
Développement des vaccins - Tests précliniques et cliniques

Force est de constater l'essor et l'évolution de l'approche vaccinale, aussi bien sur le plan technique que scientifique, grâce aux progrès de la biologie moléculaire et des connaissances en immunologie. Le concept attaché à la notion de vaccination a lui-même changé : à l'unique approche préventive s'ajoute maintenant la perspective thérapeutique. Parler par exemple de vaccin thérapeutique contre le cancer n'est plus du domaine futuriste. Mais l'évolution scientifique et technique n'est pas la seule concernée, la perception du public face au médical et plus généralement à la santé a également évolué. L'implication du public et la notion de droit à faire valoir son opinion ont pris beaucoup d'ampleur.

L'environnement dans lequel évolue l'approche vaccinale tant sur le plan socio-économique que sur celui des potentialités médicales et des avancées techniques et scientifiques sera examiné. Les différents éléments composant cet environnement permettront de comprendre le contexte actuel dans lequel est réfléchi et proposé le plan de développement d'un vaccin, mais aussi d'analyser la situation pour déterminer quelles évolutions pourraient être proposées.

Environnement socio-économique

Dans le concept de l'approche préventive où la vaccination s'adresse à des individus sains, la perception du public est un élément majeur, et la notion de rapport bénéfice-risque portée à son maximum. Et ce d'autant plus que la notion d'épidémies graves a été balayée des esprits au même titre que la reconnaissance de la gravité de la maladie. Il en découle une moindre préoccupation individuelle à se faire vacciner ou à effectuer les rappels nécessaires à l'entretien d'une bonne immunité. Cette attitude est facilitée, voire encouragée, par une communication exacerbant les risques potentiels imputés aux vaccins où prime l'effet d'annonce et où les conclusions résultant de l'investigation scientifique sont rarement diffusées avec la même ampleur. Ce contexte particulier fait que les industriels amenés à développer des vaccins sont de plus en plus préoccupés par les aspects de tolérance et de sécurité de leur candidat vaccin. Ces aspects peuvent être documentés à l'aide de tests précliniques, au cours des études cliniques, mais également grâce au système de surveillance (pharmacovigilance) qui suit l'autorisation de mise sur le

marché. En effet, un événement grave mais rare n'est le plus souvent mis en évidence que lors de l'exploitation commerciale du vaccin, c'est-à-dire dans des conditions réelles d'utilisation. Le dilemme est ensuite de pouvoir/savoir analyser le niveau d'acceptabilité du risque par rapport au bénéfice de santé apporté. Dans ce contexte, le *National Childhood Vaccine Injury Act* a établi aux Etats-Unis le *National Vaccine Injury Compensation Program* (VICP) en vue de compensations financières des accidents imputables aux vaccinations (Evans, 1996).

L'intégration d'un vaccin au calendrier vaccinal conditionne son remboursement et donc sa prescription. Dans le cas des nouvelles associations vaccinales basées sur les produits existants mais plus adaptées aux populations auxquelles elles s'adressent, l'obtention de licences par les firmes signifie des coûts supplémentaires, et seuls les leaders du marché propriétaires des valences pourront entreprendre le développement de telles combinaisons. En revanche, de nombreuses et graves pathologies demeurent, qui sont susceptibles de bénéficier d'une approche vaccinale (préventive et/ou thérapeutique) et pour lesquelles la prescription serait acceptée, dans un premier temps, en monovalence. Cette prescription pourrait même dépasser le cadre du calendrier vaccinal dans le cas où des adaptations individuelles seraient nécessaires. Ainsi, le marché mondial est en pleine expansion compte tenu des perspectives thérapeutiques, et devrait passer de 18 milliards de francs en 1995 à 50 milliards en 2005. Ceci pourrait permettre à de petites entreprises innovantes (*start-up*) de faire leur place (Mattei, 1997 ; Levine et Levine, 1997 ; Stoeckel et Lafarge, 1997).

Nouvelles potentialités des vaccins

L'étendue des possibilités préventives et thérapeutiques de l'approche vaccinale est très large. De nouvelles combinaisons vaccinales pourraient être proposées pour permettre notamment une amélioration de la couverture vaccinale en fonction de l'âge du sujet, une meilleure adaptation à l'individu concerné et une diminution du nombre d'injections (Bégué, 1997a et b ; Bloch-Janin, 1997 ; Catala, 1997 ; Rappuoli 1997a ; Becq-Giraudun, 1998 ; Caillard, 1998) :

- rougeole-oreillons-rubéole/varicelle, pentavalent/hépatite B chez l'enfant, pour diminuer le nombre des injections ;
- herpès/hépatite B/papillomavirus chez l'adolescent, pour prévenir les infections liées à l'activité sexuelle ;
- diphtérie/tétanos/coqueluche/hépatite B/poliomyélite chez l'adulte, pour entretenir l'immunité ;
- grippe/pneumocoque/virus respiratoire syncytial/tuberculose/parainfluenza virus/adénovirus, grippe/pneumocoque/tétanos /diphtérie/poliomyélite chez les personnes âgées, pour prévenir les infections respiratoires et entretenir l'immunité ;

- hépatite B/tétanos/polio/typhoïde/tuberculose chez le personnel soignant.

D'autre part, l'approche vaccinale préventive ou curative devrait permettre de combattre un certain nombre de maladies. Certaines d'entre elles font déjà l'objet de recherche en vaccinologie (Powell, 1996 ; Hellström et coll., 1997 ; Martin, 1997 ; Sansonetti, 1997) : infections par le virus d'Ebola, le virus VIH ou le papillomavirus, encéphalite à tiques, maladie de Lyme, hépatite C, infections intestinales, *H. pylori*, cancer...

Les connaissances scientifiques en immunologie ont beaucoup progressé, permettant de mieux appréhender les constructions vaccinales. Elles ont mis en évidence la nécessité de trouver de nouveaux adjuvants pour orienter la réponse immunitaire (Gupta et Siber, 1995 ; Morein et coll., 1996 ; Zhao et Leong, 1996 ; Donnelly, 1997), dans le cas, par exemple, de la vaccination par voie muqueuse, du contexte immunitaire du nouveau-né ou de la personne âgée, et de l'utilisation d'antigènes de cancers (Newman et Powell, 1995 ; Ruedl et Wolf, 1995 ; Shalaby, 1995 ; Savidge, 1996 ; Asselin et coll., 1997 ; Katz, 1997 ; Nosaal 1997 ; Shearer et Clerici, 1997).

Les avancées techniques issues essentiellement de la biologie moléculaire ont fait progressé les méthodes de construction des vaccins. Il s'agit en particulier des méthodes utilisant l'ADN recombinant, pour une meilleure vectorisation et/ou l'obtention de structures vaccinales mieux caractérisées (Wilkinson et Borysiewicz 1995 ; Delves et coll. 1997 ; Donnelly et coll., 1997 ; Lambert et Siegrist, 1997 ; Meigner et coll., 1997 ; Moxon 1997 ; Rappuoli 1997b ; Rappuoli et coll., 1997).

Etapes du développement d'un vaccin

Le produit pharmaceutique, en l'occurrence le vaccin, qui fait l'objet d'un développement doit répondre à trois critères de base pour l'obtention d'une autorisation de commercialisation : sécurité, efficacité, qualité. Le développement se déroule selon trois types intégrés de processus, pharmaceutique, préclinique et clinique (Davenport, 1995 ; Braun et coll., 1996 ; Henchal et coll., 1996 ; Maki, 1996 ; Danner, 1997 ; Kopecko, 1997).

Développement pharmaceutique

Les deux volets du développement pharmaceutique d'un vaccin sont d'une part la production et la formulation, d'autre part l'élaboration des méthodes de contrôle et des spécifications qui serviront à la libération des lots et aux études de stabilité.

Il est important de noter que pour les produits issus des biotechnologies, et les vaccins en particulier, l'aspect sécurité dépend du respect au cours du processus de fabrication des règles permettant d'obtenir le label GMP (*Good manufacturing practices*) et qu'un grand nombre de textes réglementaires, issus notamment de l'Agence européenne pour l'évaluation des médicaments (EMA), régissent cet aspect du développement (par exemple, « *Note for guidance on specifications : test procedures and acceptance criteria for biotechnological/biological products* », CPMP (Committee for proprietary medicinal products)/ICH (International conference of harmonization)/365/96).

Développement préclinique

Le développement préclinique concerne la pharmacologie chez l'animal en utilisant des modèles adaptés (choix de l'antigène, études des mécanismes immunitaires et de la protection) et les tests de pharmacotoxicité réglementaires (tableau 1). Il faut noter que le terme préclinique ne signifie pas que les études chez l'animal ne se poursuivent pas au delà de la phase I du développement clinique.

Tableau 1 : Résumé des études précliniques de sécurité recommandées au cours du développement d'un nouveau vaccin, d'après Bussière et coll. (1995).

-
- Etude de la tolérance locale et évaluation de l'hypersensibilité
 - Etude de la fonction immunitaire : production d'anticorps spécifiques et non spécifiques, réponses immunes à médiation cellulaire
 - Tolérance locale et distribution à partir du site d'injection
 - Evaluation de la toxicité liée à l'adjuvant (avec ou sans l'antigène)
 - Etude de toxicité à doses multiples
 - Etude de la toxicité sur le développement (dans le cas où le vaccin doit être administré pendant la grossesse)
 - Etude de « *challenge* » pour évaluer la protection contre l'infection
 - Etude diverses adaptées aux circonstances
 - Interactions médicamenteuses
 - Sensibilité de populations particulières
 - Paramètres pharmacocinétiques
 - Sécurité sur un modèle adéquat d'infection chez l'animal
-

L'essor des produits issus des biotechnologies s'est vu gratifié en parallèle d'une préoccupation des instances réglementaires à proposer (*via* ICH) des recommandations plus adaptées à ce type de produits. Elles concernent les vaccins inactivés, atténués, antigènes d'organismes, technique d'ADN recombinant, vaccins combinés :

- « *Note for guidance on preclinical safety evaluation of biotechnology derived pharmaceuticals* » CPMP/ICH/302/95, qui englobe les produits de diagnostic, à visée thérapeutique et prophylactique ;
- « *Note for guidance on preclinical pharmacological and toxicological testing of vaccines* » CPMP/465/95, qui reconnaît une spécificité à l'évaluation du vaccin ;
- « *Note for guidance on pharmaceutical and biological aspects of combined vaccines* » CPMP/477/97 qui donne une définition consensuelle du terme « combiné » et met en exergue l'existence d'interférences immunologiques (compétition antigénique, effet adjuvant, suppression épitopique, altération de l'effet adjuvant...).

Il n'y a pas encore de *guideline* spécifique pour les vaccins ADN. Cependant, il existe une note explicative pour les produits de la thérapie génique : « *Safety studies for gene therapy products. Annex to note for guidance on gene therapy product quality aspects in the production of vectors and genetically modified somatic cells* » CPMP/SWP (Safety working party)/112/98.

Développement clinique

Le développement clinique se déroule traditionnellement en trois phases (tableau 2) :

- phase I : étude de tolérance locale et systémique (effets indésirables) et étude préliminaire de l'immunogénicité ;
- phase II : recueil des données de sécurité/dose/efficacité (challenge) dans la population cible ;
- phase III : essai *pivotal* d'efficacité (protection) en situation réelle.

Il existe un certain nombre de textes réglementaires fondamentaux : « *Good clinical practice* » CPMP/135/95, « *General considerations for clinical trials* » CPMP/291/95, « *Note for guidance on clinical investigation of medicinal products in children* » CPMP/EWP (Efficacy working party) /462/95. Une directive spécifique aux vaccins est encore à l'état de projet « *Note for guidance on clinical evaluation of new vaccines* » CPMP/EWP/463/97.

Analyse de la situation actuelle

Il est important de signaler que les textes réglementaires de référence apportent un éclaircissement sur le plan général, mais que tout développement d'un vaccin est un cas particulier et que des débats d'experts subsistent. D'où l'intérêt du partenariat et des échanges avec les instances réglementaires tout en sachant reconnaître et préserver la vision de la firme qui développe le produit (compétence et expertise scientifique propre).

Tableau 2 : Phases des études cliniques pour le développement d'un nouveau médicament, d'après Kopecko (1997).

Phase	
I	Essais sur un petit nombre de sujets (20 à 30) Evaluation des effets indésirables Evaluation de l'immunogénicité (parfois) Essais des vaccins pédiatriques d'abord chez l'adulte (sécurité)
II	Etudes préliminaires sur l'efficacité biologique Essais à grande échelle (plus de 100 sujets) Inclusion concernant si possible la population cible Etude de l'augmentation de dose, de l'immunogénicité, du rôle des adjuvants et suite de la documentation sur la sécurité Utilisation de « <i>challenge</i> » si possible Définition de la formulation et de la dose
III	Essais à grande échelle (plusieurs centaines à plusieurs milliers de sujets) Détermination de l'efficacité : essai « <i>pivotal</i> » randomisé en double aveugle avec groupe témoin
IV	Etudes postcommercialisation : surveillance de la sécurité et des effets secondaires

NB : Les résultats des études de phases I, II et III sont à produire à l'appui d'une demande d'autorisation commerciale.

Evaluation préclinique

Les aspects les plus sensibles touchant au développement préclinique concernent le choix de la souche de référence et celui des modèles animaux (Bussièrre et coll. 1995 ; Dayan, 1995).

En mettant de côté l'aspect évident et indispensable qui est de pouvoir cultiver cette souche, un problème majeur est l'identification d'une souche de référence non seulement pour l'évaluation chez l'animal mais également pour les tests de *challenge* réalisés chez l'homme. Une souche de laboratoire, sur laquelle ont été réalisées en général les études de recherche, a l'avantage d'être « standardisée », mais elle risque de ne plus être représentative de la souche sauvage et donc de la pathologie (exemple du VIH). Un autre point majeur est l'existence de nombreux sérotypes (exemples du VRS et du VIH). Une validation consensuelle des souches est-elle possible et sous quelle périodicité pour permettre également une harmonisation des données ? Existe-t-il un groupe d'experts au niveau européen habilité à réaliser ce type de validation ? Une attitude pragmatique est de vérifier l'efficacité *in vitro* et *in vivo* (si possible) sur des souches sauvages, donc différentes le plus souvent de la souche ayant permis la sélection du candidat vaccin.

Les tests réalisés chez l'animal constituent le passage obligé pour l'évaluation d'effets toxiques et permettent en général de bien appréhender l'efficacité potentielle d'un vaccin candidat (sélection). Ils sont utilisés également pour les contrôles de sécurité lors de la libération des lots. La difficulté consiste à trouver un modèle pertinent. Le singe (chimpanzé), modèle idéal du point de vue immunologique, n'est que très difficilement accessible. En dehors de quelques espèces de « petits » singes, il ne reste que la souris, le rat et le lapin pour lesquels des outils d'investigation immunologique existent (Makela et coll., 1996 ; Kennedy et coll., 1997).

Evaluation clinique

Quelques aspects critiques de l'évaluation clinique peuvent être soulignés.

- L'intégration au calendrier vaccinal peut varier en fonction des pays dans lesquels se déroule l'étude, et les études d'adaptations nationales spécifiques augmentent le coût du développement clinique. Qu'en est-il d'un calendrier vaccinal européen ? Une reconnaissance mutuelle au niveau européen n'est-elle pas antinomique avec ces considérations nationales ?
- Les marqueurs cliniques biologiques permettant l'évaluation de l'efficacité protectrice ne sont pas toujours très bien déterminés pour un nouveau vaccin, en particulier au début des essais cliniques. Par exemple, pour une approche vaccinale thérapeutique, comme celle du cancer, les critères d'efficacité sont nuancés et ne peuvent être réduits en toute première évaluation au seul taux de survie comme c'est le cas avec la chimiothérapie. L'appréciation de l'efficacité en termes de réponse immunitaire est encore délicate, comme en témoigne la difficulté du dosage des lymphocytes T cytotoxiques (CTL) (Esparza et coll., 1996 ; Hickling, 1996 ; Sznol et Zwierzina, 1996 ; Scott et Cebon, 1997).
- Les publications manquent parfois d'harmonisation dans l'énoncé des résultats pour permettre une interprétation/évaluation comparative. Les critères devraient être plus clairement énoncés (Jefferson et Jefferson, 1996 ; Poirier et coll., 1996).

Concernant l'aspect éthique, l'intérêt scientifique ne doit pas occulter le fait qu'il doit exister un intérêt thérapeutique pour l'individu, notamment lors des *challenges* (choléra) et lors de la progression dans les étapes cliniques (phase I avec les vaccins à ADN nu, phase III avec ceux du sida) (Anonymous, 1997).

Quant aux aspects sécuritaires, tout développement de produit comporte un risque qui peut être plus ou moins identifié suivant le niveau de connaissance qui existe à un instant donné, tout en reconnaissant que les méthodes d'évaluation peuvent ne pas être suffisamment performantes pour mettre en évidence un risque potentiel. La gestion du risque fait partie de la démarche de développement. Cependant, de nombreux encadrements réglementaires existent pour assurer la sécurité avec, tout particulièrement pour les produits issus de la biotechnologie, l'aspect qualité de la fabrication (Bussière et coll., 1995 ; Anonymous, 1997 ; Siegrist, 1997).

En conclusion, l'élaboration ou l'actualisation récente de textes réglementaires pour les aspects pharmaceutiques, précliniques et cliniques des produits issus des biotechnologies, qui s'explique bien dans un contexte européen d'évaluation par procédure centralisée, montre une volonté d'harmonisation des règles de développement et l'intérêt croissant porté à ce type de produit. Ces textes sont néanmoins des recommandations minimales qui ne doivent pas exclure le fait qu'il revient à la firme de mettre tout en œuvre pour répondre aux trois critères fondamentaux : efficacité, qualité, sécurité.

La collaboration entre l'industriel et les instances réglementaires – pré-IND (*Investigational new drug*) meeting avec la FDA, « *Scientific advice* » avec l'EMA – permettant de définir précocement les données à fournir lors du développement du produit devrait, pour les Agences, faciliter l'évaluation comparative des produits grâce à l'harmonisation des données et, pour les industriels, faciliter l'enregistrement en évitant toute demande d'étude complémentaire. D'autre part, l'expertise des centres investigateurs dans le domaine clinique du vaccin pourrait être également reconnue au niveau de l'Europe par la mise en place d'un réseau européen des centres d'évaluation clinique. Cette homologation devrait favoriser une reconnaissance des résultats sur le plan réglementaire et faciliter les premières évaluations cliniques par des petites sociétés de biotechnologie (Moxon et coll., 1996).

Anne-Pascale Gudin de Vallerin

Institut de Recherche Pierre Fabre, Boulogne

BIBLIOGRAPHIE

ANONYMOUS. UNAIDS to weigh vaccine ethics. *Science* 1997, **277** : 1751

ASSELIN S, BREBAN M, FRADELIZI D. L'action des cytokines IL-12 et IL-4 sur les lymphocytes T auxiliaires. Immunité cellulaire ou immunité humorale ? *Presse Méd* 1997, **26** : 278-283

BECQ-GIRAUDIN B. Spécificité de la vaccination chez le sujet âgé. *Quot Méd* 1997, **6125** : 9

BEGUE P. Impact des vaccinations sur l'épidémiologie des maladies. *La Lettre de l'Infectiologue* 1997a, **6** (suppl.) : 25-28

BEGUE P. Le calendrier vaccinal. *Quot Méd* 1997b, **6184** : 7

BLOCH-JANIN F. Les recherches pour une protection vaccinale à tous les âges de la vie. *Quot Méd* 1997, **6157** : 12

BRAUN A, GASSMANN R, KRAUS K, LORENZI G, WEIGEL U. Special considerations concerning regulatory requirements and drug development for peptides and biotech products in the EU. *Pharm Act Helv* 1996, **71** : 447-458

BUSSIERE JL, MC CORMICK GC, GREEN JD. Preclinical safety assessment considerations in vaccine development. In : Vaccine design, POWELL MF and NEWMAN MJ Eds. Plenum Press N.Y. 1995 : 71-79

CAILLARD JF. Vaccinations du personnel soignant. *Quot Méd* 1997, **6135** : 11

CATALA I. La prévention vaccinale devrait s'élargir. *Quot Méd* 1997, **6086** : 4-5

DANNER K. Acceptability of bio-engineered vaccines. *Comp Immun Microbiol Infect Dis* 1997, **20** : 3-12

DAVENPORT LW. Regulatory considerations in vaccine design. In : Vaccine design, POWELL MF and NEWMAN MJ Eds. Plenum Press N.Y. 1995 : 81-96

DAYAN AD. Safety evaluation of biological and biotechnology-derived medicines. *Toxicology* 1995, **105** : 59-68

DELVES PJ, LUND T, ROITT IM. Can epitope-focused vaccines select advantageous immune responses ? *Mol Med Today* 1997, **3** : 55-60

DONNELLY JJ. New developments in adjuvants. *Mech Ageing Dev* 1997, **93** : 171-177

DONNELLY JJ, ULMER JB, SHIVER JW, LIU MA. DNA vaccines. *Annu Rev Immunol* 1997, **15** : 617-648

ELLENBERG SS, CHEN RT. The complicated task of monitoring vaccine safety. *Public Health Rep* 1997, **112** : 10-20

ESPARZA J, HEYWARD WL, OSMANOV S. HIV vaccine development : from basic research to human trials. *AIDS* 1996, **10** : S123-S132

EVANS G. National Childhood Vaccine Injury Act : revision of the vaccine injury table. *Pediatrics* 1996, **98** : 1179-1181

GUPTA RK, SIBER GR. Adjuvants for human vaccines – Current status, problems and future prospects. *Vaccine* 1995, **13** : 1263-1276

HELLSTROM KE, GLADSTONE P, HELLSTROM I. Cancer vaccines : challenges and potential solutions. *Mol Med Today* 1997, **3** : 286-290

HENCHAL LS, MIDTHUN K, GOLDENTHAL KL. Selected regulatory and scientific topics for candidate rotavirus vaccine development. *J Infect Dis* 1996, **174** : S112-S117

HICKLING J. Cancer vaccines. *Mol Med Today* 1997, **3** : 144-145

JEFFERSON T, JEFFERSON V. The quest for trials on the efficacy of human vaccines. Results of the handsearch of Vaccine. *Vaccine* 1996, **14** : 461-464

KATZ SL. Future vaccines and a global perspective. *Lancet* 1997, **350** : 1767-1770

KENNEDY RC, SHEARER MH, HILDEBRAND W. Nonhuman primate models to evaluate vaccine safety and immunogenicity. *Vaccine* 1997, **15** : 903-908

KOPECKO DJ. Regulatory considerations for *Campylobacter* vaccine development. *J Infect Dis* 1997, **176** : S189-S191

LAMBERT PH, SIEGRIST CA. Science, medicine, and the future. Vaccines and vaccination. *Br Med J* 1997, **315** : 1595-1598

LEVINE MM, LEVINE OS. Influence of disease burden, public perception, and other factors on new vaccine development, implementation, and continued use. *Lancet* 1997, **350** : 1386-1392

- MAKELA H, MONS B, ROUMIANTZEFF M, WIGZELL H. European Commission COST/STD Initiative. Report of the expert panel X. Animal models for vaccines to prevent infectious diseases. *Vaccine* 1996, **14** : 717-731
- MAKI E. Safety assessment of biotechnology-derived pharmaceutical products. General principles and the relevant cases. *J Toxicol Sci* 1996, **21** : 531-533
- MARTIN C. Les vaccins du XXI^e siècle. *Univers Santé* 1997, **22** : 40-44
- MATTEI J. Les « packages » gonflent le marché du vaccin. *Expansion* 1997, **555** : 80-81
- MEIGNER B, HAENSLER J, RONCO J, KEISHMAN S, MEULLEN P. Nouvelles technologies vaccinales. *La Lettre de l'Infectiologie* 1997, **6** (suppl) : 20-24
- MOREIN B, VILLACRES-ERIKSSON M, SJOLANDER A, BENGTTSSON KL. Novel adjuvants and vaccine delivery systems. *Vet Immun Immunopathol* 1996, **54** : 373-384
- MOXON ER, CLEMENS R, DRUILHE P, ESKOLA J, RAZUM O, VAN HOOF J. European Commission COST/STD Initiative. Report of the expert panel IV. A common European network for clinical trials. *Vaccine* 1996, **14** : 624-643
- MOXON ER. Applications of molecular microbiology to vaccinology. *Lancet* 1997, **350** : 1240-1244
- NEWMAN MJ, POWELL MF. Immunological and formulation design considerations for subunit vaccines *In* : Vaccine Design, POWELL MF and NEWMAN MJ Eds. Plenum Press N.Y., 1995 : 1-42
- NOSSAL GJ. Host immunobiology and vaccine development. *Lancet* 1997, **350** : 1316-1319
- POIRIER MK, POLAND GA, JACOBSON RM. Parameters potentially affecting interpretation of immunogenicity and efficacy data in vaccine trials : are they adequately reported ? *Vaccine* 1996, **14** : 25-27
- POWELL MF. Drug delivery issues in vaccine development. *Pharm Res* 1996, **13** : 1777-1785
- RAPPUOLI R. Current developments in new vaccines for adolescents. *Biologicals* 1997a, **25** : 159-163
- RAPPUOLI R. Rational design of vaccines. *Nat Med* 1997b, **3** : 374-376
- RAPPUOLI R, ABRIGNANI S, GRANDI G. Les vaccins. *Pour la Science* 1997, **241** : 90-96
- RUEDL C, WOLF H. Features of oral immunization. *Int Arch Allergy Immunol* 1995, **108** : 334-339
- SANSONETTI P. Vaccins contre les maladies diarrhéiques : nécessité, difficultés, promesses. *Quot Méd* 1997, **6179** : 9
- SAVIDGE TC. The life and times of an intestinal M cell. *Trends Microbiol* 1996, **4** : 301-306
- SCOTT AM, CEBON J. Clinical promise of tumour immunology. *Lancet* 1997, **349** : SII19-SII22
- SHALABY WS. Development of oral vaccines to stimulate mucosal and systemic immunity : barriers and novel strategies. *Clin Immunol Immunopathol* 1995, **74** : 127-134

SHEARER GM, CLERICI M. Vaccine strategies : selective elicitation of cellular or humoral immunity ? *Trends Biotechnol* 1997, **15** : 106-109

SIEGRIST CA. Potential advantages and risks of nucleic acid vaccines for infant immunization. *Vaccine* 1997, **15** : 798-800

STOECKEL P, LAFARGE H. Vaccination et économie. *La Lettre de l'Infectiologie* 1997, **12** : 43-45

SZNOL M, ZWIERZINA H. Immune monitoring of cancer vaccines. Report on a workshop held at the 9th NCI-EORTC Symposium on New Drugs in Cancer Therapy. *Ann Oncol* 1996, **7** : 667-670

WILKINSON GW, BORYSIEWICZ LK. Gene therapy and viral vaccination : the interface. *Br Med Bull* 1995, **51** : 205-216

ZHAO Z, LEONG KW. Controlled delivery of antigens and adjuvants in vaccine development. *J Pharm Sci* 1996, **85** : 1261-1270