

Vers des essais vaccinaux de phase III ?

Yves Souteyrand
ANRS (Paris)

La question du vaccin contre le VIH a bénéficié d'une large couverture à Vancouver : un débat en séance plénière, plusieurs sessions de posters et une session de présentations orales. Si, dans une large mesure, les enjeux et les termes du débat avaient été clairement posés lors des conférences précédentes (1), on retiendra principalement trois domaines dans lesquels la réflexion ou les initiatives ont progressé : la coordination des efforts des différents acteurs ; l'opportunité des essais de phase III ; leur acceptabilité par les participants potentiels

La mobilisation et l'effort de coordination des acteurs se sont renforcés depuis 1994. Différentes initiatives ont été prises, notamment par des ONG : certaines participent au lobby qui fait pression, aux Etats-Unis [a], pour que des essais de phase III soient mis en place le plus vite possible (association Vact Up) ; d'autres sont préoccupées par la dimension éthique de ces essais, en particulier pour les pays du Sud (plate-forme interassociative élaborée par Arcat-sida). On retiendra surtout l'apparition de l'IAVI (International AIDS Vaccine Initiative), organisation à but non lucratif, qui se veut "indépendante" [b], et créée à l'initiative de la Fondation Rockefeller. Son objectif est de promouvoir les domaines de recherche et de développement liés au vaccin contre le VIH "insuffisamment financés", d'aider à lever les obstacles et à créer des

incitations suffisantes pour que les gouvernements et les industriels s'engagent et/ou poursuivent dans la voie du développement d'un vaccin contre le VIH. L'IAVI se conçoit comme une structure susceptible de financer des projets de recherche, de donner plus de cohérence aux efforts menés par les industries et les organismes publics de recherche, et capable surtout d'anticiper sur les problèmes que posera le développement et la diffusion d'un vaccin, en particulier dans les pays du Tiers-Monde. Dans son discours d'ouverture de la conférence, Peter Piot, directeur du Programme Onusida, a porté l'IAVI sur les fonds baptismaux en déclarant qu'Onusida s'appuierait sur la démarche de cette nouvelle institution dans le cadre de ses propres programmes relatifs au vaccin anti-VIH. Il faut souhaiter que l'IAVI, si elle occupe la scène qu'un tel parrainage pourrait lui donner, se donne les moyens d'appréhender le champ du vaccin dans toutes ses dimensions pour progresser par exemple dans un débat aussi tendu que celui de l'opportunité et des conditions de réalisation des essais de phase III.

A Vancouver, ce dernier point a constitué l'objet d'un débat au sens propre du terme, puisqu'il opposait, en séance plénière, sur la scène du BC Stadium, John Moore, du Aaron Diamond Research Center de New York, à Edward Mbidde, de l'Uganda Cancer Institute de Kampala (voir encadré page suivante). La question était formulée de la manière suivante : doit-on considérer que plus de recherche fondamentale sur le vaccin est nécessaire avant de mettre en place des essais de phase III ? Rappelons que les essais de phase III, qui constitueront une étape obligée pour évaluer l'efficacité d'un futur vaccin, impliqueront plusieurs milliers de personnes dans des populations à haut niveau d'incidence et d'exposition au risque. L'Ouganda, avec le Brésil et la Thaïlande (et initialement le Rwanda), est l'un des trois pays que l'OMS avait choisis en 1991 comme sites de ces futurs essais [c]. Des cohortes préparatoires ont été mises en place dans ces trois pays, ainsi qu'aux Etats-Unis. Elles permettent d'évaluer la faisabilité des essais (en termes de recrutement, de suivi), d'étudier l'incidence des contaminations et les comportements à risque des volontaires inclus. Aux Etats-Unis, de telles cohortes ont démarré il y a plusieurs années avec la perspective de passer assez vite du statut de cohorte préparatoire à celui d'essai d'efficacité. Mais la décision du NIH, en 1994, d'ajourner de tels essais a créé une situation délicate et coûteuse : les cohortes existent et elles continuent

d'être "alimentées" (en nouveaux volontaires et en ressources financières), sans que les objectifs même pour lesquels elles ont été créées ne puissent être mis en œuvre. John Moore est très critique vis-à-vis d'une situation qui fait pression pour accélérer la mise en œuvre d'essais. "Est-ce que l'existence d'une infrastructure doit déterminer la direction que doit prendre le développement du vaccin sur le VIH ?", s'interroge-t-il. Et de considérer que le NIH consacre beaucoup trop d'argent à ces études épidémiologiques.

Une dérive inquiétante

La position de John Moore sur le caractère trop précoce des essais de phase III, compte tenu de l'état des connaissances en recherche fondamentale, rejoint celle des responsables de la recherche vaccinale en France. Mais la préoccupation éthique est totalement absente de son discours. Or, il existe un risque qu'un individu participant à un essai vaccinal puisse se croire protégé et augmente ses pratiques à risque [d]. En l'absence d'efficacité du vaccin, la seule participation à l'essai pourrait donc constituer un facteur de risque supplémentaire de contamination. Cela pose le problème de la responsabilité des chercheurs. Cette question est totalement évacuée par John Moore, comme elle l'est également par B. R. Bloom dans un récent article (2). Pourtant, ce dernier rappelle l'existence potentielle d'anticorps facilitants induits par la préparation vaccinale, anticorps qui non seulement ne protégeraient pas contre le virus, mais pourraient faciliter la contamination et accélérer le processus morbide.

L'argumentation des deux scientifiques est encore plus préoccupante lorsqu'ils semblent se satisfaire de l'occurrence de contaminations par le VIH dans le cadre d'essais de phase II, au prétexte que ces contaminations peuvent apporter des données utiles sur l'interaction entre la préparation et le virus. Il y a là comme une dérive inquiétante dans les objectifs assignés aux essais de phase II : sont-ils destinés à évaluer l'immunogénicité des préparations, notamment auprès de personnes séronégatives, mais dont le système immunitaire a été, du fait des prises de risque, en contacts répétés avec le virus, ou bien s'agit-il d'essais d'efficacité détournés qui permettent de vérifier si les personnes sont effectivement protégées et/ou pourquoi le candidat vaccin ne joue pas son rôle protecteur [e] ?

La conférence a actualisé les connaissances liées au recrutement de volontaires et au maintien de leur participation au cours du temps. Plus de 20 recherches menées dans les quatre pays précédemment cités abordent ces questions. Elles concernent principalement des personnes sollicitées ou incluses dans des cohortes préparatoires, mais également des volontaires participant à des essais de phase II. Les questions abordées sont celles du désir et des motivations à participer à des essais vaccinaux, de l'évolution de ce "désir", des caractéristiques des personnes volontaires et de celles qui ne le sont pas. Enfin, l'évolution des comportements et des prises de risque chez les individus inclus dans les protocoles et dans les cohortes est également étudiée.

Les motivations des volontaires

Le désir de participer varie d'une situation à l'autre : par exemple, 51 % des personnes recrutées dans une cohorte d'homosexuels à Belo Horizonte, au Brésil, seraient prêtes à participer à des essais vaccinaux (3), contre 72 % dans une cohorte de clients d'un dispensaire de MST en Ouganda (4), 77 % des 5 000 personnes qui participent aux cohortes HIVNET [f] aux Etats-Unis (5), et 82,5 % chez des usagers de drogues en Thaïlande [g] (6). La réticence, apparemment plus grande au Brésil, pourrait peut-être être rapprochée du climat de scepticisme qui existait dans le pays à propos d'expérimentations biomédicales (inquiétude d'être considéré comme un simple cobaye de la recherche scientifique) ; ainsi, les autorités avaient initialement (en 1991-92) réagi défavorablement à la proposition du GPA-OMS d'organiser la préparation de futurs essais vaccinaux dans le pays.

Plusieurs études analysent les motivations à participer ou à refuser. Ainsi, dans les enquêtes américaines, presque tous les volontaires qui souhaitent participer et ceux qui participent déjà à des essais de phase I/II déclarent des raisons altruistes - par exemple, "aider à trouver un vaccin" : 72 % parmi l'ensemble des personnes incluses dans les cohortes HIVNET, 99 % dans l'essai de phase II présenté par Sheon (7). Les motivations individualistes sont moins fréquentes, quoique loin d'être négligeables. Ainsi, dans l'étude de Sheon, réalisée auprès de 201 volontaires participant à un essai de phase II, 29 % des individus qui sont d'accord pour participer à l'essai espèrent bénéficier d'une protection, et 23 % viennent y

chercher une rémunération. Ces deux motivations constituent même les deux principales, chacune représentant respectivement 20 % de l'échantillon. On rappellera ici le travail réalisé en France dans le cadre de la sélection des volontaires pour les essais de phase I par l'ANRS. Une analyse, un an après l'inclusion dans l'essai des premiers volontaires, montre que les motivations altruistes déclarées initialement cachent en réalité des raisons très personnelles de participer à l'essai (8).

Avec le recul dont on dispose à présent dans certaines cohortes ou dans certains essais américains, on peut analyser de manière précise la décision de participation et son évolution dans le temps. Ainsi, dans une étude menée par le CDC (9) auprès de 1 267 homosexuels masculins, la proportion de personnes désirant participer aux essais passe, au bout de douze mois, de 75 % à 52 % (de 37 % à 21 % pour ceux qui déclarent être certains de vouloir y participer). Au démarrage de l'étude, le plus fort désir est exprimé notamment par les personnes de plus faible niveau d'éducation [h], ainsi que par les personnes de couleur blanche et par les plus âgées. Ceux qui ont pris des risques durant l'étude (pénétration non protégée avec un partenaire séropositif ou de statut sérologique inconnu) étaient initialement plus désireux de participer que les autres. Et parmi les facteurs d'accroissement du désir de participer durant l'étude, l'engagement dans des comportements à risque, le fait d'être plus âgé, le fait de ne pas être blanc, sont des variables particulièrement significatives. On peut rapprocher ces résultats, relatifs à une cohorte préparatoire, de ceux présentés dans une autre étude menée sur 296 volontaires inclus dans un essai de phase II (10) : ils montrent que 14 % d'entre eux ont augmenté le nombre de leurs partenaires en cours d'essai, et 12 % le nombre de partenaires occasionnels sans protection (même si, respectivement, 18 et 20 % ont connu une diminution de ce nombre) [i].

Bartholow et al. se déclarent particulièrement préoccupés par les résultats concernant le niveau d'éducation et les prises de risques. Ceux-ci démontrent en effet que le processus qui conduit une personne à décider de participer à un essai revêt des implications à la fois en termes de faisabilité de l'essai et en termes d'éthique. Inclure des personnes qui n'ont pas considéré avec suffisamment d'attention les implications de

leur participation peut diminuer la compliance, accroître les abandons et nuire à la validité des résultats. Mais, surtout, participer à un essai exige d'être conscient des risques potentiels biologiques et sociaux [j] liés à cette participation, et d'admettre que sa propre participation ne signifie pas qu'on est protégé contre le VIH. On comprend, par cette recherche des CDC, l'enjeu que représente la qualité de l'information et du counselling à l'adresse des volontaires qui consentent à participer à ces essais.

Ce travail des CDC apporte la démonstration de la réalité des risques courus par les volontaires du fait de leur participation à des essais vaccinaux, et de la responsabilité éthique des chercheurs pour protéger les personnes qui participent à leurs recherches.

[a] Cette pression, qui émane en particulier de chercheurs liés à l'industrie pharmaceutique, a déjà eu comme résultat de mobiliser l'attention des pouvoirs publics au plus haut niveau, puisque le vice-président Al Gore participe lui-même aux réunions stratégiques visant à coordonner les efforts des partenaires publics et privés.

[b] Cette indépendance dépendra bien sûr des sources de financement que l'IAVI mobilisera.

[c] Futur d'ailleurs très proche, puisque l'une des sessions orales, tout entière consacrée aux essais vaccinaux en Thaïlande, a clairement montré que toutes les conditions techniques et politiques, y compris l'engagement personnel du ministre thaïlandais de la Santé, étaient réunies pour que des essais démarrent très prochainement dans ce pays.

[d] Le fait que le VIH se transmette à l'occasion de la mise en œuvre de comportements individuels spécifiques, notamment sexuels, le distingue de nombreux autres virus qui se transmettent par contagion. Cette remarque atténue encore la portée de l'argument de E. Mbidde (cf. encadré page suivante) lorsqu'il se réfère à l'histoire d'autres agents infectieux, puisqu'il n'y a pas, dans ces situations, de risques "comportementaux" liés à la participation à l'essai.

[e] Les essais de phase II visent, comme les essais de phase I, à évaluer la tolérance et l'immunogénicité des préparations

vaccinales, mais sur des échantillons plus larges incluant des personnes à haut risque. Précisons cependant que la définition et la finalité de ces essais restent, sinon imprécises, pour le moins très fluctuantes entre chercheurs. Le regard d'un non-spécialiste reste d'ailleurs toujours perplexe quant aux définitions des étapes de la recherche vaccinale : on parle d'essais de phases I, II, III, mais aussi de phases I/II, II/III, et certains proposent à présent des essais intermédiaires... Ce qui, d'ailleurs, ne serait pas très grave si, précisément, cette multiplication de phases "mixtes" (sur lesquelles n'existe pas de définition consensuelle) ne servait à anticiper sur les phases ultérieures de la recherche.

[f] HIVNET est un réseau regroupant les sept sites américains où se réalisent des cohortes préparatoires aux essais vaccinaux. Financé par le NIAID, le réseau permet la mise en commun de certaines activités (laboratoire, traitement de données), et de coordonner les programmes scientifiques. Il existe également un réseau HIVNET international coordonnant les cohortes réalisées par des équipes américaines hors de leur territoire.

[g] Dans ce cas, il s'agit du désir de participer à une cohorte préparatoire et non à un essai.

[h] Koblin et al. trouvent également que les personnes les moins éduquées, ainsi que celles qui ne disposent pas d'assurance santé, sont les plus désireuses de participer.

[i] Les auteurs se satisfont de ces derniers chiffres bien plus qu'ils ne s'inquiètent des précédents.

[j] Dans l'étude de Sheon, 16 % des participants à l'essai de phase II ont connu des problèmes sociaux ou de discrimination qui peuvent être directement liés à l'essai (en grande majorité, des personnes ont cherché à éviter d'être en contact avec un volontaire parce qu'elles pensaient qu'il était porteur du VIH).

Références :

1. Cf. Y. Souteyrand et F. Linard, "Essais vaccinaux : questions éthiques et problèmes méthodologiques", le Journal du sida-Transcriptase-ANRS, hors-série Xe conférence

internationale sur le sida (Yokohama), 1994, p. 13-15.

2. B. R. Bloom, "A perspective on AIDS vaccines", *Science*, 1996, vol. 272, p. 1888-1890.

3. J. J. Fonseca et al., "Knowledge and motivations for participation in HIV vaccines trials: preliminary results from a brazilian cohort of men who have sex with men", *WeD* 3748.

4. R. M. Kanya et al., "Offering of vaccine series increases rates of follow up in a cohort of ugandan HIV seronegative STD clinic attenders", *MoC* 1593.

5. B. Koblin et al., "Readiness to participate in preventive HIV vaccine efficacy trials in high-risk populations in the United States", *WeC* 215.

6. Kitayaporn et al., "HIV-1 positivity and willingness to participate in a prospective cohort of injecting drug users (IDUS) in Bangkok, Thailand", *MoC* 1590.

7. A. Sheon, "Social, ethical, and behavioural issues in vaccine trial participation", *MoC* 1591.

8. A. Giami, C. Lavigne, "Motivations et représentations chez les volontaires engagés dans des essais vaccinaux contre le VIH (phase I)", *Psychologie française*, 1996, vol. 41, n° 2, p. 173-188.

9. B. N. Bartholow et al., "The decision to participate in HIV vaccine efficacy trials: an assessment of changing willingness among homosexual men", *WeC* 212.

10. M. J. McElrath et al., "Safety, immunity, and risk behaviour in HIV-1 uninfected volunteers representing diverse risk populations following recombinant envelope vaccinations: a three year follow up", *MoA* 284.