



EN SAVOIR PLUS

La Chine intensifie sa lutte contre le sida

Selon les statistiques officielles du gouvernement chinois, la Chine compte 840 000 personnes séropositives. Probablement sous-estimé en raison de l'inadéquation des actions menées en faveur des tests de dépistage du VIH, ce chiffre n'est pas exceptionnellement élevé eu égard aux 1,3 milliards de Chinois qui représentent un cinquième de la population de la planète. La diffusion de l'épidémie a néanmoins empiré ces derniers temps et l'ONU signale à présent que la Chine compte au nombre des cinq pays qui devraient connaître le plus grand taux de nouvelles infections au cours des cinq années à venir. L'infection serait susceptible d'atteindre plus de 10 millions de Chinois avant 2010.

À ce rythme, l'Asie pourrait dépasser l'Afrique en devenant le continent le plus touché par le VIH en l'espace de 25 ans. Les experts du sida en Chine avertissent le gouvernement chinois qu'il dispose aujourd'hui d'un créneau d'intervention de courte durée pour éviter l'extension de l'épidémie. « Ce constat doit s'accompagner du déploiement de ressources », explique William Hsiao, professeur d'économie à l'École de santé publique d'Harvard. Or, aux dires de la plupart des responsables, l'engagement politique nécessaire pour échapper à l'explosion du VIH se mobilise finalement.

« La politique s'oriente clairement dans la bonne direction, mais il faudra longtemps pour régler le problème », explique David Ho, Directeur général du Centre de recherche sur le sida Aaron Diamond de New York.

« Ce changement de politique résulte en grande partie de la nouvelle direction chinoise. Depuis que le président Hu Jintao a succédé à Jiang Zemin, le gouvernement chinois manifeste un intérêt accru pour l'inégalité des soins entre les

riches et les pauvres. La Chine a connu une forte croissance économique ces dernières années. La prospérité a élargi le fossé économique et social existant entre les citoyens chinois et a principalement étendu la propagation du VIH aux populations rurales démunies. Le nouveau gouvernement coopère avec l'administration de la santé publique afin de développer des campagnes de prévention et de traitement dans les régions les plus durement frappées.

Les leçons que l'Asie a tirées de l'irruption du syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS) en 2003 influencent aussi la lutte contre le sida en Chine. David Ho compare le SRAS à un appel à sortir de la torpeur. « Le SRAS a eu une profonde incidence sur la conception de l'infrastructure sanitaire en Chine », ajoute-t-il.

L'engagement des pouvoirs publics permet enfin à la prévention et aux traitements d'atteindre les deux catégories de population les plus touchées en Chine, à savoir les donneurs de sang et les usagers de drogue par voie intraveineuse. Le gouvernement chinois investit aussi fortement dans la recherche d'un vaccin anti-VIH et le premier essai de vaccin a récemment commencé avec le recrutement de volontaires de la province du Guangxi.

« Il est très clair que la force de cet engagement est aussi nouvelle qu'inattendue », déclare Sarah Schlesinger, professeur associé de l'ADARC. « On ne doit pas sous-estimer la capacité des pouvoirs publics chinois à engager des changements lorsqu'ils y sont décidés.

Malgré la réponse apportée à l'échelle nationale, il faut également impliquer les instances régionales. Les provinces jouent un rôle essentiel dans la mise en place de programmes d'éducation et d'assistance et leur réponse varie énormément. Dans certaines provinces, les autorités locales procurent une assistance aux populations vulnérables sous la forme d'échange de seringues, de médicaments et de vastes campagnes de dépistage du VIH. Dans d'autres régions, il existe peu de coordination entre les autorités locales et les organismes de santé.

Joan Kaufman du Schneider Institute for Health Policy de l'Université de Brandeis fait d'ailleurs remarquer que la plupart des fonctionnaires régionaux considèrent encore que la prise en charge du VIH relève du secteur de la santé qui pâtit d'un sous-financement et de pouvoirs limités à l'échelon de la province. « Malgré l'intensification des actions du gouvernement, les provinces font preuve d'un véritable manque de compréhension. Elles accordent, par exemple, peu d'attention au maintien de la confidentialité dans le dépistage du VIH ». Joan Kaufman souligne que la Chine doit agir rapidement à tous les échelons décentralisés pour maîtriser l'extension de l'épidémie.

Histoire de deux épidémies

La Chine connaît deux épidémies distinctes de VIH. La première a commencé dans la province du Henan début 1995 en raison de l'hygiène défectueuse des collectes de sang. Cette province de Chine orientale est l'une des plus densément peuplées. On estime que des centaines de milliers, voire des millions de paysans chinois ont été contaminés en donnant leur sang. Les infections sont montées en flèche dans cette population pour deux raisons. Les collecteurs de sang réutilisaient le matériel de prélèvement sans stérilisation préalable et réinjectaient aussi des globules rouges aux donneurs pour prévenir l'anémie et leur permettre de vendre leur sang plus souvent. Ces pratiques ont accru de manière spectaculaire la propagation du VIH.

Dans ce numéro

En savoir plus

- La Chine intensifie sa lutte contre le sida

Informations du monde

- L'Inde modifie sa législation sur les médicaments génériques
- Les derniers rapports sur l'Afrique réaffirment la nécessité d'un financement international plus conséquent
- Efficacité du vaccin candidat anti-HPV de Merck contre plusieurs souches de papillomavirus

Question de fond

- Comprendre les études cliniques : quelles informations les études cliniques apportent-elles ?

Un rapport publié par Human Rights Watch en 2003 a vivement conseillé de mener une enquête sur la manière de procéder aux collectes de sang. Aujourd'hui encore, on dispose de peu d'informations sur l'ampleur de la maladie parmi les donneurs. « La Chine restreint encore l'accès des chercheurs et des médecins aux donneurs de sang », explique Chris Beyrer, Directeur du Johns Hopkins Center for Public Health and Human Rights.

Selon Chris Beyrer, on ne s'attend pas à ce que l'épidémie parmi les donneurs de sang du Henan s'étende au-delà des zones rurales. En revanche, une autre épidémie de VIH se répand rapidement. Plus de la moitié des infections VIH concerne les usagers de drogue par voie intraveineuse. Cette épidémie a démarré dans les provinces méridionales du Yunnan et du Guangxi, le long de la frontière avec la Birmanie, le Laos et le Vietnam. La Birmanie est l'un des principaux producteurs d'héroïne au monde et la drogue traverse facilement la frontière de la Chine. Le nombre d'usagers de drogue par voie intraveineuse est en constante augmentation en Chine et la drogue gagne à présent d'autres provinces.

L'épidémie affecte d'autres populations, mais dans une moindre mesure. Les homosexuels et les professionnels du sexe ne sont pas autant étudiés que les donneurs de sang ou les usagers de drogue par voie intraveineuse. Selon Shen Jie, Directeur du Centre national de prévention et de contrôle du sida de la République populaire de Chine, l'infection VIH va probablement s'intensifier dans les années à venir parmi les professionnels du sexe, tandis que la transmission hétérosexuelle devient une voie privilégiée pour la propagation nationale de la maladie. On considère les professionnels du sexe comme une catégorie intermédiaire capable de renforcer la diffusion du virus dans la population générale. L'épidémie du VIH en Chine commence à quitter le créneau des donneurs de sang et des usagers de drogue par voie intraveineuse qui concentraient jusque là l'infection.

Assistance des usagers de drogue

« Jusqu'à une date récente, il était très difficile de coopérer avec les usagers de drogue par voie intraveineuse en Chine », poursuit Chris Beyrer. « La Chine y apporte maintenant une réponse pragmatique et sérieuse ». Elle donne aux usagers de drogue une meilleure éducation sur la prévention du VIH et met en place des programmes de réduction de la toxicomanie et de traitement de l'addiction. Ces dispositifs compren-

nent l'échange des seringues usées contre des neuves afin de réduire le risque de transmission du VIH.

À en croire Chris Beyrer, malheureusement, les actions en faveur de la réduction de la toxicomanie varient extrêmement d'une province à l'autre. Dans certaines régions, la police ne coopère pas avec les institutions sanitaires et interrompt les programmes d'échange de seringues.

La Chine commence à autoriser l'administration de traitements de substitution pour la première fois. Elle traite les usagers d'héroïne avec un substitut appelé méthadone afin qu'ils puissent lentement surmonter les symptômes de sevrage associés à l'addiction. Les précédents programmes de réinsertion exigeaient l'internement des usagers de drogue dans des camps où ils subis-

**“La politique s'oriente
clairement dans la
bonne direction, mais il
faudra longtemps pour
régler le problème”**

David Ho

saient un sevrage forcé sans traitement de substitution et devaient travailler durement en guise de désintoxication.

Certains groupes de pression et ONG viennent en Chine pour contribuer aux efforts de traitement et de prévention de l'infection VIH parmi les usagers de drogue. Leur mission reste néanmoins limitée. « Les ONG présentes en Chine jouent un rôle beaucoup plus restreint que partout ailleurs dans le monde », explique Joan Kaufman, également responsable de l'équipe IAVI chargée de la préparation du vaccin en Chine.

Progrès induits par les essais de vaccin

Le gouvernement chinois investit également dans la recherche et le développement d'un vaccin. Le lancement d'essais de vaccins en Chine mobilise l'intérêt de nombreux groupes. La Chine a récemment commencé son premier essai de vaccin préventif contre le VIH. L'Union européenne, le réseau HIV Vaccine Trials Network (HVTN), l'ADARC, le CIPRA (programme de coopération d'institutions de santé américaines avec le centre épidémiologique de Chine) s'appêtent tous à tester des vaccins candidats en Chine au cours des prochaines années.

L'essai actuel se déroule dans la province du Guangxi. Il s'agit d'une étude de tolérance de phase I d'un vaccin candidat ADN avec un vecteur à base de vaccine d'Ankara modifiée élaboré par l'Université américaine John Hopkins et produit en Chine. On cherchera à recruter des usagers de drogue par voie intraveineuse dans les essais de vaccin parce qu'il existe une forte incidence du VIH au sein de cette population. Selon une étude menée par l'HIV Prevention Trials Network, le taux d'incidence est de 8 %. Cette étude a bénéficié d'une bonne participation et fidélisation des volontaires malgré l'absence de traitement.

L'ADARC se prépare aussi à effectuer des essais de vaccin parmi les usagers de drogue par voie intraveineuse. Le vaccin candidat actuellement étudié par l'ADARC provient d'une souche de VIH isolée sur un individu séropositif de Kunming dans la province du Yunnan. Cette province est le lieu idéal pour effectuer des essais cliniques du vaccin candidat. Ce vaccin ADN sera suivi d'une vaccination avec un immunostimulant à vecteur MVA. Un séminaire sur la préparation du vaccin s'est tenu à Kunming au début de l'année. « L'organisation des comités d'éthique, des commissions consultatives de la collectivité et des supports de sensibilisation au vaccin suscite un grand enthousiasme », rapporte Sarah Schlesinger.

Les préparatifs des essais de vaccin constituent une part importante de l'assistance prodiguée aux collectivités à haut risque d'infection par le VIH, car ils facilitent la présentation des programmes de sensibilisation et de prévention. Selon Sarah Schlesinger, « ces activités préalables à la vaccination doivent être couplées avec d'autres stratégies de prévention ».

INFORMATIONS DU MONDE

L'Inde modifie sa législation sur les médicaments génériques

Le parlement indien vient d'adopter une loi modifiant la législation sur les brevets en vigueur depuis 35 ans qui régissait la fabrication de molécules brevetées par les laboratoires de médicaments génériques afin de mettre l'Inde en conformité avec les accords internationaux sur la propriété intellectuelle dans le cadre de son adhésion à l'Organisation mondiale du commerce. Les laboratoires indiens devront à présent payer des droits de licence aux détenteurs des brevets pour continuer à fabriquer les copies actuellement dispo-

nibles, c'est-à-dire les « médicaments génériques ». Le nouveau dispositif législatif restreint désormais la capacité des laboratoires de médicaments génériques à produire des molécules brevetées.

Comme l'Inde est un grand fournisseur de médicaments antirétroviraux à bas prix, beaucoup craignent que cette loi n'empêche la majorité des populations touchées par le VIH d'accéder aux traitements les plus évolués et les meilleurs. Les laboratoires comme Cipla et Ranbaxy fournissent des médicaments antirétroviraux abordables à des centaines de milliers de malades de différents pays. Cette nouvelle politique est susceptible d'engendrer une augmentation des prix des plus récents médicaments génériques s'ils sont toutefois disponibles.

« Le mode de commercialisation de ces médicaments à l'avenir reste incertain. Il pourrait entraver l'accès aux médicaments, car l'Inde a joué un rôle vraiment prééminent dans la diffusion des traitements aux pays en développement », explique Rachel Cohen, Directrice de la campagne de Médecins sans frontières aux États-Unis pour l'accès aux médicaments essentiels. Rachel Cohen croit en l'action des militants pour dissuader le parlement indien d'adopter d'autres restrictions sur la production de médicaments génériques.

Les derniers rapports sur l'Afrique réaffirment la nécessité d'un financement international plus conséquent

Deux rapports sur l'Afrique publiés récemment soulignent les scénarios à venir probables et les étapes logiques pour s'attaquer de front à la pauvreté du continent et à l'expansion du VIH/sida. L'un d'entre eux publié par l'ONU-sida (programme de l'ONU en faveur de la lutte contre le VIH/sida) présente trois scénarios éventuels de déploiement de l'épidémie en Afrique au cours des vingt prochaines années si on ne finance pas plus généreusement les traitements et la prévention.

L'ONU-sida avertit que, faute d'un investissement international de 200 milliards de dollars, près de 90 millions d'Africains - c'est-à-dire plus de 10 % de la population du continent - pourrait mourir de la maladie. L'ONU-sida prévoit qu'il serait possible d'éviter 43 millions de nouvelles infections avec des fonds appropriés, mais ce montant dépasse de loin les engagements déjà pris.

Le second rapport émane de la Commission pour l'Afrique, assemblée d'experts internationaux présidée par le Premier Ministre britannique Tony Blair.

Il analyse les problèmes auxquels le continent est en proie et formule des suggestions sur la manière dont les autres nations pourraient encourager le développement en Afrique. Les conseils de la Commission portent sur l'allègement de la dette, l'augmentation immédiate de l'aide de 25 milliards de dollars par an et la lutte contre la corruption.

Le chef du gouvernement britannique incitera les pays membres du G8 à approuver les propositions du rapport lors de la prochaine rencontre des pays les plus industrialisés. Tony Blair estime qu'il faut saisir cette occasion pour l'Afrique. « La leçon de ces dernières années, c'est que nous ne pouvons ignorer les autres pays et continents dans l'intérêt de notre propre nation. Pour des raisons d'intérêt propre comme d'éthique, nous ne devons plus tourner le dos à l'Afrique » a déclaré Tony Blair dans le *Guardian*.

Efficacité du vaccin candidat anti-HPV de Merck contre plusieurs souches de papillomavirus

Un vaccin expérimental vient de montrer son efficacité préventive avec quatre des souches les plus courantes du papillomavirus humain (HPV) chez 90 % des participantes à un récent essai clinique. Le virus HPV est une maladie sexuellement transmissible qui provoque des verrues génitales et peut déboucher sur le cancer du col de l'utérus chez la femme. Le cancer du col est responsable de 250 000 décès annuels chez les femmes et son taux de mortalité est particulièrement élevé dans les pays en développement où ce cancer n'est pas régulièrement dépisté chez les femmes.

Ce vaccin candidat, développé par les laboratoires américains Merck & Co, se compose de fragments infimes d'un virus incapable de provoquer une infection et offre une protection contre les quatre souches HPV les plus susceptibles de générer un cancer. Les précédents vaccins candidats de Merck n'étaient efficaces que contre une seule souche de papillomavirus. Au cours de cet essai, 277 femmes ont reçu trois injections du vaccin candidat appelé Gardasil. Les chercheurs ont comparé ces femmes avec un groupe témoin de 275 volontaires auxquels on a administré un placebo, c'est-à-dire un vaccin inactif. Les participantes étaient âgées de 16 à 23 ans. Au cours des trois ans de l'essai, 36 femmes du groupe placebo ont contracté une infection HPV contre une seule dans la cohorte vaccinée.

Merck projette de présenter une demande d'agrément du vaccin candidat à la Food and Drug

Administration américaine dans le courant de l'année après avoir rassemblé les résultats d'un essai clinique de plus grande ampleur. Le Gardasil est l'un des deux vaccins anti-HPV à avoir atteint la dernière phase de test. Les laboratoires GlaxoSmithKline au Royaume-Uni et MEDIMMUNE aux États-Unis développent l'autre vaccin candidat. Ce vaccin a obtenu les mêmes résultats contre deux souches virales HPV lors des essais cliniques.



Rédacteur-en-chef

Dr Simon Noble

Rédacteur scientifique en chef

Dr Phil Cohen

Rédacteur scientifique

Kristen Jill Kresge

Directeur de production

Michael Hariton

Éditeur web

Dr Roberto Fernandez-Larsson

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/iavireport) 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.

Quelles informations les études cliniques apportent-elles ?

Les vaccins anti-VIH candidats doivent passer la phase I préclinique et la phase II de test avant la phase III consacrée aux essais d'efficacité à grande échelle qui évaluent la capacité de protection du vaccin contre le VIH ou de ralentissement de l'apparition de la maladie. Néanmoins, avant le commencement des essais de phase III, les chercheurs recourent à des études cliniques pour établir la praticabilité de la recherche dans une collectivité donnée et préparer le site d'essai et les volontaires aux futurs essais de vaccin. Ces études permettent de recueillir des informations essentielles pour concevoir les essais d'efficacité et de savoir sur quelles populations il est plus approprié de tester les vaccins candidats.

Les essais d'efficacité recrutent des milliers de volontaires qui sont suivis pendant plusieurs années. Les études cliniques préparent le site au recrutement et à la fidélisation d'un grand nombre de volontaires. Elles encouragent aussi le développement de centres de recherche scientifique sur place qui constituent une infrastructure indispensable aux futurs essais. Ces centres doivent être en mesure de répondre aux exigences techniques d'essais à grande échelle, de recueillir des données, d'effectuer un grand nombre d'analyses de laboratoire, d'évaluer les procédures d'étude comme les examens physiques ainsi que de prodiguer des soins aux nombreux volontaires.

Les études cliniques contribuent aussi à renforcer le système local de soins qui sera le support des essais à venir. Les volontaires, qui contractent le VIH au cours de l'étude clinique suite à une exposition au virus dans la collectivité, sont adressés à des centres médicaux qui évaluent leur état de santé et leur prodiguent soins et traitement. Pour les femmes enceintes, il existe des programmes de prévention de transmission du VIH de la mère à l'enfant.

Les groupes intéressés par la conduite d'essais de vaccins préventifs contre le VIH effectuent d'abord des études cliniques. Le réseau HIV Prevention Trials Network, l'association du Botswana et du Harvard AIDS Institute, IAVI et d'autres institutions ont lancé des études dans différentes collectivités, principalement en Afrique de l'Est et du Sud.

Études de prévalence et d'incidence

La détermination de la prévalence de l'infection VIH dans une collectivité est une catégorie d'étude importante. La prévalence est le taux de personnes infectées

au sein d'une collectivité donnée à un moment précis. Elle se calcule à partir des résultats d'un échantillon de population. Tous les volontaires des études de prévalence bénéficient d'un conseil et dépistage volontaire anonyme (CDVA) du VIH.

Ce processus comprend la collecte d'informations pertinentes sur les antécédents médicaux, sur les pratiques sexuelles, l'emploi du préservatif et l'historique des MST. Il prépare les soignants et travailleurs sociaux de chaque site à gérer d'importantes cohortes de volontaires. Les personnes qui bénéficient d'un CDVA sont vingt fois plus nombreuses que les volontaires réellement admissibles à l'essai de vaccin. En effet, de nombreux participants ne se portent pas volontaires, tandis que d'autres ne sont pas sélectionnés pour l'étude.

Les volontaires qui risquent de contracter le VIH, mais ne sont pas encore séropositifs, peuvent être recrutés dans les études d'incidence. L'incidence du VIH est le taux annuel de nouvelles infections calculé par leur dénombrement au sein d'une population spécifique sur une période donnée. Les chercheurs doivent connaître le taux d'incidence dans une collectivité pour calculer combien de volontaires recruter dans l'essai d'efficacité afin de montrer si le vaccin empêche l'infection VIH ou ralentit la progression de la maladie. Des études précédentes indiquent que l'incidence du VIH diminue souvent dans les régions où le conseil et dépistage volontaire anonyme et les campagnes de santé publique pour la promotion de la sensibilisation au VIH sont mises en place.

Les études d'incidence font appel à plusieurs milliers de volontaires par site et durent de 2 à 4 ans. Les participants bénéficient d'un conseil et dépistage volontaire anonyme au moins tous les trois mois. L'association du Botswana et du Harvard AIDS Institute mène actuellement une étude au Botswana en collaboration avec le réseau HIV Vaccine Trials Network afin d'évaluer l'incidence du VIH.

Étude précoce de l'infection

Une autre catégorie d'étude suit un sous-groupe de participants aux études d'incidence ayant récemment contracté le VIH par exposition au virus dans la collectivité. Elle permet aux chercheurs d'identifier les caractéristiques de la souche virale responsable de l'infection et de connaître la première réaction du système immunitaire à l'infection VIH. Les chercheurs espèrent ainsi apprendre comment élaborer des vaccins anti-VIH à partir de ces études.

La surveillance des volontaires nouvellement séropositifs permet de dresser un tableau général de la progression naturelle de l'infection dans la collectivité. Comprendre comment l'infection progresse normalement aidera les chercheurs à évaluer si un vaccin candidat est capable de ralentir l'apparition de la maladie dans les essais de vaccin. La plupart des connaissances sur le VIH proviennent de l'étude de populations en Amérique du Nord, en Europe et en Thaïlande. C'est moins vrai pour les populations africaines au sein desquelles existent différentes souches de VIH et où la santé générale des collectivités varie. IAVI cherche actuellement à obtenir un agrément pour lancer une étude de ce genre sur six sites au Kenya, au Rwanda et en Zambie.

Référentiel des examens de laboratoire

Les études cliniques peuvent aussi aider les chercheurs à comprendre l'état de santé de la population locale à l'aide d'examens de laboratoire. Cette catégorie d'étude inclut les volontaires bien portants et séronégatifs. Il est important pour les chercheurs d'établir un profil des antécédents sanitaires de la collectivité afin de différencier correctement, lors des essais de vaccin, les maladies survenant naturellement et ne pas leur attribuer les symptômes dus aux effets secondaires du vaccin candidat. La majorité des données existantes sur les examens de laboratoire réunies auprès des populations d'Amérique du Nord et d'Europe ne pourraient pas s'appliquer aux Africains.

Pour comprendre l'état de santé général d'une population, les chercheurs procèdent à un historique médical, à des examens physiques et analysent les résultats de nombreux tests de laboratoire. Ils établissent ensuite un référentiel pour chaque résultat d'examen des volontaires séronégatifs. Les facteurs génétiques et nutritionnels ainsi que la présence de maladies communes dans la collectivité peuvent affecter les résultats des examens de laboratoire. Une fois dressé, ce référentiel permet de déterminer si un volontaire est à même de participer à un essai de vaccin et aide les chercheurs à évaluer l'état de santé des volontaires au cours de l'essai.

D'autres études visent à découvrir le degré d'immunité préexistante à divers virus qui servent de vecteurs aux vaccins candidats (voir la Question de fond de février intitulée Comprendre l'immunité préexistante). Le niveau d'immunité préexistante à certains vecteurs viraux revêt une grande importance pour les chercheurs, car il peut atténuer la réponse immunitaire au vaccin candidat.