

VAX

LE BULLETIN DE IAVI

www.iavi.org

VAX est un bulletin mensuel résumé qui présente des versions synthétiques et moins techniques d'articles du « IAVI Report », la lettre d'information sur la recherche de vaccins anti-VIH, publiée par l'Initiative internationale des vaccins contre le sida (International AIDS Vaccine Initiative – IAVI). VAX est actuellement disponible en anglais, français, espagnol et 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 précisant la langue choisie à l'adresse suivante : VAX@iavi.org.

La reproduction des articles de VAX dans leur intégralité est largement permise dans la mesure où elle s'accompagne de la mention suivante : « Cet article est issu du numéro (mois/année) de VAX, publié par l'International AIDS Vaccine Initiative (www.iavi.org) ». Un modèle de mise en page VAX est également disponible pour les groupes désireux de publier leurs propres éditions, en combinant des articles de VAX avec des informations locales. Pour plus d'information, adressez un e-mail à VAX@iavi.org.

AVRIL 2004
Vol.2 ■ N° 3

Dans ce numéro

RECHERCHE & ESSAIS

- ◆ Lancement d'un essai de vaccin multiclade au Massachusetts

INFORMATIONS DU MONDE

- ◆ Conférence 2004 sur les microbicides à Londres

EN SAVOIR PLUS

- ◆ Fabrication du vaccin anti-VIH

QUESTION DE FOND

- ◆ Comprendre le mode de développement d'un vaccin

RECHERCHE & ESSAIS

◆ Lancement d'un essai de vaccin multiclade au Massachusetts

En avril, les chercheurs de l'école de médecine de l'Université du Massachusetts ont commencé à recruter 36 volontaires en bonne santé et séronégatifs pour l'essai de phase I d'un vaccin préventif contre le VIH. Les vaccins testés sont à base d'ADN et de protéines gp 120 recombinées. C'est le docteur Shan Lu, professeur de médecine responsable des recherches sur le vaccin anti-VIH dans cette université, qui a développé ces deux vaccins candidats en collaboration avec les Advanced Bioscience Laboratories. Ils s'inscrivent dans une stratégie de « primo-immunisation » qui utilise deux vaccins différents et administrés séparément.

Ces deux vaccins intègrent le matériel génétique de quatre souches diverses (ou clades) de VIH. Produit en laboratoire, ce matériel ne peut pas provoquer d'infection à VIH. Les clades sont des lignées du virus VIH qui appartiennent à la même famille génétique. Chaque région du globe possède ses clades ou sous-types.

On ne sait pas encore s'il sera possible d'élaborer un vaccin « universel » contre toutes les souches du VIH ou s'il sera nécessaire d'en développer plusieurs qui correspondront aux sous-types les plus courants dans chaque région. Les données tirées des essais de vaccins multiclades favoriseront la compréhension des incidences de la diversité génétique du VIH sur la conception du vaccin.

Au tout début de la phase I de l'essai, les chercheurs pourront effectuer des analyses à partir des prélèvements sanguins des volontaires pour voir si les réponses immunitaires engendrées par les vaccins concernent les différentes souches de VIH. Ces analyses n'apporteront pas de conclusion définitive, mais des informations utiles sur la possibilité de concevoir une protection « interclade » à l'aide d'un seul vaccin.

Vaccins à base d'ADN : les vaccins anti-VIH à base d'ADN intègrent une molécule très proche d'un fragment de génome de VIH (matériel génétique qui contient toutes les

informations nécessaires au virus pour se répliquer lui-même). Ce fragment est incapable d'engendrer une infection par le VIH, mais son introduction dans l'organisme peut susciter des réponses immunitaires susceptibles de combattre le VIH

Gp 120 (glycoprotéine 120) : la glycoprotéine est présente sur l'enveloppe externe du VIH, la gp 120 permet au virus de se fixer sur la cellule T4 pour l'infecter. On l'a étudiée à titre de vaccin anti-VIH expérimental car l'enveloppe externe est la première partie du virus que les défenses appelées anticorps neutralisants « identifient ».

Recombinant : la recombinaison est le processus par lequel le matériel génétique issu de deux sources différentes se rassemble. Le recombinant est le nouveau matériel génétique formé ou la protéine produite.

INFORMATIONS DU MONDE

◆ Conférence 2004 sur les microbicides à Londres

Plus de 700 participants en provenance de 50 pays se sont rassemblés à Londres pour la troisième conférence semestrielle sur les microbicides (du 28 au 31 mars 2004) consacrée à la recherche d'une crème ou d'un gel rectal ou vaginal susceptible de bloquer l'infection à VIH. Ce champ de recherche s'est considérablement élargi au cours des quatre dernières années, et le lancement de six essais d'efficacité à grande échelle en 2004 sont programmés. Plus de 60 microbicides sont par ailleurs à l'étude à différents stades de développement pré-clinique et clinique (voir *Question de fond*).

Les présentations scientifiques ont mis l'accent sur les défis que les microbicides sont appelés à relever. Plusieurs chercheurs ont axé leur intervention sur les récentes découvertes relatives au mode de transmission de l'infection à VIH au cours des rapports sexuels. Le VIH peut infecter toutes sortes de cellules de la muqueuse du vagin, du col de l'utérus et du rectum. Comme le virus emprunte différents chemins dans l'organisme, le microbicide devra certainement bloquer l'infection d'un

UNE PUBLICATION DU IAVI REPORT

[Lettre d'information de l'Initiative internationale de vaccins anti-VIH]

grand nombre de cellules variées.

D'autres intervenants ont exposé les questions éthiques soulevées par les essais de microbicides dont la plupart se posent également pour l'expérimentation des vaccins anti-VIH. Le défi consiste à assurer des traitements et des soins de haute qualité aux volontaires des essais susceptibles de contracter le VIH et à définir quand et comment impliquer les partenaires masculins des femmes volontaires. (Un rapport complet sur l'état d'avancement de la recherche sur les microbicides figurera dans un prochain numéro de *VAX*).

EN SAVOIR PLUS

◆ Fabrication du vaccin anti-VIH

Le développement d'un vaccin anti-VIH est une tâche complexe qui comporte de multiples étapes telles que les expériences de laboratoire et les essais cliniques (voir *Question de fond*). L'identification de vaccins candidats prometteurs ne constitue néanmoins qu'une partie des efforts requis. Domaine rarement pris en considération dans l'élaboration du vaccin anti-VIH, le processus de fabrication constitue l'essentiel du travail.

Fabriquer un vaccin requiert en effet de nombreux moyens. Il faut une infrastructure de production dotée d'équipements scientifiques spéciaux, des chercheurs et des techniciens très bien formés auxquels s'ajoute la fourniture des substances utilisées pour faire le vaccin. Il est indispensable de disposer de ces ressources longtemps avant que le vaccin ne fasse la preuve de son efficacité et ne reçoive un agrément pour généraliser son utilisation, car les essais cliniques ne peuvent prendre place sans la livraison de doses suffisantes et facilement accessibles de vaccin candidat.

Les acteurs impliqués dans le vaccin anti-VIH accordent une attention grandissante aux impératifs de la fabrication et ont ainsi repéré quelques lacunes importantes dans les moyens actuellement déployés. En 2003, les chefs de file de la recherche ont donc proposé de créer une entreprise pour le vaccin anti-VIH destinée à améliorer la collaboration afin de résoudre des problèmes majeurs comme celui de la fabrication. En février 2004, les groupes de travail de cette entreprise consacrés à la fabrication et au développement du produit ont commencé à ébaucher un plan stratégique pour combler les besoins dans ces domaines.

Ce plan élaboré par l'entreprise s'efforcera de remédier à la pénurie de moyens de fabrication qui risque de ralentir la cadence des essais cliniques, voire de retarder l'accès à un vaccin anti-VIH efficace après sa mise au point.

Production des vaccins

La production de médicaments repose en général sur la combinaison de toute une variété de substances chimiques. Les vaccins s'appuient cependant sur des systèmes biologiques qui impliquent l'emploi d'organismes vivants dans leur fabrication. Les chercheurs tirent parti des fonctions normales des cellules animales et bactéries qui produisent de nombreuses substances variées et exploitent ces possibilités pour leur vaccin.

Par exemple, les vaccins à base d'ADN sont une réplique d'un petit fragment de matériel génétique du VIH incapable de provoquer une infection. La manière la plus efficace de produire ces molécules en grande quantité est de charger des microorganismes de le faire. Chaque microorganisme fonctionne comme une usine miniature de vaccin à base d'ADN.

Il faut habituellement neuf mois pour mener à terme la production d'un lot de vaccins. Au cours de cette période, on fabrique, on analyse, on emballe et on étiquette le vaccin. On surveille soigneusement chaque étape de ce processus pour s'assurer que le fabricant répond aux normes internationales de l'assurance de qualité et du contrôle de qualité. Ces normes internationales s'appliquent aussi bien aux vaccins expérimentaux qu'aux produits agréés. Elles garantissent la sécurité, la qualité des vaccins et l'homogénéité de tous les lots.

Défis : processus de développement et capacité de fabrication

Avant la fabrication d'un vaccin, les chercheurs doivent identifier précisément toutes les étapes du processus de production et déterminer comment les mener à bien. C'est ce qu'on appelle un « processus de développement ». La plupart des vaccins passent par plusieurs stades de développement. La première phase commence lorsque les chercheurs élaborent un concept prometteur en laboratoire et qu'il mette en place un processus de production de vaccin en quantité suffisante pour procéder à des essais sur des animaux et, plus tard, sur des hommes. Le volume de vaccin requis pour les essais de tolérance est relativement modeste.

Si un vaccin montre qu'il est sûr lors

des essais de tolérance à petite échelle, on peut alors effectuer ensuite des essais à moyenne et grande échelle. On recrute des milliers de volontaires pour les essais de très grande envergure. À ce stade, le processus de fabrication doit être étendu pour produire des quantités de vaccin plus importantes.

Le développement requiert des experts en biotechnologie. Ce sont actuellement les grands laboratoires pharmaceutiques qui concentrent la majorité de ces experts en leur sein alors que la plupart d'entre eux ne développent aucun vaccin anti-VIH. Certains développeurs de vaccins anti-VIH s'inquiètent des conséquences de cette pénurie de ressources humaines susceptible de retarder la livraison de vaccins candidats potentiels destinés aux essais cliniques.

La capacité de fabrication fait aussi gravement défaut et on manque notamment à l'heure actuelle d'infrastructures équipées pour la production des vaccins anti-VIH qui sont testés lors des essais cliniques. Il n'existe déjà qu'un nombre limité d'usines en mesure de produire des vaccins agréés comme ceux de la rougeole, des oreillons et de la poliomyélite. Il en faut encore de nouvelles pour les vaccins anti-VIH expérimentaux. Elles doivent avoir la capacité de fabriquer des vaccins avec différents systèmes biologiques puisque nous ignorons toujours quels procédés nous utiliserons pour concevoir un vaccin véritablement efficace.

Nécessité d'une planification anticipée

Il se passera probablement plusieurs années avant la mise au point d'un vaccin anti-VIH préventif. Les chercheurs doivent cependant commencer à faire des projets en prévision du jour où les essais cliniques permettront de démontrer son efficacité. La demande de vaccins sera alors pressante dans le monde entier. La seule façon de satisfaire ce besoin sera de faire appel à des usines de production à grande échelle équipée pour fabriquer le nouveau vaccin.

Ces usines ne peuvent sortir de terre en une nuit. La construction et l'agrément d'une nouvelle usine exigent entre cinq et sept ans et un investissement de centaines de millions de dollars pour qu'elle fonctionne correctement et réponde aux obligations réglementaires internationales ainsi qu'aux normes de contrôle et d'assurance



de qualité.

On ne sait pas si l'un des vaccins actuellement testés lors des essais cliniques contribuera à prévenir l'infection à VIH ou la maladie. Les acteurs intéressés ne peuvent pourtant pas attendre de connaître cette information pour commencer à investir dans des capacités de production à grande échelle. Un tel attermoisement pour-

rait en effet coûter la vie à des millions de personnes. Les développeurs doivent en revanche prendre le risque d'investir dans des moyens de production avant de savoir si le vaccin sera efficace ou pas.

Aucun laboratoire ne peut satisfaire seul aux nécessités du processus de mise au point et de fabrication du vaccin anti-VIH. Le plan stratégique des groupes de

travail de l'entreprise pour le vaccin anti-VIH constitue un tremplin pour accroître la collaboration et la coordination entre les divers acteurs.



IAVI Report En ligne

Lettre d'information sur la recherche internationale des vaccins anti-VIH www.iavireport.org

www.iavireport.org

- *IAVI Report* a le plaisir d'annoncer le lancement de son nouveau site web. Source d'information centralisée, *IAVI Report* en ligne englobe tous les aspects de la recherche du vaccin anti-VIH et des disciplines scientifiques connexes qui vont des connaissances fondamentales de la virologie moléculaire et de l'immunologie au champ d'application de la prévention du VIH.
- Actualisé quotidiennement avec les informations les plus pertinentes sur le sida et le VIH en provenance du monde entier auxquelles s'ajoute une synthèse des recherches les plus intéressantes sur le vaccin anti-VIH, *IAVI Report* est une source globale d'information pour les chercheurs, les militants associatifs, les décideurs politiques et toutes les personnes qui s'intéressent au progrès de la mise au point d'un vaccin anti-VIH préventif efficace.
- *IAVI Report* en ligne rassemble tous les articles d'actualité et les archives des éditions imprimées de *IAVI Report* et aussi de *VAX*, bulletin mensuel non technique disponible en anglais, français, allemand, portugais et espagnol. *IAVI Report* en ligne comporte une nouvelle fonctionnalité de publication anticipée qui lui permettra de présenter directement sur le web des articles du *IAVI Report* dès leur disponibilité et avant l'édition imprimée.
- Les visiteurs du site pourront s'abonner gratuitement à tous les bulletins de *IAVI Report* et choisir divers formats électroniques ou d'impression.
- Le docteur Roberto Fernandez-Larsson, rédacteur en chef de *IAVI Report* en ligne, est virologue de formation. Il a précédemment travaillé pour *AIDScience* où, en qualité de rédacteur en chef, il a développé et dirigé le site de recherche du vaccin et de prévention du sida parrainé par le magazine *Science*.

POINTS FORTS DE IAVI REPORT EN LIGNE

Articles : Articles de fond sur les thèmes d'actualité traités par la rédaction de *IAVI Report* et d'autres intervenants.

Entretiens : Des personnalités de marque impliquées dans le développement du vaccin anti-VIH traitent des questions importantes.

Cinq langues : Les numéros de *VAX* sont traduits de l'anglais au français, à l'allemand, au portugais et à l'espagnol.

Questions de fond : Réponses aux questions relatives au vaccin anti-VIH traitées de façon non technique pour permettre au lecteur sans formation scientifique d'élargir sa compréhension.

Actualités du VIH et du sida à la une : Mise à jour quotidienne des informations diffusées par les principaux médias internationaux sur la recherche sur le VIH avec publication d'un petit extrait ou résumé de l'article et indication d'un lien avec la source d'information.

Journal hebdomadaire du VIH et du sida : Mise à jour chaque semaine, cette rubrique présente des articles scientifiques choisis par la rédaction de *IAVI Report* pour leur importance et leur pertinence à l'égard de la recherche d'un vaccin anti-VIH et des disciplines connexes.

Nouvelles : Cette rubrique met en relief les informations relatives au VIH et au sida les plus brûlantes de la semaine.

Fonctions spéciales : Cette rubrique contient des bases de données, des affiches, des cartes, des anthologies et des archives de projets spécifiques.

Autres fonctions :
Calendrier des réunions

Les chercheurs de la semaine

Bientôt :
Traduction en français, espagnol, portugais et allemand :
Articles traduits au format HTML et accompagnés des liens appropriés pour les lecteurs non anglophones.

Revue des sites consacrés à la recherche sur le sida et le VIH

REDACTEUR EN CHEF
Dr. Simon Noble

REDACTRICE
Emily Bass

PRODUCTION MANAGER
Michael Hariton

REDACTEUR EN CHEF WEB
Dr. Roberto Fernandez-Larsson

La Question de fond traitée dans ce numéro de *VAX* est extraite d'un article de Sheri Fink publié à l'origine dans le numéro de février-avril 2004 de *IAVI Report*. Tous les articles ont été rédigés par Emily Bass.



VAX est un bulletin mensuel résumé qui présente des versions synthétiques et moins techniques d'articles du *IAVI Report*, la lettre d'information sur la recherche de vaccins anti-VIH publiée par l'Initiative internationale des vaccins contre le sida (International AIDS Vaccine Initiative - IAVI). *VAX* est actuellement disponible en anglais, en français, en allemand, en espagnol et en portugais au format PDF (www.iavi.org/iavireport) ou sous la forme d'un 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 mondiale qui a pour mission d'accélérer le développement et la distribution de vaccins préventifs anti-VIH, dans l'espoir de mettre fin à l'épidémie de sida. 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.

Copyright © 2004

Le développement d'un vaccin est un long processus de mise à l'essai d'idées et de vaccins candidats visant à identifier un vaccin sûr et efficace, susceptible d'être produit de façon fiable et abordable, puis distribué à tous ceux qui en ont besoin. Le processus de développement se divise en cinq phases successives. Tous les médicaments, vaccins et microbicides passent par ces phases préparatoires. Les chercheurs, les laboratoires de fabrication, les décideurs politiques et les militants associatifs travaillent simultanément, plusieurs stades durant, sur différents vaccins candidats. L'accomplissement des trois premières phases par le vaccin candidat peut requérir dix ans ou plus pour identifier le vaccin candidat appelé à obtenir un agrément pour la généralisation de son emploi. L'exemple des vaccins anti-VIH illustre ci-dessous ces cinq phases.

Elaboration de l'idée et science fondamentale

Le développement du vaccin commence par la science fondamentale qui inclut les expériences et l'observation des divers aspects du VIH et du système immunitaire. Ce sont les laboratoires universitaires, les instituts de recherche et les laboratoires pharmaceutiques qui mènent les recherches en science fondamentale. Les chercheurs utilisent différentes techniques pour isoler le virus et les cellules humaines immunitaires et étudier le type de cellules infectées par le VIH, comment il les tue et quels effets produit alors son action sur d'autres types de cellules. Ces études préliminaires s'appellent des « essais in vitro ». L'expression in vitro (du latin vetrum, « verre ») s'emploie pour les études menées hors d'un organisme vivant. Les essais in vitro permettent aux chercheurs d'observer des processus qui se déroulent habituellement dans le corps humain. Certaines expériences de science fondamentale étudient les réponses immunitaires au VIH de petits animaux comme les souris. La science fondamentale fournit des indications sur la façon d'améliorer les vaccins.

Développement pré-clinique

Les tests pré-cliniques portent sur la pureté et la composition des vaccins candidats et incluent également une première évaluation des effets du vaccin contre le VIH. Certains de ces tests s'effectuent in vitro et d'autres nécessitent des animaux (les tests sur les animaux ou les hommes s'appellent des expériences in vivo). Par exemple, les chercheurs peuvent essayer de concevoir un vaccin qui suscite des réponses immunitaires capables de maîtriser efficacement la croissance du VIH dans les cellules. Il est possible de le tester en immunisant les souris, puis en étudiant leurs cellules immunitaires in vitro pour voir si elles stoppent la propagation du VIH. On recourt à ces expériences pour rassembler de premières informations sur « l'immunogénéicité » qui évalue le genre et l'ampleur des réponses immunitaires engendrées par le vaccin. Si le vaccin candidat semble prometteur, on réalise des tests supplémentaires sur des singes. Les chercheurs administrent le vaccin expérimental au singe et lui inoculent ensuite la souche simienne du VIH appelée virus de l'immunodéficience simiesque (VIS) pour voir si le vaccin leur apporte une protection quelconque. Les études pré-cliniques rassemblent aussi des informations complètes sur la sécurité du produit. Seule une proportion infime des vaccins soumis à l'étape pré-clinique poursuit son développement.

Tests cliniques

Un essai clinique est une étude entreprise sur l'homme qu'on utilise pour répondre aux questions soulevées par un médicament, un vaccin ou un traitement médical. Les essais cliniques comportent des phases successives dont chacune éclaire un problème différent. Les essais de tolérance de phase I des vaccins anti-VIH visent à déterminer si un petit groupe de personnes séronégatives, qui a subi des examens de santé approfondis, tolère le vaccin. La phase I des essais peut aussi concerner l'immunogénéicité du

vaccin. La phase II des essais de vaccin vise à déterminer l'immunogénéicité et la tolérance au vaccin de centaines de personnes séronégatives et généralement réputées en bonne santé. Elle permet également de déterminer quelle est la meilleure voie d'immunisation pour le vaccin, le dosage et le rythme d'administration les plus appropriés. La phase III des essais « d'efficacité » du vaccin anti-VIH requiert des milliers de volontaires pour savoir si ce vaccin apporte une protection contre le VIH ou atténue la gravité de la maladie chez les personnes vaccinées qui ont été infectées plus tard par le VIH lors de contacts à hauts risques. Si la phase III de l'essai montre qu'un vaccin candidat présente l'un des deux avantages, il peut progresser jusqu'au stade de l'agrément et de l'autorisation. Cette série d'essais inclut parfois une longue phase IV après l'agrément.

Autorisation et agrément

Si la phase III d'un essai montre que le vaccin candidat a des effets positifs, ses développeurs peuvent alors poser leur candidature auprès des organismes de réglementation pour obtenir un agrément. Aux Etats-Unis, l'organisme de réglementation est la Food and Drug Administration, dans l'Union européenne, c'est l'Agence européenne pour l'évaluation des médicaments (EMA) et, en Afrique du Sud, c'est le Medicines Control Council.

Ces organismes examinent toutes les propriétés du produit, son processus précis de fabrication, sa composition, les avantages et les risques de son emploi, l'étiquetage et l'emballage qui sera utilisé pour informer le public sur sa nature. Leur tâche consiste à déterminer si le produit est sûr et présente des bienfaits suffisants pour être mis à la disposition du public.

Plusieurs facteurs sont susceptibles d'influencer leur décision d'agréer les vaccins anti-VIH. Parmi eux figurent les avantages et l'efficacité observés à la phase III de l'essai et la catégorie de population recrutée pour cet essai. Certains organismes de réglementation peuvent exiger un second essai de confirmation de phase III qui teste le produit sur un autre échantillon de population ou une classe d'âge ou sur une région du globe différente.

Les décideurs politiques et militants associatifs travaillent actuellement au développement et au renforcement de l'expertise des organismes de réglementation dans les pays en développement et à l'élaboration de stratégies pour accélérer les processus d'autorisation et d'agrément.

Fabrication et délivrance

Dès qu'un vaccin efficace a été mis au point, il doit être fabriqué en quantité suffisante pour répondre à la demande mondiale. La production de ces vaccins nécessite des usines de fabrication à grande échelle qui sont coûteuses et longues à construire. C'est la raison pour laquelle les développeurs de vaccins commencent à planifier les capacités de fabrication longtemps avant l'agrément du produit et même avant les résultats de la phase III.

Il est également indispensable de disposer de systèmes et de stratégies de délivrance du vaccin aux populations qui en ont besoin. Ces systèmes requièrent des installations de stockage, des équipements et des personnels formés pour administrer des vaccins en toute sécurité. Les stratégies comprennent des campagnes d'assistance et d'éducation pour expliquer aux populations comment fonctionne le vaccin, qui doit l'utiliser et pourquoi il ne remplace pas les préservatifs ou autres moyens de protection contre le VIH puisque toutes ces stratégies devraient peut-être être utilisées conjointement.

Adaptation d'articles de décembre 2003 à mars 2004 extraits d'Uganda AIDS Vaccine Update, bulletin d'information de l'Uganda Virus Research Institute-Programme de vaccination anti-VIH IAVI. Pour en savoir plus ou télécharger le bulletin d'information, consultez www.iavi.org/uganda

QUESTION
DE FOND
Comprendre
le mode de
développement
d'un vaccin