

vax

LE BULLETIN DE IAVI

www.iavi.org

VAX est un bulletin mensuel qui présente des versions résumées et moins techniques d'articles du « IAVI Report », 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, français, espagnol et portugais sous un format PDF (www.iavi.org/iavi-report) 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

La reproduction d'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. Si vous souhaitez recevoir VAX par e-mail, envoyez-nous votre demande, en spécifiant la langue choisie, à l'adresse suivante : VAX@iavi.org

FÉVRIER 2004

Vol. 2 - n° 1

Dans ce numéro

RECHERCHE & ESSAIS

- ◆ IAVI et ses partenaires lancent deux essais de vaccin de phase I
- ◆ Chiron entame un essai de vaccin de phase I
- ◆ Les vaccins à la conférence 2004 sur les rétrovirus

INFORMATIONS DU MONDE

- ◆ Une subvention de taille pour un vaccin contre la tuberculose

EN SAVOIR PLUS

- ◆ L'impact des autres maladies sur les essais de vaccins anti-VIH

QUESTION DE FOND

- ◆ Comprendre le système immunitaire : Comment les vaccins interagissent-ils avec le système immunitaire ?

RECHERCHE & ESSAIS

- ◆ IAVI et ses partenaires lancent deux essais de vaccin de phase I, tandis que VaxGen publie les résultats de l'essai de phase III effectué en Thaïlande.

En partenariat avec des centres de recherche publics et privés, IAVI a lancé en décembre 2003 deux essais de vaccins anti-VIH sur l'homme. Ces essais s'effectuent sur deux vaccins candidats différents qui tenteront d'empêcher l'infection par le VIH. Le premier essai est le fruit de la collaboration entre IAVI et l'Aaron Diamond AIDS Center (ADARC), filiale de Rockefeller University (New York). Baptisé ADVAX, le nouveau vaccin testé est à base d'ADN et contient des fragments de matériel génétique d'un **clade** du VIH. Aucun des composants du vaccin n'est susceptible de déclencher une infection par le VIH. Le clade C est le sous-type de VIH le plus répandu dans le monde et on le trouve aussi bien en Chine qu'en Inde et en Afrique subsaharienne. Quarante-cinq hommes et femmes séronégatifs et en bonne santé participeront à l'étude, qui testera la tolérance et l'**immunogénicité** du vaccin.

Le deuxième essai, né de la collaboration entre IAVI, Targeted Genetics Corporation et Columbus Children's Research Institute, sera entrepris en Allemagne et en Belgique. Ce sera la première fois qu'un essai de vaccin contre le sida aura lieu en Allemagne. Il testera un vaccin appelé tgAAC09 AAV, qui renferme des fragments de matériel génétique du clade C du VIH insérés dans l'enveloppe externe d'un virus adéno-associé (AAV). Comme l'enveloppe est retirée de l'AAV, le vaccin ne contient pas le virus actif. Aucun des composants du vaccin n'est donc susceptible de provoquer une infection par le VIH. Cet essai inclura jusqu'à cinquante volontaires.

clade : Groupe de formes du VIH génétiquement apparentées. Les clades constituent des sous-types génétiques et correspondent généralement à des schémas de distribution géographique. Par exemple, les clades A et D sont les plus courants en Afrique, tandis que le

clade B se trouve plutôt en Amérique du Nord et en Europe.

immunogénicité : Force des réponses immunitaires provoquées par un vaccin. Des tests de laboratoire sur un échantillon de sang du volontaire mesurent ces réponses.

- ◆ Chiron entame un essai de vaccin de phase I

En décembre 2003, Chiron Corporation a lancé son premier essai de vaccin contre le sida dans le cadre de sa stratégie de prévention. Chiron finance cet essai conjointement avec l'US National Institute of Allergy and Infectious Diseases. L'essai sera conduit par le réseau américain d'essais de vaccins anti-VIH (HVTN) et fera appel à 168 volontaires répartis sur 10 sites aux Etats-Unis. Il testera la tolérance et l'immunogénicité de la combinaison de deux vaccins administrés à différents moments. On espère que cette stratégie de « prime-boost » produira une plus grande variété de réponses immunitaires que l'un ou l'autre des vaccins utilisé isolément. Le premier vaccin dénommé DNA/PLG intègre des fragments synthétiques de matériel génétique de clade B du VIH. Le deuxième vaccin s'appelle gp 140. C'est une copie d'une partie de « l'enveloppe » externe qui entoure le VIH. Ni l'un ni l'autre vaccin ne contient de matériel susceptible de provoquer une infection par le VIH.

- ◆ Les vaccins à la conférence 2004 sur les rétrovirus

La 11e Conférence sur les rétrovirus et les infections opportunistes s'est tenue à San Francisco du 8 au 11 février et a rassemblé plus de 3500 chercheurs et militants du monde entier. Le thème principal de cette conférence annuelle est la recherche fondamentale sur les rétrovirus (famille de virus dont le VIH fait partie), ainsi que le traitement du VIH et les soins. Cette année, néanmoins, plusieurs séances étaient consacrées à l'état actuel de la recherche sur les vaccins contre le sida. Les chercheurs ont abordé plusieurs questions, notamment les enjeux du développement de vaccins appelés à produire de puissants **anticorps neutralisants** (cf.

UNE PUBLICATION DU IAVI REPORT

[Lettre d'information de l'Initiative Internationale de vaccins contre le sida]

Question de fond) contre le VIH, les enseignements tirés des essais de vaccins à grande échelle et le meilleur mode d'utilisation des fonds à la disposition de la recherche.

Stephen Lewis, émissaire spécial des Nations Unies en Afrique, a prononcé une allocution dans laquelle il a déclaré : « Il est important de noter qu'il n'y a jamais eu autant de candidats vaccins à l'étude ». Stephen Lewis a ajouté que « le vaccin contre le sida concerne également la condition féminine », puisqu'il apportera aux femmes « la protection suprême contre l'infection par le VIH sans requérir aucune participation du partenaire masculin ». Saluant le travail de IAVI, il a souligné la nécessité pour l'industrie pharmaceutique et la recherche publique d'accroître leur activité.

Anticorps neutralisants : Défenses immunitaires qui recouvrent la surface des microbes (comme le VIH) présents dans le sang. Les anticorps neutralisants les empêchent de se multiplier ou d'infecter des cellules.

INFORMATIONS DU MONDE

◆ Une subvention de taille pour un vaccin contre la tuberculose

En février, la Fondation Bill et Melinda Gates a annoncé l'allocation de 82,9 millions de dollars pour financer la recherche d'un vaccin contre la tuberculose. Ces subsides sont les plus importants jamais octroyés à la recherche dans ce domaine. Ils ont été versés à l'Aeras Global TB Vaccine Foundation, organisme de recherche situé aux Etats-Unis qui développe deux candidats vaccins. Actuellement, le seul vaccin antituberculeux disponible est le BCG, qui protège essentiellement les nouveau-nés et les jeunes enfants contre des affections graves, mais n'est pas aussi efficace pour les adultes. La lenteur de la recherche est due au manque de fonds et d'implication de la part des laboratoires pharmaceutiques, c'est-à-dire à des facteurs identiques à ceux qui freinent la recherche d'un vaccin anti-VIH. La tuberculose est l'une des principales causes de décès des populations infectées par le VIH. C'est pourquoi la découverte d'un vaccin antituberculeux efficace est une priorité. Selon le docteur Jerald Sadoff,

Président d'Aeras, il faudra huit à dix ans pour évaluer et mettre à disposition les futurs vaccins s'ils s'avèrent efficaces.

EN SAVOIR PLUS

◆ L'impact des autres maladies sur les essais de vaccins anti-VIH

Le sida est la plus grave menace sanitaire dans le monde actuel. Néanmoins, il existe simultanément d'autres maladies qui engendrent des problèmes majeurs dans plusieurs régions frappées par l'épidémie de sida, comme l'Afrique subsaharienne, l'Asie et l'Amérique latine. Les autres maladies largement répandues sont les helminthiases (infections dues à des vers intestinaux), la tuberculose, le paludisme et les maladies sexuellement transmissibles autres que le VIH. Pour être efficace, un vaccin contre le sida devra fournir une protection aux populations qui sont (ou ont été) atteintes d'autres infections. C'est l'une des raisons pour lesquelles des essais de vaccin anti-VIH sont réalisés dans ces régions en développement. Ils apporteront des informations précieuses sur l'impact des autres maladies sur les essais de vaccin contre le sida.

C'est un centre d'intérêt relativement nouveau pour tous les domaines de la recherche sur les vaccins. La plupart des vaccins actuels, y compris contre la poliomyélite et la rougeole, ont reçu leur agrément sur la base des résultats d'essais à grande échelle effectués aux Etats-Unis et en Europe, où le système sanitaire est généralement efficace et où les maladies telles que la tuberculose sont relativement peu courantes. Après leur agrément, ces vaccins ont finalement été distribués dans le monde entier et ont été accessibles aux populations pauvres. C'est seulement à ce stade que les chercheurs ont commencé à rassembler des informations sur le mode d'action des vaccins auprès des habitants des pays en développement.

Des vaccins plus récents, visant notamment le *Streptococcus pneumoniae* (responsable de la pneumonie et de la méningite) et le virus de l'hépatite B, ont été évalués dans des pays en développement, notamment en Afrique du Sud et en Thaïlande. Le vaccin anti-VIH est cependant le premier à intégrer les pays en développe-

ment à toutes les phases des essais, des petites études sur la tolérance aux tests d'efficacité à grande échelle. Plusieurs raisons motivent cet

intérêt. En premier lieu, les pays en développement présentent les plus forts taux annuels de nouvelles infections par le VIH. Il faut mener les essais d'efficacité du vaccin anti-VIH là où la fréquence des infections est la plus importante, afin qu'ils fournissent des réponses rapides sur la qualité de la protection. Ces essais testent un vaccin en comparant le nombre d'infections par le VIH (par contact à haut risque comme les relations sexuelles non protégées) dans un groupe de volontaires ayant reçu le vaccin avec le nombre d'infections dans un groupe à qui on a administré une substance inactive appelée **placebo**. On peut effectuer cette comparaison très rapidement au sein de populations présentant chaque année un nombre élevé de nouvelles infections.

En deuxième lieu, ces essais procurent des informations sur l'efficacité des vaccins candidats dans les régions qui en ont le besoin le plus urgent, c'est-à-dire les pays en développement où la pauvreté, l'indigence des soins médicaux et la présence de nombreuses autres maladies sont le lot quotidien d'une grande partie de la population. La collecte de ces informations revêt une grande importance, puisqu'on a la preuve que certains vaccins agissent différemment sur les populations des pays en développement que sur celles des pays développés.

Quelques études restreintes sur le BCG, les vaccins contre le choléra et le tétanos toxoïde et le vaccin oral contre la poliomyélite ont montré que les habitants des pays en développement avaient une réactivité immunitaire plus faible que ceux des pays industrialisés ayant bénéficié du même vaccin. L'une des explications possibles de cette différence tient dans le fait que **le système immunitaire** élabore des réponses spécifiques pour chaque infection auquel l'organisme est confronté (*cf. Question de fond*). Des réponses immunitaires préexistantes à d'autres infections pourraient altérer la capacité de ces populations à élaborer une réponse immunitaire à ces vaccins.

Cette éventualité ne signifie pas pour autant que ces vaccins sont inefficaces

dans les pays en développement. Selon ces études, augmenter la dose de vaccin administrée aux populations des pays en développement stimule généralement leurs réponses immunitaires. Ce constat implique toutefois que les essais de vaccin anti-VIH prennent en compte les infections préexistantes des populations qui participent aux essais ou sont appelées à recevoir un jour un vaccin agréé.

L'Unité d'évaluation des vaccins du Chris Hani Baragwanath Hospital de Soweto (Afrique du Sud) a récemment conduit une étude pour détecter la présence d'une helminthiase sur plus de 100 volontaires pour un essai de vaccin anti-VIH. Certaines études ont en effet montré la corrélation qui existe entre ces infections parasitaires et la faiblesse des réponses immunitaires aux vaccins contre le tétanos, la tuberculose et le choléra.

« Les infections helminthiques et l'exposition à d'autres types de vers sont beaucoup plus fréquentes en Afrique que dans les pays développés. Nous aimerions savoir combien d'adultes de Soweto souffrent de telles infections », explique Guy de Bruyn, l'un des chercheurs sud-africains responsables de l'étude.

Guy de Bruyn explique que, si l'étude de Soweto met en évidence de nombreuses helminthiases, son unité pourra rechercher la présence de vers chez les futurs participants aux essais de vaccins anti-VIH et, le cas échéant, leur administrer des antihelminthiques avant le vaccin candidat.

Santé et participation aux essais

Tous les volontaires pour les essais de vaccins préventifs contre le sida subiront un test de dépistage avant leur admission, car ils doivent être séronégatifs au début de l'expérience. La méthode de sélection des sujets se fonde sur des critères de santé variables en fonction de l'essai. De brèves études de tolérance de phase I sont menées à bien pour confirmer la sécurité complète du vaccin à destination de l'homme.

Ces essais mesurent aussi les réponses immunitaires des volontaires aux vaccins. Tous les volontaires aux essais de phase I sont soumis à des examens de santé prolongés. Ce bilan inclut une analyse de sang, de façon à ce que l'équipe médicale ait une bonne compréhension des réponses immunitaires du volontaire et de son état de santé général avant de procéder à l'essai.

Les participants à la phase I sont étroitement surveillés au cours de l'étude et l'équipe médicale établit des diagnostics précis de chaque problème de santé. Par exemple, un patient fébrile appartenant à une population fortement touchée par le paludisme devra subir une analyse sanguine pour confirmer l'infection, bien que les médecins prescrivent d'ordinaire des médicaments antipaludiques au seul vu des symptômes. En indiquant exactement la cause de toutes les affections survenues durant les essais de phase I, les chercheurs peuvent établir des rapports fiables sur la tolérance au vaccin candidat.

Lors des phases ultérieures d'essais à plus grande échelle (phases II et III), les volontaires se soumettent à des examens de santé plus brefs. Ils subissent des tests de dépistage du VIH et d'autres maladies graves, mais on ne recherche pas les formes bénignes ou « asymptomatiques » de pathologies telles que le paludisme non compliqué, les helminthiases ou l'anémie. En testant le vaccin sur ces populations, les chercheurs ont une meilleure idée de l'incidence ou non des affections courantes sur l'action du vaccin. Si un vaccin montre son efficacité aux phases II et III des essais, les chercheurs conduiront alors des études complémentaires pour se renseigner plus précisément sur le mode d'action du vaccin chez les patients atteints de problèmes de santé plus complexes. Les chercheurs ne soumettront leur vaccin à l'agrément qu'à l'issue de ce processus long mais essentiel. Jusqu'ici, aucun vaccin candidat contre le sida n'a atteint cette étape de développement.

Placebo : Substance inactive administrée à certains participants des essais de vaccin anti-VIH, tandis que les autres reçoivent le vaccin expérimental.

Système immunitaire : Système complexe de cellules et de substances œuvrant de concert pour protéger le corps des infections et des maladies.

RÉDACTEUR : Simon Noble
AUTEUR PRINCIPAL : Emily Bass
PRODUCTION : Michael Hariton
PRODUCTION FRANÇAISE : Eurotexte, Aides
CONCEPTION WEB : Roberto Fernandez-Larsson
CONCEPTION : DESIGNdeFrancesco.com

L'article *En Savoir Plus* de ce numéro de VAX provient d'un article écrit par Emily Bass, paru initialement dans le numéro de septembre 2003-janvier 2002 du IAVI Report. Les autres articles ont été écrits par Emily Bass.

VAX est un bulletin mensuel du IAVI Report, la lettre d'information sur la recherche de vaccins anti-sida, publiée par l'Initiative internationale de vaccins contre le sida (International AIDS Vaccine Initiative-IAVI). VAX est actuellement disponible en anglais, français, espagnol et portugais sous un 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 un organisme mondial dont la mission consiste à accélérer le développement et la distribution de vaccins préventifs contre le sida, dans l'espoir de mettre fin à l'épidémie de sida. Les interventions de IAVI touchent quatre domaines : les campagnes d'éducation, l'accélération du progrès scientifique, l'incitation de l'industrie pharmaceutique à participer au développement d'un vaccin anti-VIH et la garantie de l'accès universel au vaccin

Le système immunitaire et la protection contre les maladies

Le système immunitaire est un dispositif de défense de l'organisme qui nous protège des maladies. Il se compose de différents types de cellules et de substances qui coordonnent leur action pour nous aider à guérir d'une blessure, à recouvrer la santé après une maladie et à éviter totalement certaines pathologies.

Si le système immunitaire en est capable, c'est parce qu'il peut identifier, combattre et mémoriser les microbes, comme les bactéries et les virus, susceptibles de provoquer des maladies en pénétrant dans l'organisme. Même un simple rhume est provoqué par un microbe (le rhinovirus). Le VIH est le microbe responsable du sida.

Lorsqu'un nouveau microbe pénètre dans l'organisme, le système immunitaire déclenche de multiples défenses pour le maîtriser et s'en débarrasser. L'une des premières réactions provient des cellules B. Ces cellules ont la faculté d'identifier les microbes peu après leur entrée dans l'organisme, avant qu'ils ne pénètrent et n'infectent l'une de nos cellules. D'innombrables microbes, comme le VIH, pénètrent dans les cellules et les infectent pour se multiplier. Les cellules B produisent des anticorps qui recouvrent la surface des microbes pour arrêter leur multiplication ou l'infection des cellules. On appelle ce processus « neutralisation ». Les anticorps marquent également les microbes de sorte que d'autres défenses immunitaires puissent les « repérer » et les attaquer.

Une deuxième réponse provient d'autres cellules du système immunitaire appelées cellules dendritiques et macrophages. Ces cellules patrouillent dans l'organisme pour capturer les microbes. Elles les transportent ensuite jusqu'aux ganglions lymphatiques, centres du système immunitaire. On trouve des ganglions lymphatiques sous la mâchoire, sous les aisselles, dans l'intestin et dans l'aîne. Lorsque nous commençons à tomber malade, nos ganglions lymphatiques sont souvent gonflés ou enflammés, car les cellules immunitaires s'y rassemblent pour combattre l'infection.

Dans le ganglion lymphatique, les cellules patrouilleuses montrent ou « présentent » le microbe aux cellules T CD4+. Ces cellules T CD4+ ou « helpers » coordonnent les activités d'un groupe de cellules T CD8+ appelées « killers ». Les cellules T CD4+ et T CD8+ coopèrent à l'élimination des cellules qui ont été infectées par des pathogènes.

Le virus VIH infecte et tue les cellules T CD4+, dont les médecins évaluent parfois le nombre chez les patients séropositifs. Notre système immunitaire s'efforce de vaincre le VIH en envoyant les cellules T CD8+ tuer les cellules T CD4+ infectées par le VIH. Malheureusement, le système immunitaire est incapable d'évincer le VIH de l'organisme. Au bout d'un certain temps, l'infection par le VIH épuise les défenses immunitaires du patient. Les personnes infectées par le VIH sont donc vulnérables à une multitude d'autres infections. Les traitements antirétroviraux peuvent arrêter la multiplication du virus dans l'organisme et réduire ainsi la morbidité liée au VIH pour prolonger la vie de la personne infectée. Cependant, ce traitement ne parvient pas à débarrasser entièrement l'organisme du VIH.

Mémoire immunitaire

Bien que le système immunitaire reste incapable de combattre le VIH, il peut maîtriser ou supprimer de nombreuses

autres infections. C'est la raison pour laquelle nous nous rétablissons après de multiples maladies. Une fois le microbe maîtrisé, la plupart des cellules immunitaires et des anticorps qui ont combattu l'infection disparaissent. Néanmoins, un petit groupe de cellules porteuses de la mémoire immunitaire demeure dans l'organisme. Ces cellules à mémoire ont déjà lutté contre les microbes, si bien qu'en cas de récurrence, elles peuvent très rapidement enclencher une puissante réponse immunitaire. Les cellules à mémoire « arment » l'organisme contre les futures infections par un microbe identique. Il y a des infections comme la varicelle ou la rougeole que nous n'attrapons généralement qu'une fois. C'est précisément parce que la mémoire immunitaire de la première infection s'oppose efficacement au microbe si nous y sommes à nouveau exposés.

Vaccins et mémoire immunitaire

La mémoire immunitaire est la raison principale pour laquelle les vaccins nous protègent des maladies. Les vaccins utilisent des fragments ou des formes inoffensives des microbes qui les imitent pour duper l'organisme et l'inciter à produire des réponses immunitaires. Il renforce ainsi le système immunitaire de manière à ce qu'il puisse maîtriser le microbe en cas d'invasion de l'organisme. Ces fragments ou ces formes inoffensives intégrés dans les vaccins s'appellent des « immunogènes ». Ce terme reflète la capacité des vaccins à susciter des réponses immunitaires au lieu de maladies.

Après la vaccination, le système immunitaire réagit comme il le fait contre toute substance étrangère. Les cellules T et B réagissent au vaccin. Un certain nombre d'entre elles deviennent des cellules à mémoire. Elles sont prêtes à réagir à un véritable microbe si jamais il pénètre dans l'organisme.

Tous les vaccins anti-VIH en cours de développement utilisent des petits fragments de VIH comme immunogènes. Ces fragments ne peuvent générer d'infection. L'objectif des vaccins anti-VIH expérimentaux est de produire des cellules à mémoire capables de produire une réponse immunitaire rapide contre le VIH en cas d'exposition directe au virus par des contacts à haut risque comme les relations sexuelles non protégées.

Aujourd'hui, le défi relevé par les chercheurs consiste à découvrir les meilleurs immunogènes afin de créer de puissants anticorps et des réponses cellulaires qui protégeront les populations contre l'infection par le VIH et contre la maladie.

■ Pour en savoir plus

Fiches documentaires, animations vidéo et illustrations expliquant le système immunitaire :

www.thebody.com/whatis/underst.html#immune

The Science of HIV/AIDS Vaccines: An Introduction for Community Groups :

www.icaso.org/icaso/vaccines.htm

Si vous souhaitez recevoir ce document par e-mail, envoyez votre demande à :

icaso@icaso.org

C'est le premier article d'une série consacrée au système immunitaire. Les articles suivants aborderont les types de réponses immunitaires susceptibles de maîtriser le VIH et les obstacles à la conception de vaccins capables de susciter ces réactions.

QUESTION

DE FOND

Comprendre le système immunitaire

1^{re} partie