

## 11

## Pré-requis pour la mise au point d'un vaccin

Les essais cliniques ont pour objectif la parfaite connaissance de toutes les propriétés, de tous les effets bénéfiques et éventuellement des effets secondaires des nouveaux produits pharmaceutiques ou biologiques qui sont développés, dans le but ultime d'un enregistrement par les Autorités de Santé et d'une mise sur le marché.

En France, cette Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) est délivrée par l'Agence du Médicament après examen non seulement du dossier clinique, mais également du dossier pharmaceutique qui rend compte de l'ensemble du procédé de fabrication et de tous les contrôles exercés à tous les stades de cette fabrication.

Le développement clinique des vaccins se différencie de celui des produits pharmaceutiques sur plusieurs points :

- Il s'agit d'une approche préventive et non curative, la cible finale du vaccin étant une population constituée de sujets sains a priori, le plus souvent de « jeunes enfants de tous les pays du monde ». Destinés à des sujets sains, le plus souvent des enfants, les vaccins doivent impérativement être dénués de toute toxicité.
- A l'opposé des produits pharmaceutiques classiques, les vaccins sont administrés une seule fois ou 2 à 3 fois à quelques mois d'intervalle. Il s'agit d'antigènes qui disparaissent très rapidement de l'organisme pour faire place à des anticorps. Il ne peut donc y avoir d'accumulation de produits, ni de surdosage.

Cependant, le plan de développement clinique d'un vaccin verra se succéder, comme pour tous les autres produits pharmaceutiques, trois phases bien codifiées :

- Une phase I de tolérance chez un petit nombre d'adultes volontaires sains. Cette phase a pour but de confirmer l'absence d'effets secondaires, mais aussi d'avoir une première idée de l'immunogénicité du vaccin ;

- Une phase II d'immunogénicité portant sur quelques centaines de sujets cibles du vaccin. En plus de la détermination exacte de la dose et de l'établissement du calendrier vaccinal, cette phase établit l'innocuité du vaccin dans cette population cible ;
- Une phase III d'efficacité utilisant les méthodes de l'épidémiologie, pouvant porter sur un nombre considérable de sujets lorsque l'incidence de la maladie que l'on cherche à prévenir est faible.

Il convient de noter qu'après l'enregistrement du vaccin, des études cliniques de phase IV mettront en évidence les éventuels effets secondaires rares et évalueront la stratégie d'utilisation du nouveau vaccin.

Avant la mise en œuvre de ce plan de développement clinique, une longue phase de développement pré-clinique permet de constituer les pré-requis indispensables pour le développement clinique. Les éléments du dossier sont rassemblés dans un document, la « brochure de l'investigateur ». Schématiquement, ces pré-requis sont constitués :

- par la description des propriétés physiques, chimiques et pharmaceutiques (présentation, formulation, voie d'administration) du candidat-vaccin (antigène vaccinant et autres constituants éventuels entrant dans la composition du vaccin) ;
- par les résultats des examens de contrôle effectués à tous les stades de la préparation vaccinale ;
- par les résultats des études d'immunogénicité chez l'animal (en général la souris) qui ont permis d'extrapoler la dose qui sera utilisée pour la première fois chez l'homme ;
- par les résultats des études toxicologiques chez l'animal. Ces études comportent la recherche d'une toxicité anormale après injection intrapéritonéale d'une dose humaine à la souris et de 10 doses humaines au cobaye, la recherche d'une toxicité aiguë et la recherche d'une toxicité après administration itérative de plusieurs doses humaines à l'animal.

Il convient de noter que la recherche d'éventuels effets tératogènes, mutagènes et carcinogènes ne sont pas obligatoires pour les vaccins. Cependant, lorsque des réactifs chimiques entrent dans leur composition (pour la préparation des vaccins conjugués par exemple), l'absence d'effet mutagène est recherchée.

Avant de soumettre ces pré-requis (comportant, entre autres, le protocole de la première étude de phase I, le cahier d'observation, la fiche de consentement éclairé, l'autorisation du centre où sera réalisée l'étude et le curriculum vitae du ou des investigateurs permettant de juger de leur qualification) à un Comité Consultatif de Protection des Personnes dans la Recherche Biomédicale (CCPPRB), il convient également d'obtenir l'avis favorable du Groupe d'Experts Sécurité Virale et, s'il s'agit d'un vaccin de génie génétique, celui de la Commission d'étude de la dissémination des produits issus du Génie Bio-Moléculaire (CGBM).

Ces pré-requis permettent de s'entourer de toutes les garanties de sécurité avant la première injection d'un nouveau candidat-vaccin à l'homme adulte et volontaire.

#### BIBLIOGRAPHIE

CADOZ M. Objectifs et finalité des essais cliniques. Les essais vaccinaux chez l'enfant sain. De l'éthique à la pratique. *Compte rendu colloque Pasteur-Mérieux - Marnes la Coquette - 5 novembre 1992* : 11-12

Loi sur la protection des personnes dans la recherche biomédicale (Loi Huriet). 20 décembre 1988. Décret d'application 27 septembre 1990.

Note explicative sur les Bonnes Pratiques Cliniques pour les essais de médicaments dans la Communauté Européenne. Réf. III/3976/88EN. CE. juillet 1991.