour le recrutement dans un essai de vaccin anti-VIH ou d'un test préalable à la participation à une étude (voir *Question de fond : Comprendre le conseil et le dépistage volontaire dans le cadre de la recherche* d'un numéro d'avril). Ces procédures variées visent à cibler des populations spécifiques. L'une d'elles implique la présence de couples mariés ou vivant ensemble plutôt que d'individus. C'est pourquoi on l'appelle « conseil psychosocial et dépistage volontaire pour couples ».

En quoi cette approche diffère-t-elle ?

Au cours des séances de conseil psychosocial, on donne généralement des informations sur les comportements à risque susceptibles d'engendrer une contamination par le VIH. Dans une séance pour couples, le conseiller cherche à découvrir en compagnie des deux conjoints comment leur attitude réciproque contribue à les exposer à un risque. Cette approche requiert l'instauration d'un dialogue ouvert entre les partenaires sur leur sexualité et une incitation à verbaliser les risques mutuels qu'ils encourent. Ce mode de communication peut être compliqué dans les pays où ces sujets restent tabous. Les infirmiers encouragent chacun à assumer la responsabilité de son comportement et informent le couple sur les moyens de limiter les risques tels que l'usage de préservatifs. Le conseil psychosocial et le dépistage volontaire constituent une procédure complexe parce que les conseillers sont confrontés aux

attentes et émotions de deux personnes qui risquent d'impliquer des personnes extérieures à leur couple s'ils contractent le VIH.

Le couple doit suivre toute la procédure de concert, y compris le renseignement des formulaires relatifs au consentement éclairé (voir *Question de fond : Comprendre le consentement éclairé* du numéro de juin), le conseil psychosocial préalable au dépistage, le dépistage et le conseil psychosocial post-dépistage. Le consentement à la participation au conseil psychosocial et au dépistage volontaire implique la réception conjointe des résultats du dépistage qui restent toutefois confidentiels hors du couple.

En fonction de ces résultats, l'infirmier ou le conseiller utilisera le conseil post-test pour aider le couple à élaborer un plan d'avenir. Trois scénarios sont possibles : les deux conjoints sont séropositifs, séronégatifs ou l'un des deux a un statut sérologique différent. Dans ce dernier cas, le couple est dit sérodifférent. Avec les couples sérodifférents, les conseillers s'efforcent de créer une ambiance propice à l'assistance mutuelle des conjoints aussi bien immédiate que future tout en limitant les risques de contamination encourus par la personne séronégative.

La prise en charge de couples plutôt que d'individus a eu une incidence éminemment positive en augmentant l'usage des préservatifs et en contribuant à la baisse du taux de nouvelles infections par le VIH entre les conjoints.

Le conseil psychosocial et le dépistage volontaire pour couples sont un tremplin de recrutement pour les essais de vaccin

Pour déterminer si un vaccin candidat est capable de bloquer la transmission du VIH, les chercheurs doivent l'administrer à une cohorte de volontaires qui courent le danger d'être infectés par le VIH. Il faut donc tester le vaccin dans des pays ou collectivités où existe une forte prévalence de l'infection. En Afrique, les couples encourent les plus hauts risques d'infection par le VIH et, selon les chercheurs, 60 à 70 % des contaminations ont lieu au sein des couples mariés ou vivant ensemble.

Les couples africains forment par conséquent une cohorte de première importance pour l'évaluation de l'efficacité des vaccins candidats et pour la procédure de conseil psychosocial et de dépistage de volontaires à haut risque d'infection VIH par transmission

hétérosexuelle. Ce n'est pas systématiquement vrai sur les autres continents comme l'Asie où la transmission du VIH a pour principal vecteur la prostitution et l'usage de drogues par voie intraveineuse.

Le conseil psychosocial et le dépistage volontaire pour couples favorisent le recrutement des femmes dans les essais de vaccin

Cette procédure permet aux chercheurs d'entrer en contact avec des femmes par le biais du conseil psychosocial et du dépistage volontaire et de les inciter à participer à un essai de vaccin (voir *En savoir plus* de ce numéro). Au cours des dernières années, le nombre de personnes faisant appel à ces services dans les régions d'Afrique subsaharienne a spectaculairement augmenté en raison des nouveaux programmes de traitement qui offrent aux populations des médicaments en mesure de leur sauver la vie si leur séropositivité est découverte. En dépit d'une vulnérabilité croissante à l'infection, les femmes sont sous-représentées dans les établissements qui prodiguent un conseil psychosocial assorti d'un dépistage volontaire.

Conseiller et dépister conjointement des partenaires confère aux femmes le droit d'accéder à ces services tout en évitant la discrimination et les violences éventuelles de leur mari ou de leur communauté. Sur certains sites, les conseillers invitent les couples qu'ils ont reçus à participer à des groupes de discussion pour voir de quelle manière ils ressentent leur éventuelle participation à un essai. Les couples sont renseignés sur le vaccin candidat qui sera testé et découvrent ainsi les modalités du volontariat à un essai de vaccin.

L'un des premiers centres à instaurer une procédure de conseil psychosocial et de dépistage volontaire a été une unité de soins de Kigali (Rwanda) gérée par le Projet San Francisco et Susan Allen, chercheuse de l'Université Emory qui a mis en place le plus grand centre de conseil et de dépistage des couples d'Afrique. Ce centre a commencé à dépister les couples car les femmes réclamaient aussi un dépistage pour leur mari. Sur les 1 500 femmes venues au centre de Kigali, 1 000 ont été capables de convaincre leur époux ou partenaire de se joindre à elles. Les infirmiers chargés du conseil se préparent à présent à accueillir le premier essai de vaccin anti-VIH.