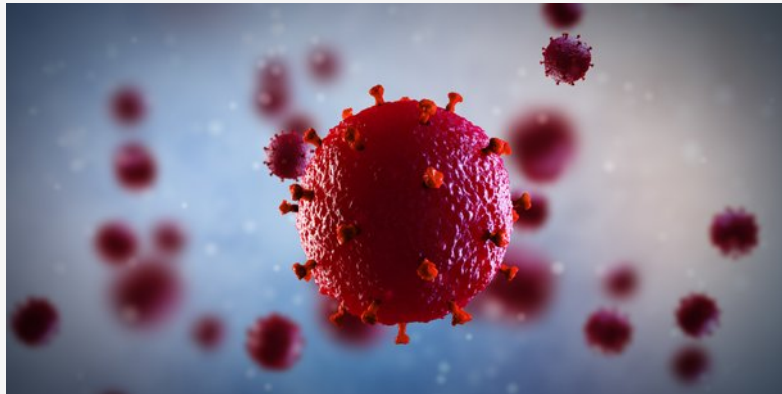




Vaccin contre le sida : bientôt le bout du tunnel



Les recherches ambitionnant de mettre au point un vaccin contre le VIH ont débuté peu après la découverte du virus à l'origine de l'épidémie de SIDA par Françoise Barré-Sinoussi, en 1983. Les premiers effets d'annonce ont rapidement suivi, l'absence de traitement efficace rendant la mise au point d'un vaccin urgente.

Dès 1984, la secrétaire d'État à la santé des États-Unis, Margaret Heckler, déclare qu'un vaccin sera disponible dans les deux ans. Une vision partagée par d'autres - le virus venait seulement d'être découvert et la complexité de sa physiopathologie était alors très loin d'être envisagée à sa juste mesure. De plus, la mise au point, dans les années 1970 et 1980, de vaccins basés sur des protéines virales ou bactériennes, et non plus uniquement sur des micro-organismes entiers, est venue renforcer cet élan d'optimisme.

Mais les efforts des chercheurs et des médecins allaient se heurter pendant de longues années à de nombreuses difficultés. Au point que, 34 ans plus tard, la conception d'un vaccin prophylactique demeure une priorité de la recherche sur le VIH. Aujourd'hui, néanmoins, le bout du tunnel semble plus proche que jamais.

Les lymphocytes, acteurs majeurs de l'immunité

Face aux micro-organismes pathogènes, et notamment aux virus, notre corps dispose de trois lignes de défense. La première est la barrière de la peau et des muqueuses. Si celle-ci est franchie, l'envahisseur fait alors face à l'immunité innée, qui repose sur des cellules capables de reconnaître les agents étrangers. Elles détectent pour cela des composants présents sur leur surface (sucres, protéines...), appelés antigènes. Cette immunité n'est pas spécifique d'un agent en particulier, elle s'attaque à tout ce qui n'est pas l'organisme. Elle prépare également la troisième ligne de défense, l'immunité acquise. C'est cette dernière qui est stimulée par la vaccination.

L'immunité acquise est plus subtile que l'immunité innée, et surtout, elle est spécifique : ses agents sont capables de reconnaître un micro-organisme particulier et de s'y attaquer. Ils gardent par ailleurs la mémoire des rencontres précédentes, ce qui lui permet généralement de réagir plus rapidement en cas de nouvelle invasion par un même pathogène.

L'immunité acquise est complexe, mais ses acteurs essentiels sont une catégorie particulière de globules blancs, les lymphocytes. Il en existe plusieurs types, parmi lesquels les lymphocytes B (LB) et les lymphocytes T CD8+ (LT CD8), dont le rôle est prépondérant. Les premiers fabriquent des anticorps, des molécules capables de se fixer spécifiquement sur un envahisseur pour le recouvrir et le neutraliser. Un autre rôle des anticorps est d'attirer l'attention des cellules du système immunitaire qui vont détruire les virus ainsi recouverts. Les LT CD8, quant à eux,

détruisent directement les cellules infectées par les virus, évitant ainsi la propagation de l'infection.

L'action de ces deux catégories de lymphocytes est coordonnée par une troisième sorte de lymphocytes, les lymphocytes LT CD4+ (LT CD4), qui les stimulent, jouant d'une certaine façon le rôle de chefs d'orchestre de la réponse immunitaire acquise. Ces lymphocytes T CD4+ sont la principale cible du VIH, qui les détruit, ce qui complique grandement l'installation d'une réponse immunitaire effective.

Entraîner l'organisme à se défendre

La vaccination est à la réponse immunitaire ce que les grandes manœuvres sont à l'entraînement militaire. Elle simule une infection en faisant croire à l'organisme qu'un envahisseur a franchi ses lignes, afin de déclencher sa réponse immunitaire. De cette façon, lorsque l'organisme rencontrera réellement le microbe concerné, il réagira plus rapidement.

Les vaccins utilisés peuvent contenir soit des fragments du ou des microbes contre lesquels on souhaite obtenir une protection (vaccins protéiques), soit ces microbes entiers tués (vaccins inactivés), soit des formes vivantes mais atténuées, non virulentes, de ces microbes (vaccins vivants atténués).

Les vaccins vivants atténués sont ceux qui induisent la protection immunitaire la plus proche de celle qui résulte d'une infection naturelle, entraînant à la fois une production d'anticorps et une stimulation des LT CD8. Toutefois leur emploi comporte un faible risque d'induire une maladie infectieuse d'origine vaccinale, dans le cas où les micro-organismes qu'ils contiennent recouvrent leur virulence. Pour des raisons évidentes de sécurité, ce type de vaccin ne pouvait être utilisé dans le cas du VIH.

Il a donc fallu recourir à des subterfuges afin d'obtenir le même type de réponse immunitaire optimale. Mais plusieurs obstacles se sont dressés sur la route des chercheurs.

Le VIH, un virus insaisissable

L'un des principaux problèmes auquel se sont heurtés les scientifiques travaillant à la mise au point d'un vaccin anti-VIH est l'extrême diversité du virus. Il existe deux grands types de virus VIH : VIH1 et VIH2, classés en divers groupes en fonction de leur origine (chaque groupe pouvant être à nouveau subdivisé en sous-types).

Le VIH2 (divisé en neuf groupes, de A à I) se retrouve principalement chez des patients originaires d'Afrique de l'Ouest, et de façon très minoritaire, chez les habitants des pays occidentaux et d'Inde (en France il représente 1 à 2 % des infections). Le VIH1, quant à lui, peut être subdivisé en quatre groupes : M (Major, responsable de la majorité des infections VIH1), O (Outlier), N (non-M, non-O), P (dernier identifié, en 2009).

Le génome du VIH n'est pas constitué d'ADN, mais d'ARN. Comme tous les virus à ARN, il commet énormément d'erreurs en se multipliant. Il donne ainsi naissance à de nombreux variants, différant légèrement les uns des autres. Ceci conduit à une diversité virale très importante non seulement entre les personnes infectées, mais aussi au sein de chacune d'entre elles. Un seul patient infecté peut être porteur de millions de variants différents, soit davantage que la diversité générée au cours d'une épidémie mondiale de grippe ! Or cette dernière nécessite l'élaboration d'un nouveau vaccin chaque année...

Le second problème majeur s'opposant à la mise au point d'un vaccin est qu'une infection par le VIH ne génère pas forcément de protection. En effet, les anticorps produits après infection par le VIH ne protègent pas suffisamment. Par ailleurs, les LT CD8 sont capables de contrôler la réplication du virus, mais pas de supprimer l'infection. Enfin, l'immunité « naturelle » qui pourrait être obtenue n'empêche pas les surinfections par d'autres souches du VIH...

En l'absence de traitement, les patients infectés par le VIH vont donc inmanquablement finir par progresser vers le stade de SIDA, à l'exception notable d'un petit groupe particulier de patients appelés élite contrôleurs. Ces derniers, qui représentent moins de 1 % de la population des

personnes infectées, possèdent des LT CD8 capables de détruire les LT CD4 infectés, et donc de contenir l'infection.

Les premiers jalons de la recherche vaccinale

Dès 1987, une équipe française a testé un vaccin vivant atténué contenant un virus de la vaccine modifié pour lui faire fabriquer une protéine de VIH1. On savait que cette technologie, alors récente, permettait d'induire la synthèse d'anticorps et de stimuler les LT CD8. Malheureusement les essais n'ont pas été concluants.

La quasi-totalité des vaccins disponibles contre les autres infections repose sur l'induction d'anticorps neutralisants, qui bloquent la pénétration du pathogène dans les cellules du patient. Les premières stratégies vaccinales anti-VIH ciblaient donc l'induction de tels anticorps. Toutefois, dans le cas du VIH, ces anticorps neutralisants ne sont efficaces que contre quelques souches du virus. Ils ne peuvent neutraliser la pléthore de variants présents dans l'organisme d'un patient.

Les premiers essais cliniques de phase 3 (essais destinés à évaluer l'efficacité d'un médicament) de vaccins anti-VIH censés produire des anticorps neutralisants ont eu lieu de 1998 à 2002. Baptisés AIDSVAX, ils ont impliqué plus de 7 000 participants, en Amérique du Nord, aux Pays-Bas et en Thaïlande.

Inspirés par l'efficacité du vaccin contre l'hépatite B, basé uniquement sur les protéines présentes sur l'enveloppe du virus, ces vaccins anti-VIH étaient des vaccins protéiques contenant une protéine d'enveloppe du VIH (provenant de deux sous-types du VIH1 fréquents dans les régions géographiques où avaient lieu les essais). Mais ces essais ont échoué à protéger contre l'infection.

Un an plus tard, un autre essai de phase 3 intitulé RV144 débutait en Thaïlande. Mené de 2003 à 2009, et impliquant plus de 16 400 participants, il reprenait la protéine du VIH utilisée dans AIDSVAX et l'associait à un vecteur viral inoffensif, le virus de la variole du canari, produisant d'autres protéines du VIH.

Pour la première fois, cette approche a permis d'obtenir une protection partielle contre l'infection par le VIH. Rendu public en 2009, les résultats révélaient que le vaccin avait protégé 31,2 % des participants.

Les stratégies actuelles les plus prometteuses

Si les résultats de l'essai RV144 étaient encourageants, ils soulevaient trois problèmes :

- ils ne reposaient que sur un seul essai et la protection conférée était de courte durée ;
- la protection n'était dirigée a priori que contre le seul sous-type de virus ;
- ce type de stratégie n'induisait pas d'anticorps neutralisants large spectre, capables de bloquer tous les types de VIH existant.

Pour trouver une réponse au premier point, l'essai HVTN702 a été mis en place en Afrique du Sud. Celui-ci repose sur la même stratégie que l'essai RV144, mais les vaccins sont produits à partir d'une souche de VIH prédominante en Afrique et l'essai prévoit une injection supplémentaire de vaccin un an après l'injection initiale, afin d'augmenter la durée de la réponse immunitaire. Mis en place en novembre 2017, ses résultats sont attendus en janvier 2022.

Pour essayer de répondre au second problème, le manque de diversité de la protection, des chercheurs ont mis au point des vaccins « mosaïques ». La stratégie vaccinale reste globalement la même. Elle fait appel à deux vaccins différents, un vecteur viral et des protéines d'enveloppe. Cependant, le vecteur viral produit non plus une protéine entière, issue d'une seule souche de VIH, mais des morceaux de protéines issues de plusieurs souches. Ceux-ci ont été identifiés par les chercheurs grâce à la bioinformatique comme étant capables d'induire une réponse

immunitaire plus large.

Cette stratégie, validée dans les modèles de primates non humains, a conduit là encore à la mise en place d'un essai d'efficacité. Baptisé HVTN 705/HPX2008 « Imbokodo », il a débuté en novembre 2018. Il devrait inclure 2 600 femmes dans cinq pays d'Afrique subsaharienne (essentiellement Afrique du Sud), et se terminer en 2022.

Ces deux stratégies sont susceptibles d'aboutir à des taux de succès se situant aux alentours de 50 %. Cela peut paraître faible, mais avoir un vaccin efficace à 50 % constituerait une grande avancée, non seulement à l'échelon individuel mais également au niveau populationnel. En effet les populations vaccinées seraient celles vivant dans des zones de forte endémie du virus ou à risque (HSH, prostituées...). L'impact sur l'évolution de l'épidémie d'un tel vaccin a été très bien modélisé notamment par le consortium IAVI (International AIDS Vaccine Initiative).

Le graal des anticorps neutralisants

Si importantes soient ces avancées, elles ne permettent pas d'induire des anticorps neutralisants à large spectre. Or il s'agit du seul moyen de s'assurer d'une protection très efficace à l'échelon individuel.

Si on a longtemps pensé qu'un tel vaccin resterait une chimère, des données récentes suggèrent que tel n'est pas le cas. Des études menées aux États-Unis, dans des cohortes de sujets à risque, ont permis de mettre en évidence que des anticorps neutralisants large spectre pouvaient être détectés chez environ 1 % des individus infectés par le VIH.

Malgré la présence de ces anticorps, le virus continue toutefois à se répliquer dans le corps des patients. Cependant, lorsque ces anticorps neutralisants sont purifiés, on remarque qu'il sont capables de bloquer l'infection de plus de 90 à 95 % des souches de VIH1, en laboratoire.

Ce constat est important. En effet si, à terme, un individu infecté par le VIH doit se défendre contre de très nombreux virus différents, il n'est infecté, au départ, que par un seul virus. Si un vaccin pouvait induire de tels anticorps neutralisant, il serait donc protecteur à 90 à ou 95 % !

Des stratégies visant à induire de tels anticorps sont en cours de test dans des essais chez l'animal. Elles sont assez complexes, et leur développement clinique chez l'Homme est beaucoup moins avancé que celles précédemment décrites.

D'autres stratégies vaccinales anti-VIH ont été développées, reposant notamment sur l'induction d'une réponse des LT CD8. Elles se sont malheureusement pour la plupart avérées inefficaces dans des essais cliniques chez l'Homme.

En ce qui concerne les LT CD8, une seule piste semble prometteuse, mais elle a été évaluée uniquement chez des primates non humains, et induit une protection de 50 %.

La recherche d'un vaccin anti-VIH demeure donc encore très active, et les résultats des deux essais cliniques de phase 3 en cours sont très attendus. Par ailleurs, la découverte récente de l'existence d'anticorps neutralisants à large spectre chez certains patients représente un grand espoir pour la mise au point future d'un vaccin efficace à l'échelle individuelle.

Et quels que soient les résultats obtenus, les connaissances acquises grâce à ces travaux liés à la lutte contre le VIH permettront d'améliorer la conception de vaccins dirigés contre d'autres agents pathogènes complexes et ayant une grande capacité à muter, tels que le virus de la grippe.

Par Jean-Daniel Lelièvre, PU-PH chef de service - directeur du département clinique du VRI, Institut national de la santé et de la recherche médicale ([Inserm](#))

La version originale de cet article a été publiée sur The Conversation