

Vaccins contre le sida

Malgré les succès importants obtenus dans le domaine des traitements contre l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), il reste clair que la mise à disposition d'un vaccin efficace demeure le seul moyen capable de juguler l'épidémie, en particulier dans les pays en développement. Cet objectif, poursuivi intensément depuis l'identification du virus responsable, représente un des défis majeurs lancés actuellement aux immunologistes. En effet, malgré l'importance des programmes mis en œuvre, les résultats rapportés jusqu'à présent ne permettent pas de prévoir à quelle échéance pourrait émerger en clinique une préparation vaccinale préventive ou curative. Cette situation s'explique par les nombreux obstacles à surmonter. Sur le plan théorique, tout d'abord, les caractéristiques biologiques de l'agent pathogène sont extrêmement défavorables à l'établissement d'une défense immunitaire efficace. Il s'agit en effet d'un virus résistant aux anticorps neutralisants et dont l'enveloppe est en outre peu immunogène. De plus, son génome est extrêmement variable et a la capacité de s'intégrer à celui des cellules immunitaires de l'hôte. Sur le plan pratique, ensuite, l'absence de modèles expérimentaux pertinents restreint les moyens d'identifier les meilleurs points d'attaque du virus et de tester les candidats vaccins. Néanmoins, certains résultats expérimentaux récents et l'existence de cas de protection naturelle chez l'homme indiquent qu'une réponse immunitaire efficace contre le virus du sida est possible à établir.

Etudes expérimentales

Il y a actuellement quelques tentatives pour développer des modèles animaux d'étude du sida. C'est ainsi que des souris transgéniques ont été fabriquées, ainsi que des lapins exprimant les récepteurs humains CD4 et CCR5 (ou CXCR4). Ces modèles paraissent prometteurs, mais leur sensibilité au virus paraît faible. La majeure partie des résultats exploités actuellement a été obtenue chez le chimpanzé ou le macaque, malgré les limites importantes des expériences effectuées chez ces espèces.

Le chimpanzé peut être infecté par certaines souches de VIH-1, mais – à une exception près – il ne développe pas de sida et se comporte comme un porteur sain. De plus, son système immunitaire répond différemment de celui de l'homme puisqu'il est difficile de détecter une réponse des lymphocytes T cytotoxiques (CTL). On détecte les anticorps capables de neutraliser le virus à condition qu'il s'agisse de souches de référence et pas de souches sauvages

isolées d'individus séropositifs. Le chimpanzé est néanmoins intéressant car il permet d'étudier les réactions croisées en anticorps neutralisants et de voir jusqu'à quel point une immunité conférée par une souche donnée est susceptible de protéger contre une souche hétérologue (Fultz et coll., 1992 ; Girard, 1997). Certaines observations effectuées après *challenge* par voie génitale seraient également utiles à exploiter, car elles indiquent que bien qu'incapable de produire des CTL spécifiques, une vaccination permet au chimpanzé d'éliminer un virus en absence d'anticorps neutralisants.

Le macaque est insensible au VIH-1 et peut être infecté par un virus humain, le VIH-2, mais le modèle est alors comparable à celui du chimpanzé. En revanche, ce singe développe un syndrome voisin du syndrome humain après infection par le virus de l'immunodéficience du singe (SIV). Ce système peut être considéré comme un bon indicateur des types de vaccins susceptibles d'être actifs chez l'homme, à ceci près que le système immunitaire du singe a une réponse différente de celle de l'homme et que le SIV n'a pas les mêmes caractéristiques de variabilité antigénique que le VIH. À l'heure actuelle, un seul vaccin s'est montré vraiment efficace chez le macaque : il s'agit d'un vaccin vivant ayant une mutation sur le gène *nef*. Cette approche serait toutefois difficile à exploiter en clinique, car les résultats expérimentaux montrent que la vaccination protège les adultes contre un *challenge* infectieux mais qu'elle induit pour leur vie durant une infection par la préparation vaccinale. De plus, les singes nouveau-nés demeurent réceptifs. Les craintes suscitées par ces observations expérimentales ont été fortement renforcées lors de la XXII^e conférence mondiale sur le sida qui s'est déroulée au début de l'été 1998. En effet, des signes précurseurs de maladie ont commencé à apparaître chez le groupe de sujets australiens contaminés il y a douze ans par une souche considérée bénigne (Balzer et Cohen, 1998), et demeurés jusqu'à récemment totalement indemnes. Cette apparente protection contre l'infection donnait l'espoir que la souche en cause, présentant naturellement une délétion dans la région *nef*, pourrait constituer une souche candidate vaccin (Deacon et coll., 1995 ; Dyer et coll., 1997).

Observations cliniques

Des données récentes renforcent l'hypothèse qu'un rôle majeur doit être reconnu à l'immunité à médiation cellulaire lorsqu'il y a protection (Clerici et coll., 1994). Le groupe de Bruce Walker à Boston (Rosenberg et coll., 1997 ; Rosenberg et Walker, 1998) a étudié des sujets séropositifs ne développant pas la maladie, en l'absence de tout traitement. Leurs résultats montrent chez ces individus un taux élevé de CD4 et de CD8 reconnaissant spécifiquement le virus. Or les cellules CD4 sont les premières à disparaître quand l'infection s'établit. Il semble donc que, si la population de cellules capables de devenir des T-helpers est stimulée très tôt, avant la mise en place de la réponse

anticorps, il est possible de stopper le développement de l'infection. Des essais ont été réalisés chez quelques sujets et paraissent prometteurs. Il est évident qu'une telle approche implique l'utilisation de moyens de dépistage extrêmement précoces. Ces travaux ont également montré que ces cellules T-helpers, cruciales pour le développement de la réponse CTL, sont spécifiques de la p24, protéine interne du virus ; cette conclusion mérite certainement d'être prise en considération dans la recherche d'antigènes vaccinaux.

D'autres observations concernent des nouveau-nés de mère séropositive. Les bébés qui ont une spécificité CMH (complexe majeur d'histocompatibilité) différente de celle de leur mère ont moins de chances d'être infectés. Une explication à cette observation pourrait être que le virus emporte en sortant d'une cellule un fragment de sa membrane porteur des structures du CMH. Les bébés développent alors une réponse immunitaire contre le groupe maternel et cette activation déclenche les processus d'établissement d'une immunisation contre le VIH (MacDonald et coll., 1998). Ces données représentent certainement une piste originale pour la recherche (Luscher et coll., 1998), d'autant qu'elles vont dans le même sens que certaines expériences réalisées chez les primates. Les mêmes études ont montré que les bébés protégés appartenaient à un groupe CMH particulier, considéré comme un « supertype » et présent chez 40 % de la population. L'hypothèse est que ce CMH présenterait la meilleure capacité de présenter les antigènes viraux au système immunitaire.

On a étudié aussi deux groupes de femmes prostituées, l'un à Nairobi (Kenya) et l'autre en Guinée-Bissau. Environ 5 % de ces femmes sont en apparence réfractaires à l'infection. En effet, elles demeurent séronégatives, virus-négatives et PCR-négatives. Cependant des taux élevés de CTL circulants et d'IgA antivirales sont retrouvés dans leurs sécrétions vaginales. Une observation similaire a été faite chez des femmes partenaires d'hommes séropositifs et qui restent séronégatives (couples « discordants »).

Essais cliniques

Un nombre assez important d'essais cliniques de phases I et II ont été réalisés jusqu'à ce jour chez des volontaires sains, des sujets séropositifs ou des patients en phase évolutive. La plupart d'entre eux ont porté sur des vaccins sous-unitaires à base de préparations de protéine d'enveloppe associées à diverses formulations adjuvantes. Les résultats ont été satisfaisants sur le plan de la tolérance, mais ont également montré qu'aucun candidat-vaccin n'avait induit de CTL et que les anticorps produits n'étaient pas capables de neutraliser des virus sauvages isolés de sujets infectés, sans culture préalable (Letvin, 1998). De plus, les immunisations effectuées sur des sujets à haut risque n'ont montré aucune différence entre les différents groupes, vaccinés ou non (Connor et coll., 1998). Les quelques études cliniques mettant en œuvre des peptides synthétiques ont été aussi décevantes, mais il reste possible que cette approche

donne de meilleurs résultats, toutes les stratégies disponibles n'ayant pas été exploitées et des données prometteuses ayant été obtenues chez l'animal (Letvin, 1998). Certains essais utilisant des vecteurs vivants, en particulier le virus de la vaccine, ont montré que les craintes suscitées par cette approche pour les sujets immunodéprimés étaient justifiées. Étant donné la grande probabilité qu'une population à haut risque compte de tels individus, cette approche est suivie avec une grande prudence. En effet, les vecteurs les plus à même de permettre une bonne vaccination sont ceux qui présentent le taux de réplication le plus élevé chez l'homme, et sont donc aussi ceux qui peuvent être pathogènes. Les tests les plus intéressants ont été réalisés en utilisant comme vecteurs des poxvirus aviaires qui ne se répliquent pas entièrement mais entament néanmoins le cycle de leur synthèse protéique. Des études cliniques incluant plus de 300 volontaires ont montré que l'on pouvait obtenir des réponses à médiation cellulaire chez plus de la moitié des vaccinés, et des réponses anticorps vis-à-vis de diverses protéines du virus chez près des trois quarts (Weinhold, 1997). Il est intéressant de constater que les CTL obtenus sont actifs vis-à-vis d'un grand nombre de virus d'origine et de sous-type variés (Ferrari et coll., 1997). Les essais les plus récents ont été réalisés en administrant un vaccin à base d'ADN à des sujets sains séropositifs : la tolérance a été excellente, et des CTL spécifiques mais peu d'anticorps ont été induits chez les sujets recevant les doses les plus élevées (MacGregor et coll., 1998).

Une grande controverse se développe actuellement sur le bien-fondé d'entreprendre des essais de phase III. Les tenants de cette thèse soutiennent que c'est la condition *sine qua non* de connaître la vraie valeur d'un vaccin pour lequel il n'existe pas de modèles animaux. Cette opinion s'est heurtée à de très nombreuses réticences, à la fois sur le principe et aussi sur les modalités de mise en œuvre. Néanmoins, une telle étude A ÉTÉ lancée en juin 1998 : la base du vaccin testé est la protéine d'enveloppe GP 120 dans une formulation qui avait donné des résultats très positifs chez l'animal (anticorps neutralisant des souches de virus sauvages) mais pas de CTL. Aux États-Unis, les 5 000 volontaires sont des sujets dont les partenaires sexuels sont séropositifs et, en Thaïlande, les 2 500 participants sont des utilisateurs de drogues ; cet essai est prévu sur trois ans (Anonymous, 1998).

Perspectives actuelles

Les stratégies suivies actuellement dans la recherche de candidats vaccins, qui présentent toutes des limitations, utilisent les possibilités suivantes :

- Une souche atténuée de VIH, mais il y a un risque d'effet pathogène chez les sujets vaccinés.
- Des virus inactivés administrés avec des adjuvants, mais les protections observées dans les modèles expérimentaux ont eu pour support une réponse anti-cellule vecteur plutôt qu'une réponse antivirale.

- Des vaccins sous-unitaires contenant diverses structures de la protéine d'enveloppe obtenues par recombinaison génétique, mais ce type d'immunisation n'a permis d'induire jusqu'ici ni des anticorps neutralisant les isolats primaires, ni des CTL.
- Des vaccins à base de peptides synthétiques, mais il n'y a pas induction d'anticorps neutralisant les isolats primaires.
- Des vaccins utilisant divers vecteurs vivants, mais leur efficacité implique qu'il y ait réplication chez les vaccinés, d'où risque pour les sujets immunodéprimés.
- Des plasmides contenant de l'ADN, mais cette approche est encore balbutiante. Toutefois, des expériences encore non publiées montrent qu'on peut protéger des macaques contre des virus hybrides SIV/HIV (SHIV) pathogènes à l'aide de vaccins ADN combinés à des rappels de poxvirus recombinants ou de protéines d'enveloppe. C'est aujourd'hui la piste la plus prometteuse.

La plupart des chercheurs pensent que, s'il y a une solution vaccinale au problème du sida, le vaccin efficace devra contenir au moins deux entités, l'une capable de provoquer une réponse en lymphocytes T cytotoxiques, et l'autre d'induire des anticorps neutralisants contre la GP 160 oligomérique. Il est à craindre que la mise au point d'une telle préparation soit encore longue.

En conclusion, il ne faut pas oublier que les recherches dans le domaine du VIH ont un objectif différent et incomparablement plus ambitieux que celui habituellement poursuivi en vaccinologie. En effet, des vaccins comme ceux contre la poliomyélite ou la rougeole ne sont pas destinés à bloquer l'entrée d'un virus ou à inhiber totalement son développement : ils n'ont pas pour objet de protéger contre l'infection, mais seulement contre la maladie. Dans le cas du sida, le virus responsable s'installe dans les ganglions lymphatiques et y persiste pendant toute la durée de la vie. Pour qu'un vaccin soit considéré efficace, il lui est donc demandé de contrer l'entrée du VIH dans toute cellule lymphoïde, pour que le génome de l'agent pathogène ne puisse s'intégrer à celui d'aucun lymphocyte ou macrophage.

En fait, il n'est peut-être pas impossible de mettre au point un vaccin antisida plutôt qu'un vaccin anti-VIH. Il a en effet été observé dans beaucoup d'expériences réalisées chez l'animal que des vaccins incapables de protéger contre l'infection permettaient néanmoins d'obtenir une diminution très marquée de la charge virale – c'est à dire du taux auquel le virus persiste dans l'organisme – et un retard parfois considérable dans l'apparition des symptômes de la maladie. Cette piste mériterait sans doute plus d'attention (Girard, 1997 ; Varmus et Nathanson, 1998).

Marc Girard

*Directeur de l'unité de virologie moléculaire
Institut Pasteur, Paris*

BIBLIOGRAPHIE

- ANONYMOUS. First AIDS vaccine trial launched. *Science* 1998, **280** : 1697
- BALTER M, COHEN J. International AIDS meeting injects a dose of realism. *Science* 1998, **281** : 159-60
- CLERICI M, CLARK EA, POLACINO P, AXBERG I, KULLER L et coll. T-cell proliferation to subinfectious SIV correlates with lack of infection after challenge of macaques. *AIDS* 1994, **8** : 1391-1395
- CONNOR RI, KORBER BT, GRAHAM BS, HAHN BH, HO DD et coll. Immunological and virological analyses of persons infected by human immunodeficiency virus type 1 while participating in trials of recombinant gp120 subunit vaccines. *J Virol* 1998, **72** : 1552-1576
- DEACON NJ, TSYKIN A, SOLOMON A, SMITH K, LUDFORD-MENTING M et coll. Genomic structure of an attenuated quasi species of HIV-1 from a blood transfusion donor and recipients. *Science* 1995, **270** : 988-991
- DYER WB, GECZY AF, KENT SJ, MCINTYRE LB, BLASDALL SA et coll. Lymphoproliferative immune function in the Sydney Blood Bank Cohort, infected with natural *nef*/long terminal repeat mutants, and in other long-term survivors of transfusion-acquired HIV-1 infection. *AIDS* 1997, **11** : 1565-1574
- FERRARI G, HUMPHREY W, MCEL RATH MJ, EXCLER JL, DULIEGE AM et coll. Clade B-bases HIV-1 vaccines elicit cross-clade cytotoxic T lymphocytes reactivities in uninfected volunteers. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997, **94** : 1396-1401
- FULTZ PN, NARA P, BARRE-SINOUSSE F, CHAPUT A, GREENBERG ML et coll. Vaccine protection of chimpanzees against challenge with HIV-1-infected peripheral blood mononuclear cells. *Science* 1992, **256** : 1687-1690
- GIRARD M. Vaccin anti-VIH : état de la question. *Virologie* 1997, **3** : 191-194
- LETVIN NL. Progress in the development of an HIV-1 vaccine. *Science* 1998, **280** : 1875-1880
- LUSCHER MA, DELA CRUZ CS, MACDONALD KS, BARBER BH. Concerning the anti-major histocompatibility complex approach to HIV type 1 vaccine design. *AIDS Res Hum Retroviruses* 1998, **14** : 541-544
- MACDONALD KS, EMBREE J, NJENGA S, NAGELKERKE NJ, NGATIA I et coll. Mother-child class I HLA concordance increases perinatal human immunodeficiency virus type 1 transmission. *J Infect Dis* 1998, **177** : 551-556
- MACGREGOR RR, BOYER JD, UGEN KE, LACY KE, GLUCKMAN SJ et coll. First human trial of a DNA-based vaccine for treatment of human immunodeficiency virus type 1 infection : safety and host response. *J Infect Dis* 1998, **178** : 92-100
- ROSENBERG ES, BILLINGSLEY JM, CALIENDO AM, BOSWELL SL, SAX PE et coll. Vigorous HIV-1-specific CD4 + T cell responses associated with control of viremia. *Science* 1997, **278** : 1447-1450
- ROSENBERG ES, WALKER BD. HIV type 1-specific helper T cells : a critical host defense. *AIDS Res Hum Retroviruses* 1998, **14** : S143-S147
- VARMUS H, NATHANSON N. Science and the control of AIDS. *Science* 1998, **280** : 1815

WEINHOLD KJ. Réponses immunitaires cellulaires aux vaccins candidats contre le sida.
In : Retroviruses of human AIDS and related animal diseases, GIRARD M et DODET B
Eds. Onzième Symposium « Des Cent Gardes », Fondation Marcel Mérieux et Pasteur Vaccins, Elsevier, Paris, 1997