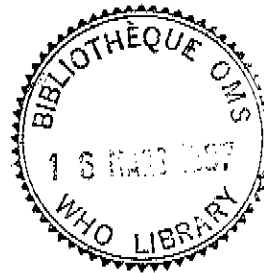




Σ=11034

11309



RAPPORT SUR

LES DISCUSSIONS INFORMELLES SUR LES ESSAIS D'EFFICACITE DU VACCIN
 CONTRE LE SIDA CHEZ DES POPULATIONS HUMAINES

Genève, 15-16 décembre 1986

Table des matières

	<u>Pages</u>
1. Questions liées à la mise au point d'un vaccin contre le SIDA	2
1.1 Etat actuel de la mise au point d'un vaccin contre le SIDA	2
1.2 Conception des essais cliniques	3
1.3 Evaluation en laboratoire et évaluation clinique	3
1.4 La définition des groupes cibles et leur inclusion dans des essais cliniques .	4
1.5 Questions éthiques, juridiques et socio-politiques	5
2. Examen et conclusions	5
2.1 Principes généraux	5
2.2 Recommandations à l'Organisation mondiale de la Santé	6
ANNEXE - Liste des participants	7

This document is not a formal publication of the World Health Organization (WHO), and all rights are reserved by the Organization. The document may, however, be freely reviewed, abstracted, reproduced or translated, in part or in whole, but not for sale or use in conjunction with commercial purposes.

The views expressed in documents by named authors are solely the responsibility of those authors.

Ce document n'est pas une publication officielle de l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) et tous les droits y afférents sont réservés par l'Organisation. S'il peut être commenté, résumé ou cité sans aucune restriction, il ne saurait cependant être reproduit ni traduit, partiellement ou en totalité, pour la vente ou à des fins commerciales.

Les opinions exprimées dans les documents par des auteurs cités nommément n'engagent que lesdits auteurs.

1. Questions liées à la mise au point d'un vaccin contre le SIDA

L'Organisation mondiale de la Santé s'est estimée tenue d'assumer un rôle de chef de file dans les efforts mondiaux visant à lutter contre la pandémie de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH). Les efforts actuels de prévention et de lutte portent avant tout sur l'éducation pour la santé et la communication et sur le dépistage des anticorps anti-VIH dans le sang destiné aux transfusions. Mais un vaccin sûr et efficace permettant de prévenir l'infection à VIH renforcerait sensiblement le programme de prévention. En prévision de la nécessité de procéder à des essais cliniques sur les vaccins candidats, le programme OMS sur le SIDA a organisé une réunion informelle qui s'est tenue à Genève les 15 et 16 décembre 1986 pour examiner la question des essais d'efficacité du vaccin contre le SIDA chez des populations humaines.

Le Dr Halfdan Mahler, Directeur général de l'Organisation mondiale de la Santé, a souhaité la bienvenue aux participants et mis l'accent sur l'importance que revêtent pour tout vaccin des essais d'efficacité scientifiquement rigoureux sur l'homme; il a souligné qu'en ne préparant pas à l'avance de tels essais sur des vaccins contre le SIDA, on risquait de retarder sérieusement la disponibilité du vaccin dans le monde entier. Les participants ont été priés d'identifier des domaines de préoccupation potentiels en matière d'essais cliniques et de faire des recommandations sur le rôle que doit assumer l'OMS pour prévoir ces problèmes et y faire face.

La réunion a été présidée par le Dr F. Mhalu (Tanzanie); le Dr L. Kallings (Suède) et le Dr G. Quinnan (Etats-Unis d'Amérique) ont été désignés comme rapporteurs.

1.1 Etat actuel de la mise au point d'un vaccin contre le SIDA

Les perspectives de la mise au point d'un vaccin pour éviter l'infection à VIH semblent encourageantes. Toutefois, une grande incertitude demeure car on a jusqu'ici fait la preuve de l'efficacité d'aucun vaccin contre les rétrovirus du groupe des lentivirus. Les efforts se poursuivent dans les laboratoires de plusieurs pays pour mettre au point des vaccins candidats.

Parmi les antigènes de structure du VIH, on estime que des épitopes de l'antigène d'enveloppe ont de bonnes chances de jouer un rôle important dans l'immunité protectrice. Il se peut qu'en raison de la variation antigénique de cette protéine on ait besoin d'un vaccin polyvalent. Plusieurs préparations de laboratoire tirées du gène de la protéine d'enveloppe ont été produites, notamment des protéines produites en *Escherichia coli* et en cellules animales par génie génétique, des virus vivants recombinants (par exemple le virus de la vaccine et des adénovirus), des peptides synthétiques et des anticorps monoclonaux anti-idiotypes. Des efforts sont également en cours pour mettre au point une immunoglobuline spécifique du VIH. Dans ces préparations de laboratoire, on en est arrivé à différentes phases des essais *in vitro* ou animaux. Certaines préparations de laboratoire suscitent la production d'anticorps neutralisants chez les petits animaux et les primates. Plusieurs préparations de laboratoire sont éprouvées chez le chimpanzé car la qualité de la réponse immunitaire induite a des chances d'être analogue à celle de l'homme et le chimpanzé peut servir de modèle utile aux études avec épreuves virulentes. Les progrès actuels des épreuves chez les animaux laissent penser que certaines préparations de laboratoire pourraient être disponibles aux fins d'une épreuve préliminaire d'immunogénicité et d'innocuité chez l'homme (essais cliniques de phase 1) au cours de 1987.

Toutefois, la mise au point d'un vaccin dont l'efficacité et l'innocuité seraient prouvées, si elle se révèle réalisable, constitue un objectif à long terme qui, dans le meilleur des cas, ne se concrétisera que dans plusieurs années. La réussite dépendra de toute une série de facteurs, notamment :

- a) d'essais cliniques bien conçus;
- b) d'une évaluation en laboratoire et d'une évaluation clinique méticuleuses;
- c) de l'inclusion de groupes cibles définis de façon appropriée dans les programmes de mise au point de vaccins;
- d) de la solution de problèmes éthiques, juridiques et socio-politiques complexes.

1.2 Conception des essais cliniques

La mise au point d'un vaccin suppose aussi bien des essais précliniques que cliniques. Avant de commencer les essais cliniques, on doit éprouver les produits destinés à la vaccination humaine in vitro afin de déterminer leur composition, leur pureté et leur stabilité. L'immunogénicité et l'absence de toxicité inacceptable doivent être démontrées sur des modèles animaux appropriés. Les essais cliniques de vaccins sont alors généralement effectués en plusieurs phases.

Les essais de phase 1 sont les essais ouverts effectués sur un petit nombre de volontaires adultes en bonne santé (10 à 20 personnes) afin d'exclure une toxicité imprévisible grave. Normalement, l'immunogénicité est également évaluée sur une base limitée.

Les essais de phase 2 portent sur un nombre plus important de volontaires en bonne santé (100 à 200 sujets) et visent à fournir davantage de données sur l'immunogénicité et les effets indésirables. Les essais de phase 2 définissent également la dose optimale ainsi que l'espacement des injections répétées. Ces essais sont généralement randomisés et souvent effectués en double aveugle.

Les essais de phase 3 visent à déterminer l'innocuité du vaccin ainsi que son effet protecteur. Dans le cas d'un vaccin anti-VIH, la protection contre l'infection peut également être déterminée. La taille de la population étudiée est déterminée par l'incidence estimée de l'infection dans le groupe au cours de la période des essais et par le degré d'efficacité protectrice que le vaccin doit assurer. Ces essais sont généralement randomisés et contrôlés (par exemple, essai contre placebo) et sont effectués en double aveugle.

Les principaux objectifs des études d'efficacité du vaccin contre le SIDA doivent être définis avec précision dès le début (par exemple prévention de l'infection, prévention de la maladie). Les paramètres de laboratoire et les paramètres cliniques pour mesurer l'efficacité devront tenir compte de ce qui est réalisable et pertinent eu égard à la taille de l'étude et à sa durée ainsi que de leur signification biologique. Des essais aléatoires contre placebo risquent d'être indispensables, mais d'autres types d'études pourraient également être utiles. Quand on utilise des études contre placebo, il faut justifier l'utilisation des placebos. Toutefois, la décision d'entreprendre un essai non contrôlé par un placebo doit également être bien expliquée. La taille et la durée de l'étude sont liées et peuvent être estimées une fois que les paramètres de l'efficacité et le nombre de sujets potentiels des différents groupes cibles sont connus. Des sites spécifiques pour l'essai devront être définis et des programmes mis au point pour le recrutement de volontaires, les conseils, l'évaluation clinique et en laboratoire et le suivi. Dans les plans concernant la conception de l'essai, la taille, la durée et le site, il faudra justifier la possibilité de disposer de plusieurs préparations vaccinales. L'évaluation clinique de plusieurs vaccins candidats devra être attentivement coordonnée afin d'assurer la comparabilité des données.

1.3 Evaluation en laboratoire et évaluation clinique

Pour faciliter l'interprétation des données de plusieurs sites choisis pour les épreuves sur l'immunogénicité des vaccins, les effets indésirables et l'efficacité, il faudra disposer d'une série normalisée d'évaluations en laboratoire et d'évaluations cliniques. L'évaluation de l'immunogénicité comprendra la mesure des réponses humorales et cellulaires aux vaccins. Il est important de pouvoir distinguer une réponse immunitaire produite par le vaccin d'une réponse produite par une infection naturelle. La mise en évidence et l'évaluation des effets indésirables seront fondées sur des données fournies par les antécédents, l'examen physique et les essais hématologiques, immunologiques et biochimiques en laboratoire. Une évaluation moins détaillée de l'innocuité sera nécessaire pour les essais de la phase 3. Toutefois, les essais de la phase 3 devront évaluer toute une série de paramètres viraux, immunologiques et cliniques afin de permettre la détermination des réponses immunitaires qui auront la meilleure corrélation avec l'effet protecteur.

La normalisation de l'évaluation en laboratoire et de l'évaluation clinique est indispensable. Les efforts de normalisation doivent comprendre l'utilisation de procédures et de paramètres de notification uniformes (par exemple, unités de laboratoire) ainsi que la mise au point et la distribution de réactifs normalisés.

1.4 La définition des groupes cibles et leur inclusion dans des essais cliniques

Les questions posées par la sélection et la préparation aux essais des groupes de vaccinés portent notamment sur les domaines suivants :

1. critères d'inclusion ou d'exclusion;
2. utilisation de populations à haut ou à faible risque au cours des phases 1, 2 et 3;
3. populations à haut risque présentant un intérêt particulier;
4. emplacement géographique des essais; et
5. données de base sur la population étudiée dont on a besoin avant de commencer les essais.

1. Les critères médicaux qui entrent en ligne de compte pour la participation ou l'exclusion concernent l'état de santé général et la mise en évidence d'une infection antérieure par VIH ou par des rétrovirus liés à VIH. Les participants des trois phases doivent être dans un état de santé satisfaisant. L'objectif premier d'un vaccin étant d'éviter l'infection par VIH chez les vaccinés, les essais doivent porter uniquement sur des sujets chez lesquels on a mis en évidence un contact antérieur avec VIH ou avec des rétrovirus liés à VIH.

2. La probabilité de contracter l'infection à VIH est un critère de sélection : il est probable que le degré de risque souhaité variera entre les phases 1, 2 et 3. Le risque doit généralement être faible chez les participants de la phase 1 pour que la mesure de l'immunogénicité ne soit pas faussée par une exposition antérieure ou par une infection naturelle intercurrente survenant à peu près au même moment que la vaccination. Pour la phase 2, il sera peut-être nécessaire de disposer à la fois de sujets à faible et à haut risque, les premiers pour l'évaluation de l'immunogénicité et les seconds parce qu'il faut évaluer l'innocuité du vaccin dans ce groupe avant de commencer les études de la phase 3. Enfin, les essais de la phase 3 devront généralement porter sur les personnes à haut risque pour que la taille de l'échantillon et la durée des essais puissent être limitées.

3. Parmi les personnes potentiellement à haut risque d'exposition à VIH, plusieurs groupes présentent un intérêt particulier : les jeunes adultes des deux sexes ayant une vie sexuelle active, les préadolescents sur le point d'entrer dans la vie sexuelle active, les jeunes enfants qui courent le risque d'une infection par injection et par transfusion et les nouveau-nés exposés au risque d'une infection périnatale. Ces groupes peuvent faire partie d'un essai unique de phase 3 ou être étudiés séparément.

4. Il est également probable que les critères concernant l'emplacement géographique varieront d'une phase à l'autre. Les questions techniques importantes qui conditionnent le choix du site sont notamment la disponibilité des personnels et installations de soins de santé et de laboratoire nécessaires et un nombre suffisant de sujets présentant les caractéristiques appropriées du point de vue de la santé, de l'éducation et du risque. Il faudra peut-être aussi éprouver les vaccins dans plusieurs cadres géographiques (par exemple en zone tropicale et en zone tempérée) et chez des groupes différents (par exemple toxicomanes intraveineux, hétérosexuels et homosexuels masculins).

5. Il faut disposer de données de base sur les groupes visés avant de commencer les essais de la phase 3. Ces données comprennent notamment la prévalence et l'incidence de l'infection à VIH dans la population étudiée ainsi qu'une évaluation du risque résiduel pour des sujets non infectés dans un groupe à risque particulièrement élevé. L'évaluation du risque résiduel est importante parce que les sujets non infectés de populations à forte incidence et à forte prévalence résistent peut-être à l'infection d'une manière ou d'une autre ou présentent un risque faible d'infection en raison d'un comportement limitant l'exposition et ne constituent pas vraiment de ce fait des sujets à risque.

1.5 Questions éthiques, juridiques et socio-politiques

La mise au point et l'évaluation de tout vaccin candidat contre le SIDA doivent suivre une procédure normalisée qui tienne compte de considérations éthiques, juridiques et socio-politiques. Des épreuves précliniques en laboratoire et sur animaux doivent toujours précéder les essais cliniques. Les participants aux essais cliniques doivent toujours être des volontaires, c'est-à-dire ne faire l'objet d'aucune pression de leur gouvernement, de leur employeur ou de leur supérieur et avoir donné leur consentement éclairé. Les essais sur des enfants doivent être précédés, dans toute la mesure possible, d'épreuves appropriées sur des adultes. Tous les plans d'essais doivent être soumis à un comité de déontologie et contenir les dispositions adaptées aux conditions locales en matière d'assurance-responsabilité pour le cas où il y aurait des réactions indésirables au vaccin.

Outre ces directives générales, les plans d'essais sur le vaccin contre le SIDA doivent tenir compte des problèmes qui se posent dans les quatre domaines ci-après :

- 1) conception de l'étude :
 - a) utilisation de placebos;
 - b) mesures incitatives pour les participants (par exemple soins médicaux gratuits);
- 2) emplacement des essais :
 - a) niveaux d'infrastructure sanitaire et de réglementation de la recherche requis pour qu'un pays soit envisagé comme emplacement approprié pour des essais de phase 1, 2 ou 3;
- 3) sélection et protection des sujets :
 - a) choix approprié du moment et exigences et considérations déontologiques particulières relatives aux essais sur les enfants;
 - b) explications données aux participants aux essais sur l'infection à VIH, le SIDA et les risques potentiels liés à la participation;
 - c) information donnée aux participants et aux personnes écartées en raison d'une infection à VIH, sur les modifications de comportement importantes pour réduire l'infection (ou la réinfection) et la transmission;
 - d) respect du caractère confidentiel de la participation à l'étude;
 - e) problème des pratiques discriminatoires dont pourraient être victimes des participants devenus séropositifs à la suite de la vaccination;
- 4) examen déontologique et juridique :
 - a) nécessité d'un examen préalable des protocoles d'essais et surveillance effectuée, au moins par le producteur du vaccin, le pays du producteur et le pays dans lequel le vaccin sera éprouvé;
 - b) nécessité d'assurer la représentation de membres de groupes à haut risque au sein des conseils chargés d'examiner l'étude sur le vaccin;
 - c) questions relatives à la responsabilité.

2. Examen et conclusions

2.1 Principes généraux

La réunion a dégagé les principes généraux ci-après concernant l'évaluation de vaccins candidats contre le SIDA :

1. Les efforts de mise au point de vaccins contre le SIDA ouvrent une ère nouvelle dans la mise au point des vaccins.
2. La mise au point de vaccins candidats contre le SIDA sera une activité complexe et difficile qui prendra beaucoup de temps. Un vaccin contre le SIDA à usage général ne sera en tout cas pas disponible avant 1991 et a peu de chances de l'être avant le milieu des années 1990.
3. Vu la complexité du problème, notamment les dimensions éthiques et sociales, ainsi que l'importance primordiale que revêt la mise au point d'un vaccin sûr et efficace pour le monde entier, la coopération et la collaboration internationale ainsi que l'échange de données sont indispensables pour évaluer les vaccins candidats contre le SIDA.
4. Il faut d'urgence assurer une planification préalable des essais cliniques sur les vaccins potentiels contre le SIDA.

2.2 Recommandations à l'Organisation mondiale de la Santé

Il est recommandé à l'OMS de mettre sur pied, le plus tôt possible, un mécanisme assurant l'échange des données scientifiques, sociales et éthiques nécessaires pour assurer la planification préalable et la collaboration internationale sur les épreuves cliniques de vaccins candidats contre le SIDA, tout particulièrement en ce qui concerne les essais de la phase 3.

LISTE DES PARTICIPANTS

Professeur F. Deinhardt
Coordonnateur, Département d'Hygiène et de Microbiologie médicale, Institut Max von Pettenkofer,
Pettenkoferstrasse 9A, 8000 Munich, République fédérale d'Allemagne

Dr J. R. Harris
Agence pour le Développement international (AID), Office of Health, Room 709, SA-18,
Washington, D.C. 20523, Etats-Unis d'Amérique

Professeur L. O. Kallings
Directeur, Laboratoire bactériologique national, S-105 21 Stockholm, Suède

Dr B. M. Kapita
Chef, Département de Médecine interne, Hôpital Mama Yemo, B.P. 169, Kinshasa I, Zaïre

Dr D. Karzon
Professeur de Pédiatrie, Ecole de Médecine, Université Vanderbilt, Nashville, Tennessee 37232,
Etats-Unis d'Amérique

Dr J. R. La Montagne
Directeur du Programme sur le SIDA, National Institute of Allergy and Infectious Diseases,
National Institutes of Health, Room 753 Westwood Bldg., Bethesda, Maryland 20896, Etats-Unis
d'Amérique

Professeur L. Kaptue
Directeur de la Santé, Président du Comité national sur le SIDA, Ministère de la Santé,
Yaoundé, Cameroun

Dr F. S. Mhalu
Professeur de Microbiologie/Immunologie médicale, Muhimbili Medical Centre, P.O. Box 65001,
Dar es Salaam, République-Unie de Tanzanie

Professeur L. Montagnier
Chef, Unité d'Oncologie virale, Institut Pasteur, 28, rue du Docteur Roux,
F-75724 Paris Cedex 15, France

Dr M. Mukunyandela
Directeur, Centre de Recherche sur les Maladies tropicales, P.O. Box 71769, Ndola, Zambie

Dr G. R. Noble
Coordonnateur sur le SIDA, Public Health Service, Department of Health and Human Services,
Washington, D.C. 20201, Etats-Unis d'Amérique

Dr J. Quinnan
Directeur, Division de Virologie, Office of Biologics Research and Review, National Center for
Drugs and Biologics, 8800 Rockville Pike, Bethesda, Maryland 20892, Etats-Unis d'Amérique

Dr A. J. Tyrrell¹
National Institute for Medical Research, Medical Research Council Cold Unit, Harvard Hospital,
Coombe Road, Salisbury, SP2 8BW, Wiltshire, Royaume-Uni

Dr P. Verani
Département de Virologie, Institut supérieur de la Santé, Laboratoire de Virologie, Viale
Regina Elena 299, 00161 Rome-Nomentano, Italie

¹ Excusé.

Secrétariat

Dr F. Assaad¹
Directeur, Division des Maladies transmissibles

Dr J. F. Dunne
Comité du Secrétariat pour les Recherches portant sur l'Être humain, (SCRIHS)

M. S. Fluss
Chef, Législation sanitaire, Programme d'Information sanitaire et biomédicale

Dr S. K. Litvinov
Sous-Directeur général

Dr J. Mann
Responsable du Programme de Lutte contre le SIDA, Division des Maladies transmissibles

Dr H. Mahler
Directeur général

Dr J. C. Petricciani¹
Chef, Produits biologiques, Division de la Technologie diagnostique, thérapeutique et de Réadaptation

Dr G. Torrigiani¹
Chef des services d'Appui en Microbiologie et Immunologie, Division des Maladies transmissibles

Dr C.-H. Vignes
Bureau du Conseiller juridique

¹ Excusé.