



***olontaires
pour un vaccin***

Dossier de presse

Mercredi 29 novembre 2006

anRS

Agence nationale de recherches
sur le sida et les hépatites virales

« LE VACCIN CONTRE LE SIDA : MOI J'Y CROIS »

Un nouvel appel à volontaires pour des essais vaccinaux contre le sida

L'Agence nationale de recherches sur le sida et les hépatites virales (ANRS) lance à l'occasion de la journée mondiale de lutte contre le sida, le 1^{er} décembre 2006, un nouvel appel à volontaires pour participer à de futurs essais de vaccin préventif contre le sida dont le premier démarrera le 1^{er} semestre 2007. Ces essais requièrent la participation d'environ 200 volontaires. Cet appel marque une nouvelle étape dans le programme de recherche vaccinale de l'ANRS.

Le programme de recherche sur le vaccin préventif contre le sida que mène l'ANRS depuis 1992, couvre différents domaines depuis la recherche fondamentale jusqu'à la recherche clinique. Elle a déjà conduit quinze essais cliniques en France qui ont permis d'évaluer différentes préparations vaccinales. L'ANRS consacre 9 % de son budget annuel à ces recherches.

L'Agence a concentré ses efforts sur une stratégie vaccinale originale qui repose sur l'utilisation de lipopeptides. Ceux-ci sont des fragments de protéines qui ressemblent à des protéines du VIH (les peptides) ; ils sont associés à des corps gras (des lipides) de manière à faciliter la pénétration dans les cellules immunitaires. Le programme de l'ANRS vise aujourd'hui à associer ce « candidat-vaccin » à d'autres préparations vaccinales afin de potentialiser la réponse immunitaire.

« Avec les lipopeptides, nous disposons d'un très bon candidat-vaccin, explique le Pr Yves Lévy, le nouveau responsable scientifique du service de recherche vaccinale à l'ANRS. ». Les essais réalisés jusqu'à présent par l'ANRS ont permis en effet d'obtenir une réponse immunitaire CTL chez plus de la moitié des volontaires et la production de lymphocytes CD4 chez 70 à 80% d'entre eux. De plus, la réponse est polyépitopique, c'est-à-dire qu'elle est dirigée contre plusieurs fragments d'antigènes du VIH ce qui devrait permettre de contrer la grande variabilité génétique du virus.

Les lipopeptides sont composés de fragments de protéines du VIH (les peptides) et de lipides. Les peptides sont, comme les médicaments, synthétisés chimiquement et ne présentent de fait aucun risque. Ce n'est pas du virus VIH qui est injecté mais des molécules qui ont été fabriquées pour y ressembler. Il s'agit en effet de faire produire par le système immunitaire, lorsque celui-ci rencontre ce « leurre », des cellules spécifiques qui le reconnaissent comme étant le VIH. Il s'agit des cellules CD4, qui le gardent en « mémoire », et surtout des lymphocytes CD8 (ou CTL) dont le rôle est d'éliminer les cellules infectées par le VIH en cas de contact avec ce virus. Plusieurs peptides sont associés au sein de la même préparation vaccinale afin d'accroître l'immunogénicité de celle-ci, c'est-à-dire sa capacité à entraîner une réaction immunitaire. La partie lipidique de cette préparation assure une meilleure pénétration des peptides dans les cellules immunitaires.

« Notre préparation vaccinale (les lipopeptides) est un excellent candidat pour un vaccin de rappel, continue Yves Lévy. Il est désormais nécessaire de trouver le meilleur candidat-vaccin pour la primo-immunisation qui puisse lui être associé ». La démarche de l'ANRS vise aujourd'hui à administrer les préparations vaccinales selon une logique « d'amorçage » de la réponse immunitaire (un premier candidat-vaccin est administré de manière à engendrer une première réponse immunitaire) puis de « rappel » (un second candidat-vaccin renforce la réponse immunitaire).

C'est dans cet esprit que l'ANRS se rapproche de réseaux de recherche internationaux. En particulier, la Fondation européenne EuroVacc, qui se consacre à l'identification de nouveaux candidats-vaccins contre le VIH depuis 2002, a présenté au dernier congrès international AidsVaccine, en Septembre 2006, des résultats intéressants sur deux candidats-vaccins évalués en phase I. Ceux-ci associent un virus recombinant, le NYVAC¹ et un vaccin ADN².

L'ANRS poursuit également sa stratégie de diversification en élaborant un vecteur recombinant (le MVA) qui pourrait être également associé aux lipopeptides dans un essai de phase I, à partir de 2008.

L'ANRS s'engage par ailleurs dans un ambitieux programme de recherche fondamentale. « Nous devons élargir nos approches expérimentales. De ce point de vue, nous essayons de mieux comprendre les mécanismes de déclenchement des réponses immunitaires par les candidats-vaccins afin d'améliorer leur immunogénicité. Par exemple, les cellules dendritiques, qui sont des cellules du système immunitaire, sont impliquées dans la première phase de reconnaissance des protéines vaccinales ou des agents infectieux. Il est maintenant possible de stimuler *in vitro* la capacité de réponse de ces cellules dendritiques. L'objectif de notre programme de recherche fondamentale est d'orienter de façon très spécifique la réponse de ces cellules vis à vis de nos lipopeptides. Des approches similaires sont actuellement utilisées en cancérologie. »

La réalisation de ce programme de recherche vaccinal conduit l'ANRS à lancer un nouvel appel pour solliciter de nouveaux volontaires à rejoindre le réseau existant. Les futurs essais requièrent la participation d'environ 200 volontaires supplémentaires. Ceux-ci doivent être âgés de 21 à 54 ans, être séronégatifs, en bonne santé et motivés pour participer à un essai.

L'ANRS lance une campagne sur le thème « Le vaccin contre le sida, moi j'y crois ». Un thème à la mesure de la conviction des chercheurs et des cliniciens de parvenir à aboutir à un vaccin préventif. Cette conviction est partagée par les 724 volontaires du réseau des « Volontaires pour un vaccin » de l'ANRS. Sandrine, Gérard et Yaël ont accepté d'être les porte-parole de ce réseau. Ils ont participé à l'un des deux derniers essais de l'ANRS. Chacun dit à sa manière sa conviction que, par son geste, il contribue à faire avancer la recherche et que peut-être, grâce à lui « Le vaccin contre le sida existera un jour ».

¹ Virus recombinant : pour stimuler la réponse immunitaire, on utilise un vecteur, généralement un virus inoffensif pour l'homme dans lequel on insère un ou plusieurs gènes du VIH fabriqués par génie génétique. Une fois injecté, le vecteur pénètre dans les cellules où les gènes qu'il transporte fabriquent des protéines qui sont reconnues par les cellules CTL.

² Vaccin à ADN : vaccin renfermant un fragment de l'ADN du VIH reproduit lui aussi par génie génétique. Le vaccin est administré sans utiliser de vecteur.

« Une nouvelle fois, nous faisons appel à l'engagement des citoyens et à leur intérêt de se joindre à une aventure humaine et scientifique unique, explique le Pr Jean-François Delfraissy, Directeur de l'ANRS. L'implication de ces volontaires est essentielle, car sans eux, nous ne pouvons avancer. La recherche sur le vaccin préventif est plus que jamais d'actualité. C'est une des grandes priorités de l'Agence compte tenu de l'urgence à proposer une nouvelle solution préventive face à l'épidémie, notamment pour les pays du Sud. »

Des événements inédits sur le web du 29 novembre au 10 janvier :

- Pour la première fois, l'ANRS lance un forum de discussion sur son site www.jesuisvolontaire.fr, pour permettre au grand public de poser des questions aux volontaires et à des experts.
- Par ailleurs, des volontaires, aux côtés du Professeur Delfraissy et du Professeur Lévy, dialogueront en direct avec le public lors de chats. Le premier est prévu le 1^{er} décembre entre 18h30 et 19h30 à l'occasion de la Journée mondiale de lutte contre le sida.

Un site Internet tout le long de la campagne :

Le site www.jesuisvolontaire.fr contient des informations détaillées sur la recherche, le réseau des volontaires. Ce site permet de télécharger la fiche de volontariat à remplir et à retourner à l'ANRS.

Enfin, un **numéro vert** est mis à la disposition du public : **0800 156 156**.

« Le vaccin contre le sida, moi j'y crois ! »

La nouvelle campagne de l'ANRS

A l'approche du 1^{er} décembre, Journée mondiale de lutte contre le sida, l'ANRS lance une nouvelle campagne d'appel à volontaires pour participer à de futurs essais de vaccin préventif contre le sida. Celle-ci se déroulera du 29 novembre 2006 au 10 janvier 2007. Elle met en place un **site web** (« www.jesuisvolontaire.fr ») qui sera une véritable plate-forme d'échanges et d'information entre les volontaires, les experts de l'ANRS et le public.

« Trouvez les réponses à toutes les questions que vous vous posez »

- Sur le site web de la campagne « www.jesuisvolontaire.fr », on pourra trouver les réponses à toutes les questions qu'on se pose : « Combien de temps dure un essai ? Quelle est la fréquence des visites ? Est-ce que les candidats-vaccins risquent de me transmettre le sida ? Existe-t-il des effets secondaires néfastes pour ma santé ? ... ». Pour y répondre, sept volontaires ayant déjà participé à un essai et des médecins du réseau clinique de l'ANRS se mobilisent dans un **Forum de discussion**. Ils s'engagent à apporter des réponses concrètes, à partager leur expérience et leur expertise.

- On pourra aussi dialoguer à travers un « **chat** » en direct avec le directeur de l'ANRS, le Pr Jean-François Delfraissy et un volontaire, le 1^{er} décembre, entre 18h30 à 19h30, à l'occasion de la Journée mondiale de lutte contre le sida. Deux autres « chats » sont programmés le 5 et le 14 décembre.

- Le site « www.jesuisvolontaire.fr » contient également des informations pratiques et une fiche de volontariat téléchargeable, à remplir et à retourner par courrier (ANRS - Réseau Volontaires pour un vaccin : 101 rue de Tolbiac, 75013 Paris).ou par fax (01 53 94 60 05) si on souhaite entrer dans le réseau de volontaires.

- Un numéro vert **0 800 156 156** complète ce vaste dispositif d'information offert au public. Il est ouvert du lundi au samedi, de 9h à 19h.

« Le vaccin contre le sida, moi j'y crois ! »

Trois volontaires ont accepté d'être les porte-parole du réseau « Volontaires pour un vaccin ». Ils seront les « visages » de la campagne qui se déclinera sur le thème : « Le vaccin contre le sida, moi j'y crois ! ». Les photographies ont été réalisées par Samuel Bollendorff, photographe membre du collectif l'Oeil Public. Le visuel de cette campagne se décline sous forme d'affiches, de dépliants, de « cartes e-mail » et de brochures d'information qui sont destinés aux actions de terrain.

Ainsi, à l'occasion du 1^{er} décembre, deux cents volontaires se sont déclarés prêts à être des acteurs du recrutement et à relayer l'appel dans leur entourage professionnel, personnel, ou encore dans leur région. De même, une quinzaine d'hôpitaux à Paris, en banlieue et en province organiseront une information sur l'appel à volontaires auprès de leurs personnels.

« Le vaccin contre le sida, moi j'y crois ! » Portrait des volontaires

• Gérard, 52 ans

Gérard vit avec sa compagne à Brest où il a ouvert un magasin de réparation d'appareils photo et de matériel hi-fi, après avoir été dessinateur dans un bureau d'études. Il a trois enfants âgés de 27, 23 et 20 ans. Il a entendu le précédent appel à volontaires à la radio et a immédiatement décidé de se porter candidat. « Je souhaitais me sentir davantage concerné en étant véritablement partie prenante plutôt qu'en donnant simplement de l'argent », explique-t-il. Gérard donne pour des causes humanitaires. C'est aussi un donneur de sang et de plaquettes régulier. Passionné par son travail, il dispose de peu de temps. Mais sacrifier plusieurs journées de travail pour se rendre au centre hospitalier de Nantes afin de participer à l'essai ANRS VAC16 n'a pas constitué un problème. « J'ai besoin de me sentir utile pour les autres », explique-t-il avant d'ajouter qu'il rêve que l'on puisse « offrir un vaccin aux gens des pays du Sud ».

• Sandrine, 43 ans

Habitant une petite ville de la région varoise, où elle est conseillère municipale chargée de l'environnement et du social, Sandrine est mariée et a deux enfants âgés de 17 et 14 ans. Pendant quinze ans, elle a été militaire, affectée entre autres à l'état-major de la Marine. Son mari travaille lui aussi dans la Marine, comme moniteur de sport. Donneuse régulière de sang et de plaquettes, elle a entendu elle aussi l'appel à volontaires à la radio en 2002. Depuis un an, elle participe à l'essai ANRS VAC18. Pour elle, intégrer le réseau des volontaires de l'ANRS, « c'est une manière de remercier la vie ! Car nous sommes très privilégiés dans les pays du Nord. »

• Yaël, 33 ans

Marié et ayant deux enfants de quatre ans et dix-huit mois, Yaël avait dans un premier temps répondu à l'appel à volontaires de 2001. Mais une mutation professionnelle l'a conduit à Tokyo pendant deux ans pour monter la filiale de l'agence de communication pour laquelle il travaillait. De retour à Paris, et après avoir créé sa propre activité de conseil en management interculturel, c'est tout naturellement qu'il a repris contact avec l'ANRS pour intégrer le réseau des volontaires. Il participe ainsi depuis 2006 à l'essai ANRS VAC18. Une démarche motivée en premier lieu en mémoire d'un proche décédé du sida à la fin des années quatre-vingt-dix et qui avait caché sa maladie. Depuis lors, Yaël se sent très concerné par le sida et il en parle beaucoup autour de lui, notamment pour libérer la parole sur la maladie. Etre volontaire, « c'est d'abord pour les autres que je le fais », explique-t-il.

Le réseau « Volontaires pour un vaccin »

Les premiers essais vaccinaux de l'ANRS ont débuté en 1992. Afin de conduire ces essais dans le respect des principes éthiques qui gouvernent la recherche biomédicale, l'Agence a constitué un réseau original de personnes qui sont toutes volontaires et bénévoles.

On devient membre du réseau après avoir fait « acte de candidature » auprès de l'ANRS. Il faut être âgé de 21 à 54 ans et avoir passé un certain nombre d'examen médicaux et psychologiques qui permettent en particulier d'établir que la personne candidate :

- est séronégative
- bénéficie d'un bon état de santé
- est motivée pour participer à un essai qui nécessite plusieurs mois de suivi
- est à faible risque de contamination par le VIH.

Des critères à considérer

La sélection des candidats s'effectue en tenant compte de trois critères principaux :

- Un critère comportemental. Un volontaire qui se croirait protégé par un candidat-vaccin pourrait adopter des comportements à risque de contamination par le VIH.
- Un critère psychologique. Les participants aux essais vaccinaux peuvent produire des anticorps anti-VIH. Ils sont alors dans une situation de fausse séropositivité alors qu'ils ne sont pas porteurs du virus.
- Un critère social. La situation de fausse séropositivité peut, dans certaines situations, être contraignante : passage des frontières de certains pays, obtention d'une assurance pour une demande de prêt, par exemple.

Les volontaires sont sélectionnés en fonction de leur aptitude à comprendre et à intégrer ces critères et de leur motivation à participer aux essais vaccinaux. Un comité pluridisciplinaire sélectionne les candidats. Ce comité réunit des représentants de l'ANRS, des cliniciens et des psychologues.

On devient membre du réseau quand, après avoir été sélectionné par l'ANRS, on confirme son acceptation par écrit. Ce consentement n'engage pas à participer à un essai. Quand un essai est prêt à démarrer, l'ANRS en informe les membres du réseau. On entre dans un essai après avoir été informé de son protocole, en avoir discuté avec le médecin de l'essai et après avoir signé le formulaire de consentement de celui-ci.

724 personnes sont membres du réseau des volontaires de l'ANRS. Elles sont régulièrement informées du développement des recherches et de leurs résultats. Elles sont conviées à une réunion d'information annuelle où elles peuvent rencontrer les investigateurs, le directeur de l'ANRS, des chercheurs.

Les centres cliniques participant aux essais en France

L'ensemble des centres cliniques vaccinaux de l'ANRS sont mobilisés pour participer aux nouveaux essais :

A Paris et en banlieue :

- l'Hôpital Cochin
- l'Hôpital Tenon
- l'Hôpital Henri –Mondor (Créteil)

A Nantes :

- l'Hôpital de l'Hôtel-Dieu

A Marseille :

- l'Hôpital Sainte-Marguerite

A Toulouse :

- l'Hôpital Purpan.

Les essais de l'ANRS

Etat des lieux depuis le dernier appel à volontaires de 2004

ANRS VAC14 : la voie muqueuse est possible

L'essai VAC14 visait à explorer la possibilité d'induire une réaction immunitaire au niveau des muqueuses nasales et vaginales. L'hypothèse était qu'un renforcement de l'immunité muqueuse était susceptible d'entraver l'entrée du VIH par les muqueuses en cas d'exposition. Il s'agissait d'un essai de phase I qui a été réalisé, entre juin 2003 et avril 2004, auprès de 34 femmes volontaires. Celles-ci ont reçu, soit par voie nasale, soit par voie vaginale une préparation vaccinale à base de gp160, une glycoprotéine du VIH. L'essai a montré la faisabilité d'une immunisation par voie muqueuse et sa très bonne tolérance. Le candidat-vaccin utilisé n'a malheureusement pas montré sa capacité à induire une réponse immunitaire. L'essai montre toutefois que l'exploration de la voie muqueuse mérite d'être poursuivie avec d'autres préparations vaccinales.

ANRS VAC16 : la voie intradermique d'injection est associée à une meilleure réponse immunitaire

L'essai ANRS VAC16 visait à comparer deux voies d'injection – intramusculaire et intradermique – d'une même préparation vaccinale (les lipopeptides) afin de déterminer laquelle est associée à la meilleure tolérance et à la meilleure capacité à induire une réaction immunitaire. La voie intramusculaire, c'est-à-dire l'injection dans un muscle, était celle qui avait jusqu'alors toujours été utilisée au cours des essais vaccinaux conduits par l'ANRS et par la plupart des autres institutions de recherche travaillant sur le vaccin contre le sida. C'était en revanche la première fois que la voie intradermique, c'est-à-dire l'injection à travers la peau, était évaluée au cours d'un essai vaccinal contre le VIH. Les chercheurs espéraient également qu'en utilisant une moindre dose de produit par la voie intradermique, ils obtiendraient une réponse immunitaire comparable à celle obtenue par la voie intramusculaire. L'hypothèse a été validée par l'essai ANRS VAC16 qui a impliqué 68 volontaires suivis entre août 2004 et janvier 2006. Ces volontaires ont reçu trois injections d'une préparation vaccinale à base de lipopeptides. Les résultats montrent une meilleure réponse CTL dans le groupe ayant reçu les injections intradermiques, et ce avec cinq fois moins de produit. Ces résultats sont intéressants dans la perspective de la production d'un futur vaccin pour les pays du Sud.

ANRS VAC 18

Cet essai de phase II a démarré en septembre 2004. Il devrait se terminer en novembre 2007. 132 volontaires y participent. Tous les volontaires ont à ce jour reçu au moins une injection. Le protocole prévoit quatre injections de doses différentes de lipopeptides. Son objectif est de déterminer la meilleure dose de lipopeptides à administrer pour obtenir la meilleure réponse immunologique.

Des essais interrompus ... puis repris

Les essais ANRS VAC16 et VAC18 ont été suspendus par mesure de précaution fin décembre 2004 après la notification d'un événement neurologique survenu chez un volontaire américain participant, aux Etats-Unis, à un essai utilisant la même préparation

vaccinale que les essais français. L'ANRS a été autorisée à reprendre ses essais en juillet 2005 après une investigation, par les autorités de santé françaises, de l'ensemble des essais de l'ANRS et après examen approfondi du cas américain. Il n'a pas été démontré de relation de cause à effet entre la participation du volontaire américain à l'essai clinique et la survenue des troubles neurologiques. De même, l'examen des données fournies par l'ANRS sur les événements cliniques ayant pu survenir dans le groupe des volontaires ayant participé à VAC16 et VAC18 n'a pas montré d'événement majeurs.

L'ANRS n'a pas repris son essai VAC16 considérant que le nombre de volontaires inclus et l'état d'avancement de l'essai étaient suffisants pour analyser les résultats (voir ci-dessus). Elle a en revanche repris l'essai VAC18 qui continue encore aujourd'hui (cf. également ci-dessus).

Pendant la période de suspension de ses essais, l'ANRS a informé régulièrement les volontaires des éléments dont elle disposait. Elle a depuis modifié ses critères d'inclusion, en n'incluant pas dans son réseau des personnes présentant des antécédents neurologiques ou ophtalmologiques graves. Elle a renforcé également le suivi des volontaires qui sont enrôlés dans une « cohorte », permettant d'assurer un suivi à long terme des personnes ayant reçu une préparation vaccinale. Cette démarche n'a jusqu'ici pas d'équivalent dans d'autres pays.

Contacts presse Ruder Finn :

Frédérique Impennati : 01 56 81 15 13/06 81 00 55 86 – fimpennati@ruderfinn.fr

Juliette Billaroch : 01 56 81 15 10/06 86 41 41 91 – jbillaroch@ruderfinn.fr

Standard : 01 56 81 15 00