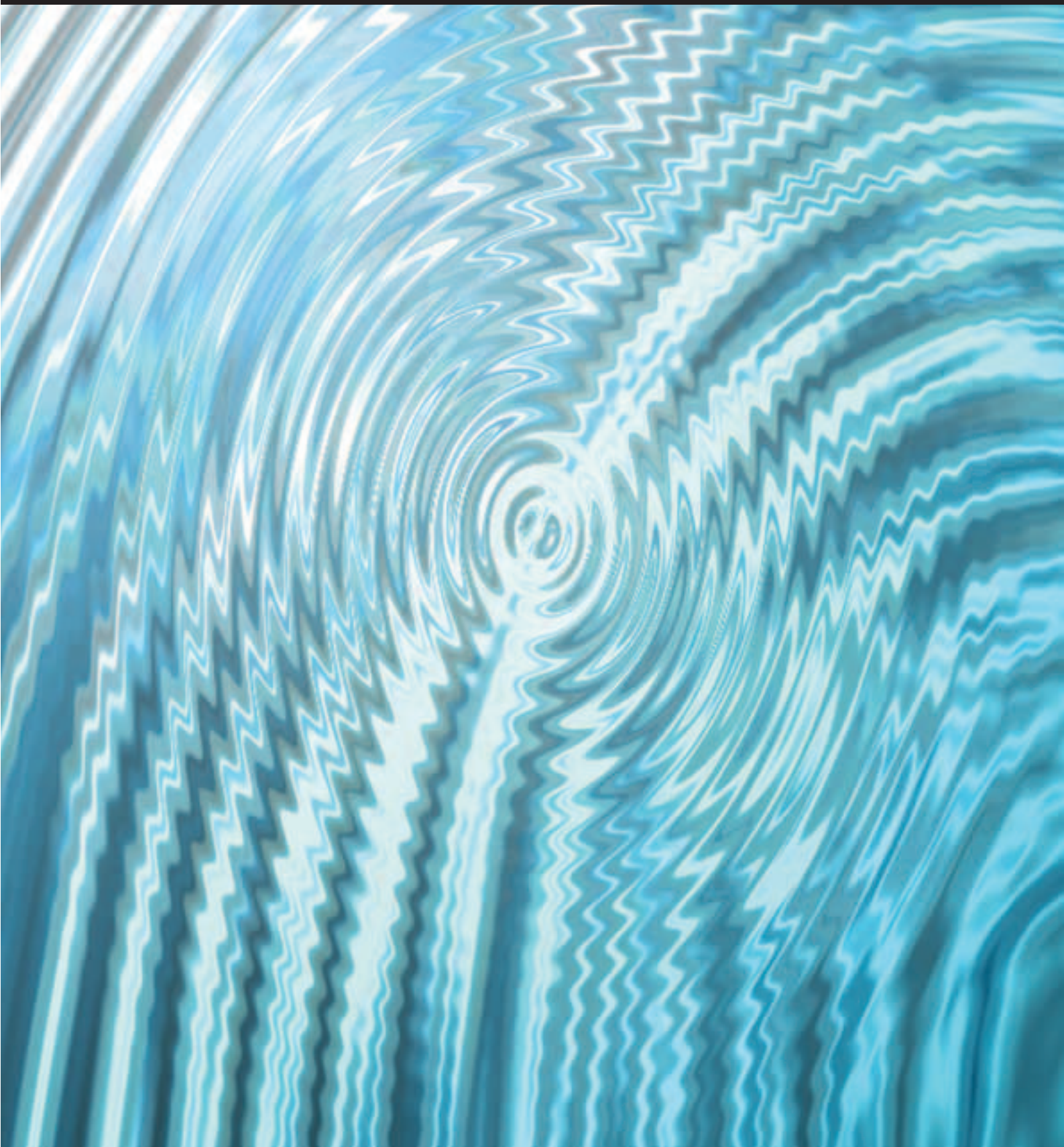


# COMPRENDRE LES VACCINS ANTI-VIH

Anthologie des Questions de fond de VAX



Une publication du IAVI Report

## LE MONDE A BESOIN D'UN VACCIN ANTI-VIH

Certains qualifient le sida de « peste moderne » et cette comparaison n'a rien d'usurpé. Plus de vingt millions d'enfants, de femmes et d'hommes ont déjà succombé à cette maladie dévastatrice et plus de quarante millions de personnes sont actuellement infectées par le VIH. Le sida est désormais la première cause de mortalité en Afrique subsaharienne et cette épidémie menace actuellement de nombreuses régions d'Asie. Chaque jour, 14 000 nouvelles personnes sont infectées à travers le monde. Les pays en développement sont les plus touchés par cette pandémie, qui n'affecte pas seulement les individus, les familles et les collectivités, mais met également en péril la stabilité économique et politique de régions entières.

Des progrès ont récemment été accomplis concernant la mise à disposition de médicaments antirétroviraux dans ces régions, grâce à un fort engagement pour un accès universel à ces puissants traitements capables d'améliorer la qualité de vie des personnes infectées par le VIH. L'accès généralisé à ces médicaments constituera un grand pas et un soulagement de la souffrance humaine. Cependant, les antirétroviraux ne viendront jamais entièrement à bout de ce fléau, car le VIH continuera d'infecter les populations. L'expérience accumulée en matière de santé publique nous montre que la prévention par la vaccination constitue un élément essentiel de la lutte contre une pandémie telle que le sida.

Seuls, les chercheurs ne seront pas en mesure de trouver un vaccin anti-VIH. C'est pourquoi les collectivités, les décideurs, les gouvernements et les militants engagés dans la lutte contre le sida ont un rôle important à jouer. Que vous soyez un néophyte en matière de vaccins anti-VIH ou que vous soyez en quête de documentation supplémentaire pour améliorer votre action pédagogique et votre travail sur le terrain, *Comprendre les vaccins contre le sida* est conçu pour approfondir et élargir votre maîtrise des principaux concepts clés, de l'immunologie aux essais cliniques en passant par la fabrication des vaccins.

Le contenu de l'anthologie *Comprendre les vaccins contre le sida* a d'abord été publié dans *VAX*, le bulletin mensuel qui présente des versions résumées et moins techniques d'articles du « *IAVI Report* », lettre d'information de l'Initiative internationale de vaccins contre le sida (International AIDS Vaccine Initiative – IAVI). IAVI est une organisation mondiale qui a pour mission d'assurer le développement rapide d'un vaccin préventif efficace contre le sida et de le rendre accessible à tous dans le monde entier. Dans le cadre de cette mission, IAVI s'est engagée à diffuser des informations précises, fiables, accessibles et récentes sur la recherche en matière de vaccin anti-VIH, sur les problèmes scientifiques qui en font un défi complexe et sur les obstacles à surmonter pour intégrer les vaccins candidats dans des essais sur l'homme. Pour vous inscrire ou en savoir plus sur nos publications et produits, consultez la quatrième de couverture ou notre site Web ([www.iavireport.org](http://www.iavireport.org)).

La mise au point d'un vaccin préventif efficace contre le sida est un projet extrêmement ambitieux, mais il existe de bonnes raisons scientifiques de penser qu'il finira par aboutir. Il requiert de conjuguer efficacement la recherche fondamentale et clinique, le travail de laboratoire et les tests de vaccins candidats sur des volontaires. À l'heure actuelle, une trentaine d'essais cliniques sont en cours sur différents vaccins candidats. Cependant, il reste beaucoup à faire.

Nous espérons que cette *Anthologie des Questions de fond de VAX*, mise à votre disposition grâce à nos amis et collègues de AIDES, vous apportera des informations nécessaires.

Rejoignez-nous dans la lutte contre le sida. Le monde a besoin d'un vaccin anti-VIH.

L'équipe du *IAVI Report*

## SOMMAIRE

- |   |  |    |  |
|---|--|----|--|
| 3 | COMMENT LES VACCINS ANTI-VIH SONT-ILS TESTÉS ?   | 7  | COMMENT LES VACCINS INTERAGISSENT-ILS AVEC LE SYSTEME IMMUNITAIRE ?  |
| 4 | POURQUOI EXISTE-T-IL AUTANT DE VARIANTES DU VIH ?  | 8  | COMMENT LES VACCINS ANTI-VIH PRÉPARENT-ILS LES DIFFÉRENTES PARTIES DU SYSTÈME IMMUNITAIRE À COMBATTRE LE VIH ? |
| 5 | POURQUOI FAUT-IL TESTER LES VACCINS SUR PLUSIEURS POPULATIONS ?  | 9  | MODE DE DEVELOPPEMENT D'UN VACCIN  |
| 6 | COMMENT UN ESSAI DE VACCIN ANTI-VIH OBTIENT-IL UNE APPROBATION OFFICIELLE ET LE SOUTIEN DE LA COMMUNAUTE ? | 10 | QU'EST-CE QU'UN VACCIN PARTIELLEMENT EFFICACE ?  |

## COMMENT LES VACCINS ANTI-VIH SONT-ILS TESTÉS ?

Contrairement aux craintes de certaines personnes, on ne teste pas les vaccins anti-VIH en vaccinant les volontaires, puis en les exposant délibérément au virus. Cette stratégie est rarement utilisée pour tester des vaccins expérimentaux et jamais pour un vaccin contre une maladie aussi grave que le sida. Les vaccins sont plutôt évalués par une série d'essais appelés phase I, phase II et phase III. Malgré la diversité des objectifs de ces essais, ils impliquent tous la présence de volontaires qui ont été informés sur le vaccin à l'étude ainsi que sur les risques et les avantages de leur participation à l'essai. C'est ce qu'on nomme le consentement éclairé, qui est destiné à s'assurer que les volontaires des essais sont bien informés de leurs droits et de leurs responsabilités.

Contrairement aux craintes de certaines personnes, on ne teste pas les vaccins anti-VIH en vaccinant les volontaires, puis en les exposant délibérément au virus. Cette stratégie est rarement utilisée pour tester des vaccins expérimentaux et jamais pour un vaccin contre une maladie aussi grave que le sida. Les vaccins sont plutôt évalués par une série d'essais appelés phase I, phase II et phase III. Malgré la diversité des objectifs de ces essais, ils impliquent tous la présence de volontaires qui ont été informés sur le vaccin à l'étude ainsi que sur les risques et les avantages de leur participation à l'essai. C'est ce qu'on nomme le consentement éclairé, qui est destiné à s'assurer que les volontaires des essais sont bien informés de leurs droits et de leurs responsabilités.

### Les essais de phase I

Les essais de phase I mobilisent un petit nombre de volontaires qui présentent un faible risque de contracter le VIH. Le but premier de ces essais initiaux consiste à déterminer la tolérance de l'homme à ces produits. À la phase I des essais, les vaccins ont déjà fait l'objet de nombreux tests sur l'animal, qui fournissent une bonne indication de la sécurité globale des produits et de leur éventuelle toxicité. Après la vaccination, les volontaires font l'objet d'un suivi pour vérifier si le vaccin engendre ou non des effets secondaires. Par ailleurs, ils se soumettent périodiquement à une prise de sang et les chercheurs analysent ces échantillons sanguins pour voir si le vaccin induit des réponses immunitaires anti-VIH. Il faut bien garder en mémoire que ces réactions immunitaires ne protègent pas nécessairement contre le VIH ; il faudra ensuite procéder à des essais de plus grande envergure pour savoir si c'est le cas.

### Les essais de phase II

Les essais de phase II mobilisent un plus grand nombre de volontaires et peuvent dans certains cas intégrer des individus qui présentent un risque plus élevé de contracter le VIH. Ils recueillent des données supplémentaires sur la tolérance, les effets secondaires et les réponses immunitaires au vaccin dans un échantillon de population plus vaste. Les essais de phase I et de phase II permettent de collecter des informations sur le dosage des vaccins et le meilleur calendrier de vaccination (de nombreux vaccins anti-VIH actuellement mis au point vont nécessiter une série de vaccinations étalées sur plusieurs mois, voire davantage).

### Les essais de phase III

Les essais de phase III permettent de savoir si un vaccin apporte une quelconque protection contre l'infection ou la maladie. Ces essais évaluent généralement le vaccin expérimental en comparant le taux d'infection des volontaires vaccinés par le vaccin en développement avec celui d'autres volontaires auxquels on a administré une substance inactive appelée placebo. Jusqu'à la fin de l'étude, ni le personnel médical impliqué dans l'essai ni les volontaires ne savent qui a été désigné pour recevoir le vaccin ou le placebo. C'est ce

qu'on appelle « une étude comparative avec placebo en double aveugle »

Les essais reposent sur l'hypothèse que certains des participants s'exposeront au VIH, c'est-à-dire qu'ils auront des rapports sexuels non protégés, au cours de l'étude. Avant d'entamer la phase III des essais, les chercheurs rassemblent des informations sur le taux d'infection (ou « incidence ») dans différentes régions et collectivités. C'est l'incidence qui détermine le nombre de volontaires nécessaires et la durée du suivi. Plus l'incidence est élevée, moins il y a de volontaires et/ou plus la période de suivi requise est courte.

Pour les essais de vaccin anti-VIH, on suit généralement les volontaires pendant deux à trois ans. Tout au long de l'essai, les volontaires subissent régulièrement des tests de dépistage et reçoivent des conseils relatifs à la réduction des risques, afin qu'ils comprennent bien qu'ils ne doivent pas se considérer protégés contre le virus. Ceux qui contractent néanmoins l'infection sont surveillés afin de voir si le vaccin exerce un effet sur la charge virale ou sur le nombre des cellules CD4<sup>+</sup>, qui sont les marqueurs de l'évolution de la maladie. Une fois l'étude achevée, les chercheurs évaluent les disparités de taux d'infection entre les personnes qui ont reçu le vaccin et le placebo et étudient la charge virale et le nombre de cellules CD4<sup>+</sup> des participants nouvellement infectés. S'ils détectent des différences, ils exécutent des tests statistiques pour déterminer si elles sont dues au vaccin ou à une simple coïncidence. Il est tout à fait improbable d'obtenir un résultat statistiquement éloquent par coïncidence et, si l'essai a été conçu et conduit correctement, il apporte une réponse scientifique solide concernant la validité du vaccin et l'ampleur de son efficacité.

Dans l'idéal, un essai de phase III devrait fournir des réponses claires. Dans la réalité, le débat peut toutefois rester ouvert, comme c'est le cas pour l'étude de phase III de VaxGen ou l'essai de phase III du vaccin contre l'herpès, tous deux décrits ci-dessus. Ainsi, dans la pratique, on effectue quelquefois de multiples essais de phase III pour le même produit.

Dès que la preuve de leur efficacité est établie, les vaccins doivent suivre une procédure d'homologation avant l'obtention de l'agrément indispensable à leur utilisation. Même avec ce feu vert, les pays ont besoin de temps pour installer des sites et mettre au point des stratégies pour la délivrance du vaccin. Ces étapes peuvent durer aussi longtemps que les essais eux-mêmes. C'est l'une des raisons pour lesquelles il est important de concevoir et de bâtir préalablement ces systèmes dans les pays où ils ne sont pas déjà en place.



# POURQUOI EXISTE-T-IL AUTANT DE VARIANTES DU VIH ?

Dans le monde entier, plus de 40 millions de personnes sont infectées par le VIH. La vaste majorité d'entre elles souffrent de symptômes similaires. Les personnes qui ont accès à un traitement développent des réponses généralement similaires aux traitements prescrits, indépendamment de leur lieu de résidence. Si l'on se fie à ces éléments, toutes les personnes séropositives sont porteuses du même virus. Mais ceci ne veut pas dire que tout le monde est infecté par la même variante du VIH. En réalité, il existe d'innombrables variantes du VIH. On peut les imaginer comme des membres d'une nombreuse famille : elles sont différentes les unes des autres mais restent liées les unes aux autres. Ce phénomène porte le nom de diversité virale.

La manière habituelle de rechercher les différences entre souches HIV consiste à examiner le « génome » ou code génétique. Toutes les variantes du VIH ont des génomes similaires mais pourtant distincts. Les chercheurs peuvent comparer différents échantillons de VIH issus de différentes régions du monde en se servant de la technique du séquençage, qui permet de « lire » le génome viral. Ce génome est constitué d'une rangée — en forme de chaîne — de blocs de construction appelés « nucléotides ». Il existe quatre nucléotides différents et de longues chaînes de nucléotides constituent un génome. Le génome du VIH contient toutes les informations dont il a besoin pour infecter les cellules, effectuer des millions de copies de lui-même et provoquer la maladie. La séquence de nucléotides dans une rangée identifie le virus, tout comme une empreinte digitale.

En séquençant les morceaux de milliers de génomes viraux, les chercheurs ont été en mesure d'établir « l'arbre généalogique » du VIH. A la racine de l'arbre, se trouvent trois « groupes » appelés groupes M, N et O. Le groupe M est responsable de la pandémie actuelle du sida.

D'où viennent ces groupes ? La réponse réside dans l'origine même du VIH. Celui-ci est lié à un virus appelé VIS (virus d'immunodéficience simienne) découvert sur des primates non humains, comme les chimpanzés et les singes. Les chercheurs pensent qu'au cours de la première moitié du XX<sup>e</sup> siècle, le SIV est passé d'un primate non humain à l'homme, probablement par le biais d'une morsure de chimpanzé ou par la consommation de viande de primate. Le virus est ainsi passé d'une espèce (le chimpanzé) à l'autre (l'homme). Il a réussi à s'adapter au corps humain et est devenu ce que l'on appelle désormais le VIH. Les scientifiques pensent que la transmission d'animal à homme s'est produite plusieurs fois dans des régions du globe différentes. Les groupes que l'on retrouve aujourd'hui sont probablement issus de ces événements distincts de « transmission inter-espèces ».

Au fil du temps, une diversité génétique s'est développée à l'intérieur de chaque groupe. Les virus d'Asie n'ont pas évolué comme ceux d'Afrique. Ces sous-groupes régionaux sont appelés clades, ou sous-types génétiques. Les virus d'un même clade ont des séquences génétiques plus proches que celles de clades différents. Le groupe M se divise en neuf clades. Ceux-ci suivent un schéma de diffusion géographique. Le clade C circule en Afrique du Sud, en Inde et dans certaines régions de Chine. Les clades A et D sont courants en Afrique de l'Est et le clade B se rencontre en Amérique du Nord et en Europe de l'Ouest.

Le VIH continue de se diversifier en raison de plusieurs phénomènes. La mutation est l'un d'entre eux. Le VIH se reproduit

(ou se réplique) chez une personne infectée en fabriquant plus de copies de son génome. Au cours de cette opération, il commet de fréquentes erreurs, appelées mutations. C'est principalement en raison de ces mutations que la population virale diffère légèrement d'une personne à une autre, et même du VIH par lequel elle a été infectée.

Les personnes qui sont exposées au VIH de manière répétitive peuvent être infectées par plus d'un virus, notamment par des virus de clades différents. (Dans certaines régions, on peut observer un clade dominant et d'autres clades en moindres proportions.) Ces virus peuvent parfois échanger des portions de leurs génomes et former ainsi un nouveau virus « recombiné », formé d'une partie des gènes de chacun des parents. Les souches recombinées peuvent être transmises d'une personne à l'autre. Dans certaines régions, le VIH dominant est un virus recombiné.

## Un problème pour les vaccins ?

La diversité virale représente un défi pour la mise au point de vaccins. Les vaccins anti-VIH sont construits à l'aide de petites parties du virus, les « immunogènes ». Lorsqu'une personne reçoit un vaccin, ces immunogènes sont « vus » par le système immunitaire. C'est ce qui provoque la réponse immunitaire qui crée des défenses contre ces parties du VIH. Le but d'un vaccin contre le sida consiste à faire que le système immunitaire crée de fortes défenses qui mettent fin à l'infection ou à la maladie en cas d'exposition ultérieure de la personne à l'ensemble du virus VIH.

La question clé qui subsiste est la suivante : Les fragments d'un clade induiront-ils une réponse immunitaire offrant une protection contre les autres clades ? La même question se pose pour les virus d'un même clade qui ont muté et sont désormais très différents du virus original utilisé pour fabriquer le vaccin candidat.

Les chercheurs expérimentent une panoplie de stratégies différentes pour tenter de répondre à ces questions. Une approche consiste à fabriquer des vaccins qui ne sont pas basés sur un seul virus. Ainsi, des centaines de génomes de VIH sont comparés et une séquence VIH est créée artificiellement en utilisant les caractéristiques les plus répandues de tous les génomes. Le résultat obtenu est une séquence VIH « consensuelle », qui présente une plus grande similarité génétique avec les virus en circulation qu'un échantillon de VIH prélevé sur une seule personne. Une autre piste est étudiée : fabriquer des vaccins contenant des gènes appartenant à de multiples clades. Un vaccin candidat en cours de développement inclut ainsi des gènes du VIH des clades A, B et C.

Le débat actuel porte sur la meilleure façon d'organiser ou de classer les variantes du VIH. Dans le cadre de la mise au point d'un vaccin, il est certainement plus utile d'organiser la diversité virale du VIH en se servant de catégories autres que les clades. Il peut être intéressant de classer les variantes du VIH selon les réponses immunitaires qu'elles provoquent chez les individus. Cette approche, appelée organisation des virus par « immunotype », permettra peut-être d'obtenir de meilleures informations sur la façon de développer de fortes défenses immunitaires contre le VIH.



## POURQUOI FAUT-IL TESTER LES VACCINS SUR PLUSIEURS POPULATIONS ?

Au lieu de conduire une seule campagne d'essais de vaccins anti-SIDA à grande échelle, la plupart des chercheurs prévoient des essais vaccinaux multiples. L'une des raisons de cette stratégie est que le VIH ne compte pas qu'un seul mode de transmission. Le VIH se transmet par le contact avec des fluides corporels porteurs du virus (sang, sperme, sécrétions vaginales ou lait maternel), mais seuls certains types de contact peuvent entraîner l'infection : relations sexuelles vaginales ou anales non protégées (sans préservatif), allaitement, utilisation d'une seringue contaminée par du sang infecté, par exemple lors de l'injection de substances telles que l'héroïne (on parle d'usage de drogues par voie intraveineuse). La voie par laquelle le VIH pénètre dans le corps et l'infecte est appelée « voie de transmission ».

On peut concevoir la voie de transmission comme le chemin qu'emprunte le virus d'un endroit du corps (le lieu d'exposition) à un autre (le flux sanguin qui transporte ensuite le VIH dans tout le corps). Chacun de ces chemins possède des défenses immunitaires chargées de défendre le corps contre le VIH et les autres infections, des défenses que l'on pourrait dépeindre comme des postes-frontières et des patrouilles conçus pour protéger le territoire contre les « envahisseurs ».

Chaque voie de transmission du VIH est jalonnée de barrières physiques et de défenses immunitaires différentes, parmi lesquelles les cellules immunitaires et les anticorps, qui varient d'une partie du corps à un autre. Ces différences dans les barrières physiques, nous pouvons les voir et les sentir. La muqueuse de la bouche, par exemple, n'a rien à voir avec la peau du bras. Certaines différences demeurent cependant invisibles à l'œil nu, par exemple entre les divers types et le nombre de défenses immunitaires situées à divers endroits du corps. Elles peuvent aussi varier entre l'homme et la femme, l'adulte et l'enfant. A elles seules, elles sont insuffisantes pour prévenir la contamination par le VIH à chaque exposition au virus, d'où la nécessité d'un vaccin préventif efficace et ce, de toute urgence.

### Les implications en termes de vaccins

Objectif ultime : mettre au point un vaccin anti-VIH prévenant l'infection par le VIH quel que soit le mode d'exposition. Une tâche difficile, car il est possible que la voie de transmission ne soit pas sans effet sur l'efficacité de la protection vaccinale contre le VIH et la maladie.

La comparaison entre la transmission par voie sexuelle et par voie intraveineuse illustre cette possibilité. La transmission sexuelle se fait au travers des muqueuses, frontières entre le monde extérieur et l'intérieur du corps : l'intérieur de la bouche et du nez, les poumons, la paroi de l'estomac, le vagin et le rectum. Pour qu'il y ait contamination pendant des rapports sexuels, le VIH doit traverser la barrière physique de la muqueuse et passer les cellules immunitaires et les anticorps qui y patrouillent. La transmission par l'allaitement implique aussi le passage au travers des muqueuses, la bouche du bébé et l'estomac.

A l'évidence, une seringue, en perçant la peau, contourne la barrière physique et les défenses immunitaires conçues pour tenir les corps étrangers à l'écart. Quand les usagers de

drogues par Voie Intraveineuse (UDVI) partagent des seringues contaminées, ils s'injectent directement dans le sang une petite quantité du virus ; une fois présent dans le sang, celui-ci peut se propager rapidement dans tout le corps.

« Nous ne pouvons partir du principe que les vaccins empêchant ou réduisant la transmission par voie sexuelle fonctionneraient obligatoirement contre la transmission par voie intraveineuse », déclare Chris Beyrer, chercheur sur les vaccins et les UDVI à l'université John Hopkins (Etats-Unis). Ceci n'est pas dû au fait que les UDVI présenteront des réponses immunitaires différentes, car la plupart des individus vaccinés au moyen d'un vaccin anti-VIH efficace fabriqueront des défenses immunitaires similaires, mais au fait que ces défenses seront plus ou moins capables de bloquer la contamination par le VIH, en fonction de la voie de transmission du virus.

Les effets du vaccin peuvent également varier en fonction des différents types d'exposition sexuelle, tels que les rapports sexuels anaux ou vaginaux. Seule façon de découvrir l'influence des voies de transmissions sur la protection vaccinale : tester ces vaccins dans des communautés où les séronégatifs sont susceptibles d'être exposés au VIH par des voies différentes. Cette stratégie a été utilisée dans les deux essais à grande échelle (phase III) menés sur un vaccin anti-VIH baptisé AIDSVAX. Aux Etats-Unis, au Canada et en Europe, les essais ont été réalisés sur un peu plus de 5400 personnes : 5108 hommes séronégatifs ayant des relations homosexuelles et 309 femmes séronégatives fortement exposées dans le cadre de rapports hétérosexuels. En Thaïlande, une souche vaccinale très proche a été testée sur environ 2500 UDVI séronégatifs. (Le vaccin n'a fourni aucune protection globale dans l'étude nord-américaine/européenne et les données de l'étude thaïlandaise n'étaient pas encore disponibles en octobre 2003.)

Aujourd'hui, le besoin en vaccins capables de protéger contre la transmission par voie sexuelle ou intraveineuse est plus grand que jamais. Une grave épidémie sévit parmi les UDVI d'Europe de l'Est et d'Asie centrale, et le taux de nouvelles infections demeure élevé en Afrique sub-saharienne, où les rapports hétérosexuels sont la voie de transmission la plus courante. Il est vital de réaliser des études sur les populations pouvant être contaminées par voie sexuelle ou intraveineuse. Pour ce faire, les sponsors des études, les pouvoirs publics et les collectivités doivent travailler ensemble à la création d'environnements de recherche sûrs et accueillants pour tous, y compris pour les personnes subissant des discriminations, comme les usagers de drogues et les travailleurs du sexe. Ces études permettront à la communauté mondiale de se rapprocher du but ultime : un vaccin universel contre le SIDA.



## COMMENT UN ESSAI DE VACCIN ANTI-VIH OBTIENT-IL UNE APPROBATION OFFICIELLE ET LE SOUTIEN DE LA COMMUNAUTE ?

### APPROBATION OFFICIELLE

Avant qu'un vaccin anti-VIH soit testé sur l'homme, l'essai doit être approuvé par des comités formés de représentants des pays et des institutions impliqués dans l'étude. Ce processus officiel vise à garantir le caractère éthique des essais. En termes simples, une étude est considérée comme éthique lorsqu'elle préserve la sécurité et le bien-être des volontaires concernés, ainsi que les droits de l'homme. Les comités fournissent également des directives au personnel chargé de l'étude et veillent au bon déroulement des essais. Ce processus n'est pas propre aux vaccins contre le sida. Il intervient dans tous les projets de recherche impliquant des êtres humains.

#### Qui est impliqué dans le processus d'approbation officiel ?

Tous les pays industrialisés et un nombre croissant de pays en voie de développement disposent de comités officiels formés à l'évaluation des projets de recherche. Composés de scientifiques, de spécialistes de l'éthique, quelquefois de membres de la communauté et d'autres experts indépendants des promoteurs et des investigateurs de l'étude, ils sont chargés de fournir une évaluation impartiale du projet.

Le nom et la composition de ces comités varient d'un pays à l'autre. Néanmoins, il existe généralement un comité éthique et/ou une structure institutionnelle ainsi qu'un comité scientifique. Les deux premiers ont pour principales préoccupations la sécurité et les droits humains des participants, ainsi que le déroulement éthique de l'essai. Le troisième s'assure de la légitimité scientifique des questions posées dans le cadre de l'essai et veille à ce que l'étude soit conçue de manière telle qu'on puisse y répondre. Quelques pays, comme l'Ouganda et l'Afrique du Sud, disposent de comités sur les vaccins anti-VIH spécifiquement créés pour l'examen de ces essais. Tous ces comités suivent des directives reconnues à l'échelle internationale — telles que la Déclaration d'Helsinki, qui donne une définition détaillée des exigences éthiques en matière de recherche. Ces documents établissent des normes éthiques et scientifiques uniformes pour tous les essais réalisés sur l'homme, où qu'ils se déroulent.

Il ne suffit toutefois pas qu'un essai ait été approuvé dans un pays pour qu'il le soit également dans un autre. Un essai « multi-centrique » réalisé dans plusieurs pays doit être examiné et approuvé séparément dans chacun de ces pays.

#### Quel est le matériel examiné ?

Tous ces comités examinent le « protocole » d'essai, document détaillé qui définit précisément le déroulement de l'étude. Le protocole d'essai contient des informations approfondies sur tous les aspects du projet — vaccin candidat testé, objet et but de l'étude, critères d'inclusion ou d'exclusion des volontaires, nombre de visites que les volontaires devront effectuer, procédures à suivre à chaque visite, type de données collectées ou façon dont elles seront analysées.

Les comités éthiques et les structures institutionnelles évaluent également d'autres documents. Il s'agit notamment des annonces utilisées pour recruter des volontaires ainsi que des procédures et formulaires employés pour obtenir leur « consentement éclairé », élément crucial de toute recherche éthique. Le consentement éclairé est un contrat signé par tous les volontaires, certifiant qu'ils ont compris l'objet et le but de l'étude, les modalités et la durée de l'essai, les risques et les avantages liés à leur participation ainsi que leurs droits et leurs devoirs en tant que participants. Les comités éthiques

et les structures institutionnelles étudient toutes les informations disponibles sur le vaccin candidat et les risques potentiels pour les participants, afin d'avoir la certitude que ces informations sont fournies aux volontaires sous une forme aisément compréhensible. Ils examinent également les documents tels que les brochures, les vidéos et les questionnaires éventuellement utilisés dans le cadre du processus de consentement éclairé.

Ces comités analysent par ailleurs les avantages offerts aux volontaires durant l'essai, ainsi que les indemnités couvrant par exemple les frais de transport. Ils veillent à ce que ces avantages soient équitables, sans pour autant exercer une influence inopportune ou excessive sur leur décision de participer aux essais.

#### Quand l'essai peut-il commencer ?

Tous ces comités ont la possibilité d'examiner le protocole, de faire des suggestions et de recommander ou d'exiger des modifications. Les promoteurs modifient le protocole ou les autres documents en conséquence et les soumettent à nouveau. L'essai ne peut commencer que lorsque tous les comités ont donné leur approbation.

#### Que se passe-t-il une fois l'essai entamé ?

Lorsqu'un essai de vaccin est lancé, les comités éthiques et les structures institutionnelles ainsi que d'autres organismes reçoivent des informations régulières leur permettant de déterminer s'il respecte les normes de sécurité et d'éthique et si les promoteurs remplissent leurs obligations envers les participants. Ces comités sont également habilités à interrompre l'essai en cas de non-respect des normes de sécurité ou d'éthique.

### SOUTIEN DE LA COMMUNAUTE

Pour garantir le succès d'un essai, il est également important que les promoteurs et les investigateurs informent les pays et les communautés impliqués dans l'étude afin d'obtenir un large soutien. Les organisations et les chercheurs qui ont conçu et financé l'essai (les promoteurs) sont souvent distincts des dispensaires et du personnel (les investigateurs) chargés de sa réalisation.

Les investigateurs organisent souvent des réunions avec les responsables de la communauté et les personnes susceptibles de se porter volontaires. Bien que ces consultations ne fassent pas partie du processus d'approbation officiel, elles permettent de veiller à ce que les communautés soient correctement informées et leurs préoccupations prises en compte. Leurs observations peuvent ainsi conduire les promoteurs à modifier le protocole d'essai.

Par ailleurs, les promoteurs rencontrent fréquemment les dirigeants politiques, les organisations nationales de lutte contre le sida et d'autres partenaires, afin que la recherche sur les vaccins anti-VIH bénéficie d'un soutien à l'échelon local et national.

De nombreux sites créent également des conseils consultatifs communautaires. Dans le cas des essais de vaccins anti-VIH, il s'agit généralement de comités composés de représentants de la communauté, tels que des chefs religieux, des enseignants, des journalistes et des personnes séropositives. Ces conseils consultatifs peuvent exercer diverses fonctions, telles que l'élaboration du matériel pédagogique et des documents de consentement éclairé, la supervision des essais ou encore l'information et l'éducation du reste de la communauté.



# COMMENT LES VACCINS INTERAGISSENT-ILS AVEC LE SYSTEME IMMUNITAIRE ?

## 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<sup>+</sup>. Ces cellules T CD4<sup>+</sup> ou « helpers » coordonnent les activités d'un groupe de cellules T CD8<sup>+</sup> appelées « killers ». Les cellules T CD4<sup>+</sup> et T CD8<sup>+</sup> coopèrent à l'élimination des cellules qui ont été infectées par des pathogènes.

Le virus VIH infecte et tue les cellules T CD4<sup>+</sup>, 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<sup>+</sup> tuer les cellules T CD4<sup>+</sup> 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.



# COMMENT LES VACCINS ANTI-VIH PRÉPARENT-ILS LES DIFFÉRENTES PARTIES DU SYSTÈME IMMUNITAIRE À COMBATTRE LE VIH ?

L'objectif d'un vaccin anti-VIH est d'élaborer des défenses immunitaires qui s'efforcent d'arrêter l'infection par le VIH et la maladie. Il y a différentes manières d'atteindre ce but, car le système immunitaire utilise différents types de défenses pour combattre le VIH ou les « agents pathogènes » qui infectent l'organisme. Les fonctions spécifiques de ces différentes défenses donnent de grandes orientations pour la conception de vaccins anti-VIH.

## Immunité innée et acquise

Notre système immunitaire se divise en deux grandes catégories : « l'immunité innée » et « l'immunité acquise ». Les défenses de l'immunité innée sont les premières à répondre aux agents pathogènes étrangers qui pénètrent dans l'organisme. Également appelées « non spécifiques » ou « non adaptatives », ces défenses s'apparentent à une force de sécurité qui patrouille dans l'organisme en quête d'une activité inhabituelle, mais pas d'un intrus en particulier.

Les défenses innées protègent le corps de certaines infections, mais requièrent fréquemment un surcroît d'aide de la part de l'immunité acquise. Les défenses de l'immunité acquise ne s'activent qu'après la reconnaissance par notre système immunitaire d'un agent pathogène particulier. Ces défenses spécifiques sont semblables à des policiers à la poursuite d'un criminel connu ; elles dirigent toutes leurs actions vers un seul intrus. Le système immunitaire acquis comporte deux branches : l'immunité humorale ou dépendante des anticorps et l'immunité cellulaire ou à médiation cellulaire (cf. *Question de fond* : Comprendre le système immunitaire, pg. 7). Ces deux modes de défense se renforcent mutuellement et déploient des stratégies différentes pour empêcher l'infection ou débarrasser l'organisme de l'intrus.

Les vaccins anti-VIH sont conçus pour préparer notre système immunitaire à combattre le VIH. Puisqu'un seul vaccin n'est peut-être pas capable de dynamiser conjointement les défenses humorales et cellulaires, les chercheurs s'efforcent de développer les meilleurs vaccins candidats pour stimuler chacune des branches du système d'immunité acquise.

## Vaccins anti-VIH et immunité humorale

De nombreux vaccins actuels, y compris ceux de la rougeole, de la poliomyélite et de l'hépatite B, incitent le système immunitaire humoral à élaborer un grand nombre d'anticorps. Ces défenses sont des molécules qui se fixent sur les parois des agents pathogènes et les empêchent d'infecter les cellules ou de provoquer d'autres dommages dans l'organisme. On pense que les anticorps suscités par ces vaccins jouent un rôle crucial dans la protection contre les maladies.

Les défenses humorales sont coordonnées par les cellules B, dont la surface possède des récepteurs qui leur permettent de se connecter aux agents pathogènes et de les capturer dans la circulation sanguine. Ces récepteurs mettent aussi en contact les cellules B et les autres cellules immunitaires et informent les cellules B qu'un nouvel agent pathogène a pénétré dans l'organisme. Les cellules B commencent alors à se multiplier et à produire des anticorps contre l'agent pathogène.

Un anticorps est formé de telle façon qu'il se fixe parfaite-

ment sur l'agent pathogène, à la manière d'une clé dans une serrure. Il y a des anticorps qui s'attachent à plusieurs fragments de VIH. Certains sont appelés « anticorps neutralisants » parce qu'ils bloquent effectivement l'activité du VIH avant qu'il n'infecte les autres cellules.

Les chercheurs essaient actuellement de concevoir des vaccins qui ressemblent aux « sites de liaison » (serrures) des anticorps sur le VIH. Ces vaccins ont pour but d'apprendre aux cellules B comment produire à l'intention spécifique du VIH des anticorps neutralisants qui seront ensuite prêts à le combattre s'il pénètre dans l'organisme.

Créer un vaccin qui conduise à l'élaboration d'anticorps neutralisants est une tâche extrêmement difficile. Les sites de liaison du VIH qui provoquent des anticorps neutralisants sont fort bien cachés. Certains de ces sites sont brièvement exposés au moment où le virus infecte une cellule, mais d'autres sont masqués par l'enveloppe externe protectrice située à la surface du VIH. Cette difficulté est la raison pour laquelle rares sont les vaccins en cours d'essai clinique qui sont conçus pour stimuler la production d'anticorps neutralisants.

## Vaccins anti-VIH et immunité cellulaire

Chaque cellule du corps possède une enveloppe externe ou « membrane ». Cette membrane est constellée de petits morceaux d'information chimique concernant la cellule, son rôle ou la partie du corps dont elle est originaire. Cette information est comme l'enseigne d'une entreprise sur un immeuble, qui permet de connaître l'activité qui se déroule à l'intérieur sans y entrer.

Lorsqu'une cellule a été infectée par un agent pathogène, elle place des signaux d'alarme sur sa membrane externe, de la même manière qu'une personne appellerait à l'aide par la fenêtre d'un immeuble en feu. Les défenses immunitaires cellulaires répondent à ces signaux d'alarme.

Cette réponse commence avec les cellules T CD4<sup>+</sup>, parfois surnommées les « généraux » du système immunitaire parce qu'elles dirigent beaucoup d'autres défenses. Les cellules T CD4<sup>+</sup> utilisent des messagers chimiques appelés « cytokines » pour activer les cellules T CD8<sup>+</sup> (les « killers ») qui identifient et tuent les cellules infectées par des agents pathogènes.

De nombreux vaccins anti-VIH en cours d'essai clinique ont été conçus pour préparer les défenses immunitaires cellulaires. Chacun de ces vaccins expérimentaux est conçu différemment, mais tous ont la même stratégie fondamentale. Les chercheurs commencent par fabriquer de petites molécules qui imitent les fragments du VIH sans pour autant causer une infection. Ces fragments sont rassemblés dans un vaccin que l'on administre au patient (généralement par injection). Les cellules présentant des antigènes, y compris les cellules dendritiques (cf. *Question de fond* : Comprendre le système immunitaire, pg. 7), patrouillent dans l'organisme. Elles recueillent les fragments synthétiques et les exposent sur leur surface, incitant ainsi les cellules T CD4<sup>+</sup> à répondre. L'objectif est de créer des défenses cellulaires capables de réagir rapidement et puissamment si le VIH pénètre dans l'organisme.





# MODE DE DEVELOPPEMENT D'UN VACCIN

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'immunogénéité » 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'immunogénéité du vaccin. La phase II des essais de vaccin vise à déterminer l'immunogé-

nité et la tolérance au vaccin de certaines 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](http://www.iavi.org/uganda)



On pense communément que la vaccination contre l'agent responsable d'une maladie particulière ou « agent pathogène » protège toute la vie contre cette affection.

De nombreux vaccins fournissent en effet un degré élevé de protection durable contre les maladies dues aux agents pathogènes. Il n'existe cependant aucun vaccin en mesure d'assurer une protection permanente à 100 %. De ce point de vue, tous les vaccins sont « partiellement efficaces ». Il est néanmoins important de garder en mémoire que les vaccins sont toujours hautement bénéfiques pour les individus et la collectivité. Ils constituent les instruments les plus puissants dont nous disposons pour la prévention des maladies dans le monde. Comprendre « l'efficacité partielle » permet de saisir l'objectif que visent actuellement les vaccins contre le sida.

### Quel rôle devrait jouer un vaccin partiellement efficace contre le VIH ?

L'expression « efficacité partielle » recouvre deux significations différentes. La première définition décrit un vaccin qui n'empêche pas complètement l'infection par un agent pathogène spécifique, mais diminue la gravité de la maladie. Un vaccin contre le sida doté de ce genre d'efficacité réduirait la gravité de la maladie chez les personnes vaccinées qui contracteraient ce virus par voie sanguine ou sexuelle. La seconde définition se réfère à un vaccin qui est susceptible de protéger certains sujets d'une population, mais pas tous. Cette disparité est possible en raison des multiples facteurs qui affectent notre système immunitaire et, par extension, notre capacité de réponse au vaccin. En fait, la plupart des vaccins agréés sont partiellement efficaces, bien qu'ils fonctionnent pour 80 à 90 % de la population. D'autres, comme le vaccin oral contre le choléra et le BCG (contre la tuberculose), atteignent des degrés d'efficacité moindres, mais sont néanmoins bénéfiques. C'est au premier type d'efficacité partielle – protection contre la maladie, mais non contre l'infection – que la recherche sur un vaccin anti-VIH consacre aujourd'hui la plus grande attention. C'est parce que la plupart des vaccins candidats impliqués dans les essais cliniques en cours sont conçus pour produire des défenses immunitaires par l'intermédiaire des cellules (voir *Question de fond*, pg. 8). Au lieu d'empêcher la survenue de l'infection, les défenses suscitées par le vaccin sont susceptibles d'améliorer la capacité du système immunitaire à combattre le VIH après son apparition. Elles devraient contribuer au ralentissement de l'activité virale et protéger les cellules immunitaires, notamment les CD4<sup>+</sup>, qui sont les cibles de l'infection VIH. Ces défenses pourraient également aider à maîtriser la quantité de virus en circulation dans l'organisme (charge virale). Un tel vaccin présenterait de nombreux avantages pour l'individu. En premier lieu, il ralentirait le taux de progression de la maladie consécutive à l'infection à VIH. En réduisant la charge virale et en contribuant à la préservation des CD4<sup>+</sup>, le vaccin permettrait aux personnes séropositives de vivre plus longtemps sans développer la maladie. Il pourrait aussi prolonger le délai durant lequel il n'est pas encore nécessaire d'entamer un traitement antirétroviral. Les thérapies antirétrovirales sont généralement recommandées aux patients qui ont moins de 200 CD4<sup>+</sup> par mm<sup>3</sup> de sang. Chaque individu atteint ce point dans un délai plus ou moins long après l'infection, mais le vaccin anti-VIH pourrait le prolonger. Les antirétroviraux se prennent quotidien-

nement toute la vie durant. Aussi, un vaccin destiné à rester en bonne santé simplifierait l'existence des personnes atteintes du VIH et leur éviterait de subir les effets secondaires d'une thérapie quotidienne. Un vaccin capable d'atténuer la gravité de la maladie aurait aussi une incidence positive sur la collectivité. Des études ont montré que les patients dotés d'une forte charge virale sont plus susceptibles de transmettre le virus à leurs partenaires au cours d'un rapport sexuel non protégé ou à leurs enfants au cours de la grossesse ou de l'accouchement. Un vaccin partiellement efficace, capable de faire baisser la charge virale, diminuerait la probabilité de transmission du virus par une personne infectée par le VIH. Si un nombre suffisant de personnes était vacciné, la propagation de l'épidémie dans un pays ou une collectivité donnerait serait ralentie.

### Comment trouver un vaccin partiellement efficace ?

Même sans aucun vaccin, les personnes séropositives n'entrent dans la phase maladie que cinq à sept ans après l'infection. C'est pourquoi il faudrait mener des études pendant dix ans ou plus pour constater directement si le vaccin anti-VIH agit vraiment sur la maladie. Pour obtenir une réponse plus rapide, les promoteurs des essais de vaccin cherchent des marqueurs de la progression de la maladie, tels que la charge virale et le nombre des CD4<sup>+</sup>, chez les receveurs du vaccin ou du placebo qui contractent le VIH par des pratiques à risques. Ils utilisent ces données pour obtenir des indications précoces concernant l'efficacité ou l'inefficacité à long terme du vaccin sur l'évolution de la maladie et la contagiosité. Un vaccin capable d'améliorer la santé des personnes qui ont contracté le VIH constituerait une véritable avancée. Il est possible qu'un tel vaccin obtienne un agrément pour être employé hors des essais cliniques. Même dans ce cas, les chercheurs devraient poursuivre leurs études pour répondre aux questions suivantes : combien de temps la protection du vaccin est-elle susceptible de durer ? Quelle diminution de la charge virale est nécessaire pour produire des bienfaits à long terme pour la santé de l'individu ? Quelle diminution de la charge virale est nécessaire pour réduire le risque de transmission du VIH ?

### Un élément d'une réponse globale

Une fois qu'on aura développé un vaccin efficace, il ne remplacera ni ne diminuera les programmes de prise en charge globale (prévention et traitement). Ce constat est particulièrement vrai pour les vaccins partiellement efficaces qui atténuent la gravité de la maladie chez les personnes vaccinées contractant ultérieurement l'infection. En réalité, le vaccin anti-VIH sera beaucoup plus efficace si on le promeut comme l'une des multiples stratégies de lutte contre le sida. Il est comparable aux différentes méthodes de contraception telles que les préservatifs, les contraceptifs oraux et les diaphragmes. Aucune méthode n'assure à elle seule une protection totale, mais en conjuguant divers moyens, on atteint un très haut degré de protection.

*Cette Question de fond est une adaptation du Manuel du vaccin anti-VIH édité par l'AIDS Vaccine Advocacy Coalition. Pour en savoir plus ou pour en commander un exemplaire, cliquez sur le lien [www.iavi.org](http://www.iavi.org)*



## PUBLICATIONS DU IAVI REPORT

La rédaction du IAVI Report édite le *IAVI Report* et le *VAX*, deux publications hébergées sur notre site Web ([www.iavireport.org](http://www.iavireport.org)) ainsi que de nombreuses autres informations. Ces publications sont distribuées gratuitement. Pour vous abonner, rendez-vous sur notre site Web ou adressez un e-mail à [iavireport@iavi.org](mailto:iavireport@iavi.org).

### IAVI Report

Le *IAVI Report* couvre tous les sujets liés au vaccin anti-VIH, des dernières avancées scientifiques à la défense de la cause du sida, en passant par les considérations politiques et les aspects communautaires. Il fournit des informations et des analyses replacées dans leur contexte et met en exergue les tendances et les lacunes de la recherche du vaccin anti-VIH. On y trouve notamment :

- des dossiers : articles de fond des rédacteurs du *IAVI Report* et d'autres spécialistes sur les thèmes qui mobilisent actuellement l'intérêt,
- des mises en perspective : les principaux chercheurs, décideurs politiques, responsables d'ONG et autres acteurs livrent leur opinion et commentent l'actualité du sida,
- des entretiens : des personnalités impliquées dans le développement du vaccin anti-VIH traitent des questions importantes.

Le *IAVI Report* est publié six fois par an. Il compte plus de 8500 abonnés répartis entre 140 pays et des milliers de lecteurs supplémentaires par l'intermédiaire de l'édition en ligne.



VAX est un bulletin mensuel consacré à la recherche et à l'actualité du vaccin anti-VIH. Il s'adresse à des non-spécialistes tels que les militants, les décideurs politiques, les responsables communautaires et les volontaires des essais de vaccin.

Outre la présentation d'articles du *IAVI Report* dans un style simple et aisément accessible, chaque numéro aborde une question de fond liée au vaccin anti-VIH. Celle-ci est présentée sous une forme vulgarisée, afin de permettre aux non initiés d'approfondir leur connaissance et de se familiariser avec les concepts et la terminologie scientifiques. Le bulletin VAX est disponible en anglais, français, allemand, portugais et espagnol.

Pour recevoir VAX par e-mail, envoyez votre demande en indiquant la langue choisie à [vax@iavi.org](mailto:vax@iavi.org).

### IAVI Report en ligne

Récemment mis en service, IAVI Report en ligne est une source complète d'informations pour les chercheurs, les militants, les décideurs politiques et toutes les personnes intéressées par la mise au point d'un vaccin anti-VIH préventif efficace. Il rassemble la dernière édition et les anciens numéros du *IAVI Report* et de *VAX*, IAVI Report en ligne constitue une source d'information centralisée. Il englobe tous les aspects de la recherche sur le vaccin anti-VIH ainsi que les disciplines scientifiques connexes, de la recherche fondamentale en virologie moléculaire ou en immunologie aux applications liées à la prévention du VIH. L'édition anticipée du IAVI Report en ligne permet désormais de consulter les articles du *IAVI Report* sur le Web dès qu'ils sont disponibles, avant la sortie de l'édition imprimée. On y trouve également :

- l'actualité du VIH/sida, avec mise à jour quotidienne des informations diffusées par les principaux médias internationaux,
- l'actualité scientifique du VIH/sida, avec mise à jour hebdomadaire de nombreux articles scientifiques relatifs à la recherche sur le vaccin anti-VIH et aux disciplines connexes,
- une base de données des essais de vaccins sur l'homme actualisée en permanence, regroupant tous les essais de vaccins candidats passés et en cours à travers le monde,
- divers éléments tels que des bases de données, des affiches, des cartes, des anthologies et autres projets spécifiques.

## IAVI Report

RÉDACTEUR EN CHEF

**Dr. Simon Noble**

RÉDACTRICE

**Emily Bass**

RESPONSABLE PRODUCTION

**Michael Hariton**

RÉDACTEUR EN CHEF WEB

**Dr. Roberto Fernandez-Larsson**

RÉDACTEUR DE L'ÉDITION FRANÇAISE

**Emmanuel Trénado/Aides**

TRADUCTION

**Eurotexte**



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.

IAVI est un Centre collaborateur ONUSIDA. Ses principaux soutiens financiers sont les fondations Bill & Melinda Gates, Rockefeller, Sloan et Starr, la Banque mondiale, BD (Becton, Dickinson & Co.), les gouvernements du Canada, des Pays-Bas, du Royaume-Uni, des États-Unis, de l'Irlande, du Danemark, de la Norvège et de la Suède. IAVI a également reçu l'appui de la fondation Vincent P. Belotsky Jr., de Cruisaid, de l'Elton John AIDS Foundation, du James B. Pendleton Charitable Trust, de Until There's a Cure Foundation ainsi que d'autres entreprises, fondations et donateurs individuels à travers le monde.

