

VACCINS CONTRE LE SIDA : ÉTAT DES LIEUX

M.P. GIRARD

Med Trop 2007 ; 67 : 340-346

RÉSUMÉ • Après 20 années de recherche et plus de 85 études cliniques de candidats divers, la mise au point d'un vaccin efficace contre le VIH/SIDA piétine encore, au point qu'on peut se demander s'il sera possible d'y parvenir dans un avenir raisonnable. Le fait que le virus s'intègre d'emblée dans les chromosomes des lymphocytes T mémoire effecteurs qui lui servent ensuite de réservoir et d'où il est impossible à déloger, la variabilité extrême du VIH et sa propension à échapper rapidement par mutation au contrôle du système immunitaire, le fait qu'on ne sache toujours pas induire d'anticorps capables de neutraliser les souches sauvages du virus et de bloquer précocement l'infection sont autant d'obstacles majeurs. Les vaccins en cours de développement sont essentiellement destinés à induire des réponses d'immunité cellulaire à base de lymphocytes T CD8+ cytotoxiques (CTL), dans l'espoir de limiter les conséquences cliniques de l'infection en freinant la multiplication du virus et en abaissant la charge virale chez la personne qui viendrait à s'infecter. De nombreux vaccins vivants recombinants utilisant toute une variété de vecteurs ont ainsi vu le jour et sont à l'étude, soit en combinaison entre eux ou avec des vaccins ADN. Leur éventuelle efficacité chez l'homme reste toutefois à établir.

MOTS-CLÉS • Immunité cellulaire - Anticorps neutralisants - CTL - Vecteurs viraux - Etudes cliniques.

.....

DEVELOPMENT OF AN AIDS VACCINATION: STATUS REPORT

ABSTRACT • After over 20 years of research and development (R&D) and more than 85 clinical trials using various candidate vaccines, there has been little progress in research for a vaccine against HIV/AIDS. This disappointing result raises serious doubts as to whether an effective HIV/AIDS vaccine will be available within a reasonable time frame. There are three main obstacles. The first is that the virus promptly enters into the genome of effector memory T-cells that then constitute an infection reservoir from which the virus cannot be dislodged. The second obstacle involves the genetic hyper-variability of the virus that can easily dodge host immune defenses by mutating. The third obstacle is that we are still unable to induce antibodies able to neutralize wild strains of the virus and block infection early. Current vaccines are designed to induce cellular immune responses - mostly of the CD8+ cytotoxic T cell (CTL) type - in the hope of limiting the clinical consequences of infection by reducing the rate of virus multiplication and decreasing virus load in recently infected persons. This strategy has led to development of numerous live attenuated vaccines using a wide variety of viral or bacterial vectors. These vaccines are currently being tested either singly or in various prime-boost combinations using several of these vaccines or DNA vaccines. The efficacy of these vaccination techniques in humans remains to be determined.

KEY WORDS • Cellular immunity - Neutralizing antibodies - CTL - Viral vectors - Clinical trials.

La pandémie du sida est responsable chaque année d'environ 3 000 000 de morts, dont les 3/4 surviennent dans les pays d'Afrique subsaharienne. On compte environ 14 000 nouvelles infections tous les jours dans le monde, dont près de 2000 chez des enfants. L'Afrique subsaharienne, avec plus de 25 millions de séropositifs, héberge 70% des personnes infectées de la planète. L'Inde en comptait déjà pour sa part 6 millions en 2006 et la prévalence ne cesse d'y croître de manière alarmante (1).

La mise au point d'un vaccin contre le VIH a été lancée il y a tout juste un peu plus de 20 ans. Mais l'entreprise s'est heurtée à des obstacles considérables qui tiennent d'abord à la physiopathologie de l'interaction hôte-pathogène

et notamment à l'intégration du virus sous forme de provirus dans les cellules T CD4+ mémoire qui en constituent un réservoir qu'on ne parvient pas à purger. Un autre obstacle est celui de l'immense variabilité génétique du virus, dont on connaît deux types (HIV-1 et HIV-2), trois groupes pour le HIV-1 (M, N et O), neuf sous-types dans le groupe M (A, B, C, D, etc..) et quelque 35 formes hybrides dites «CRF» (*circulating recombinant forms*) résultant de la recombinaison de deux sous-types entre-eux (CRF A/E, A/G, B/C, etc...).

La multiplication du virus au sein de l'organisme s'accompagne d'un fort taux d'erreurs génétiques. Le virus se maintient donc dans l'organisme sous forme d'une population naturelle de mutants viraux constituant une «quasi-espèce» virale d'où peuvent émerger à tout instant des mutants d'échappement aux anticorps neutralisants ou aux lymphocytes T cytotoxiques (CTL), ou aussi des mutants résistants aux antirétroviraux (ARV). Le phénomène d'échappement immunologique est une constante dans l'infection VIH (2).

Le développement des vaccins VIH/sida soulève donc de nombreuses questions fondamentales et non résolues, qui portent en particulier sur le choix du type de vaccin, celui des

• Travail de l'Université Paris 7 Denis Diderot (M.P.G., Prof honoraire), Lyon, France.

• Correspondance : M.P. GIRARD, Université Paris 7 Denis Diderot, 39 rue Seignemartin, 69008 Lyon, France.

• Courriel : marc.girard36@wanadoo.fr

antigènes à y inclure, et le type de réponses immunitaires qu'il faudrait parvenir à induire pour que le vaccin soit efficace (pour revue, voir (3)).

On a cherché dans un premier temps à transposer au VIH les recettes de vaccins qui avaient fait leurs preuves dans la prévention d'autres maladies virales. On a ainsi tenté d'explorer la piste du vaccin vivant atténué. On a bien démontré, dans le modèle du sida du singe, que les mutants de délétion du gène *nef* (mutants Δnef) du virus de l'immunodéficience simienne (SIV) avaient perdu l'essentiel de leur pouvoir pathogène pour l'hôte et que leur emploi comme vaccin conférait aux animaux une protection efficace contre une épreuve virulente ultérieure avec des souches de SIV pathogènes (4). Mais le virus Δnef persiste chez l'animal vacciné pendant toute sa vie et conserve un degré non négligeable de pouvoir pathogène résiduel, notamment pour les jeunes singes. Cette approche a paru beaucoup trop risquée pour être expérimentée sans danger avec le VIH chez l'homme (5).

De même, on a procédé à divers essais de vaccin inactivé en traitant des préparations de SIV avec du formol ou de l'aldithriol, mais ces vaccins n'ont pas donné de résultats probants d'efficacité chez le singe. Vu les difficultés que rencontrerait la production de VIH en culture de lymphocytes primaires et les faibles rendements de cette technologie, cette approche a, elle aussi, été abandonnée.

Restait donc la voie des vaccins recombinants, qui a été très largement développée au cours des 15 dernières années. Ont ainsi vu le jour de nombreux vaccins à base de protéines virales produites par recombinaison génétique (vaccins « sous-unité ») ou à base des gènes viraux correspondants intégrés dans des plasmides bactériens (vaccins « ADN nu ») ou insérés dans le génome de vecteurs viraux ou bactériens chargés de les véhiculer et de les exprimer (« vaccins vivants recombinants »). Ces divers vaccins seront passés en revue ci-dessous après un bref rappel des caractéristiques du virus et de la physiopathologie de l'infection.

VIROLOGIE ET RELATIONS HÔTE-VIRUS

Le VIH appartient, avec les virus des immunodéficiences simienne (SIV), féline (FIV) et bovine (BIV), le virus Visna du mouton, celui de l'anémie infectieuse des équidés (EIAV) et le virus de l'arthrite-encéphalite de la chèvre (CAEV), au sous-groupe lentivirus de la famille des *Retroviridae*. La réplication de tous ces virus passe par un stade obligatoire de provirus à ADN. Le génome du VIH comporte comme celui de tout rétrovirus, les trois gènes *gag* (protéines structurales p7, p17 et p24), *pol* (réverse transcriptase, intégrase et protéase) et *env* (gp120/gp41) auxquels s'ajoutent deux gènes de régulation, *tat* (transactivateur de la transcription) et *rev* (régulateur d'épissage) et plusieurs gènes dits accessoires, comme *nef* (facteur de pathogénèse), *vif* (antiAPOBEC3G), *vpr* (dérégulateur du cycle cellulaire) et *vpu*.

Ce génome se présente dans le virion sous la forme de deux molécules d'ARN messager étroitement associées à une protéine de nucléocapside (p7gag) ainsi qu'à plusieurs

enzymes, dont la transcriptase réverse, responsable de la formation du provirus ; l'intégrase, responsable de l'intégration de ce dernier dans le génome de la cellule hôte ; et la protéase, responsable de la maturation des éléments structuraux du virion à partir de la protéine précurseur Pr55gag.

L'enveloppe du virus est hérissée de spicules d'hétérotrimères des glycoprotéines virales gp120 et gp41 : la première assure l'attachement du virion à ses récepteurs (CD4) et corécepteurs (CCR-5 ou CXCR-4) ; la deuxième, transmembranaire, amorce, par son extrémité N-terminale hydrophobe, la fusion de l'enveloppe virale à la membrane de la cellule cible, préalable à la pénétration du virus dans celle-ci.

La quasi-totalité des souches de VIH en circulation (« isolats primaires ») utilisent comme corécepteur la molécule CCR-5 (récepteur des chimiokines RANTES et MIP-1) : on les qualifie pour cette raison de souches « R5 ». Leurs cibles sont en priorité les lymphocytes T CD4+ CCR-5+, dont la majorité est constituée des lymphocytes T effecteurs mémoire du compartiment immunitaire sous-muqueux. C'est donc au niveau du tissu lymphoïde associé aux muqueuses génitale et surtout intestinale (« Gut-associated lymphoid tissue, GALT ») que se déroule l'infection VIH (6,7). L'atteinte des lymphocytes T circulants, de phénotype CD4+ CCR-5- CXCR-4+, ne survient que plus tardivement dans le cours de l'infection. Elle est facilitée par l'émergence de variants dits « X4-R5 », qui utilisent préférentiellement le corécepteur CXCR-4. Leur culture sur lignées lymphocytaires T au laboratoire aboutit d'ailleurs à la sélection de souches de virus exclusivement « X4 ».

RÉPONSE IMMUNITAIRE

L'infection VIH déclenche une réponse immunitaire spécifique caractérisée par l'apparition de lymphocytes T CD8+ cytotoxiques qui jouent un rôle critique dans le contrôle de la multiplication du virus. La réponse CD8+ est détectable dès le pic de virémie de la phase primaire de l'infection, elle entraîne la baisse considérable de la charge virale que l'on observe alors et sa stabilisation à un plateau (« set point ») dont la hauteur dépend de l'intensité de la réponse T de l'hôte. On a montré que, chez le singe infecté expérimentalement avec du SIV, l'injection d'un anticorps monoclonal anti-CD8 entraînait la remontée immédiate de la charge virale de sa valeur au plateau à sa valeur initiale au moment du pic d'infection primaire, en même temps qu'elle accélérerait l'évolution fatale de la maladie (8).

On connaît des individus dont la charge virale reste spontanément très basse au plateau, et qui n'évoluent que très lentement vers la phase sida. Ce sont les « non-progresseurs à long terme » ou contrôleurs (« controllers »). On trouve souvent certains haplotypes HLA chez ces individus (HLA B57, B27 ou B63 notamment), alors que d'autres haplotypes sont au contraire associés à la progression rapide vers la maladie. L'influence de l'immunogénétique de l'hôte sur l'évolution de l'infection se retrouve de manière semblable dans le modèle SIV chez le singe.

La réponse humorale à l'infection VIH a longtemps paru pour sa part ne jouer aucun rôle dans le contrôle de la virémie. Cette notion a toutefois dû être révisée avec la mise en évidence de vagues d'anticorps neutralisants qui se succèdent à intervalles réguliers au cours de l'infection. L'apparition d'une première vague entraîne la sélection de variants viraux résistants contre lesquels le système immunitaire monte une deuxième vague d'anticorps de spécificité appropriée, auxquels le virus échappe à nouveau par mutation, suscitant la production d'une troisième vague d'anticorps neutralisants et ainsi de suite, de vague en vague (9). Ce phénomène est bien connu dans une autre maladie à lentivirus, l'anémie infectieuse des équidés.

Grâce à des anticorps monoclonaux humains à large spectre de neutralisation, on a pu identifier et caractériser quelques épitopes de neutralisation du VIH présents sur un très grand nombre de souches de virus indépendamment de leur sous-type (10). Ces épitopes assez bien conservés se retrouvent notamment dans la gp120 (épitopes b12, 2G12, 17b) et dans la section membrane-proximale de la gp41 (épitopes 2F5 et 4E10). Un énorme effort d'analyse de structure et de modélisation moléculaire a été réalisé, notamment par l'équipe de Dennis Burton à l'Institut Scripps (La Jolla, CA) et par celle de Peter Kwong au Centre de Recherche des Vaccins (VRC) du NIH (Bethesda, MD), pour tenter de percer à jour leur structure tridimensionnelle de façon à pouvoir la reproduire dans des vaccins (11,12).

D'autres épitopes de neutralisation existent aussi sur la gp120 au niveau des boucles hypervariables V1-V2 et V3, mais ils sont spécifiques de souches. D'une manière générale, les souches de VIH «X4» ou «X4-R5» sont relativement faciles à neutraliser par les anticorps monoclonaux neutralisants ou par les sérums des personnes infectées, mais les souches sauvages, dont le phénotype est «R5», sont particulièrement résistantes à la neutralisation.

VACCINS INDUCTEURS D'ANTICORPS NEUTRALISANTS

On a montré que le transfert passif de hautes doses d'anticorps monoclonaux neutralisants chez le singe protégeait l'animal contre l'infection expérimentale avec un virus hybride SIV-VIH («SHIV»), y compris par voie vaginale. De même, les anticorps anti-V3 induits chez le chimpanzé par une vaccination avec de la gp120, protègent l'animal contre une épreuve virulente avec des souches de VIH «X4» homologues (13). Les anticorps neutralisants sont donc protecteurs.

Malheureusement, aucune préparation de vaccin ne s'est encore révélée capable d'induire avec efficacité des anticorps neutralisants de large spectre indispensables à la protection contre l'infection par les souches sauvages «R5» du virus, qu'il s'agisse de vaccin à virus entier inactivé, de vaccin sous-unité à base de molécules de gp120 monomériques ou de gp120/gp41 (gp140) trimériques, de vaccins vivants recombinants exprimant ces mêmes antigènes ou de vaccins peptidiques. C'est très vraisemblablement, d'ailleurs, ce qui explique les échecs des deux études cliniques de Phase III du

vaccin sous-unité à base de gp120 réalisées par Vaxgen au début des années 2000 (14).

L'incapacité où l'on est d'induire avec les vaccins existants des anticorps neutralisants de classe IgG anti-b12, 2G12, 2F5 ou 4E10, tient probablement au fait que les épitopes qui leur correspondent sont cryptiques ou masqués dans les préparations vaccinales utilisées et ne sont peut-être exposés que de façon transitoire à la surface du virus au moment de son interaction avec les récepteurs CD4 et CCR-5. On a montré que les épitopes de neutralisation de la gp120 sont en partie masqués aussi par le bouclier de sucres («*glycan shield*») qui hérissé la surface de la gp120, où il peut d'ailleurs adopter une configuration variable (15), ainsi que par les boucles hypervariables V2 et V3 de la molécule. Les anticorps 2F5 et 4E10 montrent pour leur part une réactivité croisée non négligeable avec la cardioline et d'autres phospholipides (16) : ce mimétisme partiel avec des antigènes du soi pourrait expliquer la rareté de ces anticorps chez les personnes infectées par le VIH et l'impossibilité de les induire par immunisation active.

Plusieurs approches ont été développées pour essayer de contourner ces obstacles, notamment l'emploi comme immunogène de gp120 amputée de ses boucles hypervariables V1 et/ou V2 («gp120ΔV2»), ou complexée avec du CD4 ou avec un mimétique synthétique du CD4, ou stabilisée dans sa structure tridimensionnelle par création de ponts disulfure avec la gp41 («protéine SOS») ou présentée sous forme de pseudovirus («VLP»). Aucune de ces préparations ne s'est cependant encore avérée capable d'induire des taux élevés d'anticorps neutralisants de large spectre.

VACCINS INDUCTEURS DE RÉPONSES CELLULAIRES

Devant la difficulté de développer des vaccins capables d'induire des anticorps neutralisants actifs sur les souches virales «R5», l'effort s'est porté depuis une dizaine d'années sur le développement de vaccins capables d'induire des réponses d'immunité cellulaire anti-virale.

Vaccins vivants recombinants.

On a développé ainsi une panoplie de vaccins vivants recombinants, à base de vecteurs divers, capables d'induire des réponses T contre un ou plusieurs antigènes du VIH, notamment Gag, Pol, Env et Nef, mais aussi éventuellement Tat, Rev ou Vpu. Le but de ces vaccins n'est pas d'empêcher l'infection VIH, mais de permettre à la personne qui s'infecte de limiter par le biais de ses réponses T CD8+ la multiplication du virus dans l'organisme et d'empêcher ou au moins de ralentir la destruction de ses lymphocytes T CD4+. En d'autres termes, il s'agit de faire de chaque vacciné infecté un «contrôleur» susceptible de rester en bonne santé pendant de longues années en dépit de son infection et de n'être que peu ou pas contagieux pour ses partenaires.

Les principaux vecteurs utilisés pour ces vaccins sont des vecteurs viraux de virulence atténuée ou non répliquatifs (Tableau I), notamment des poxvirus et des adénovirus. Ces derniers paraissent aujourd'hui les plus performants chez l'homme, du moins si l'on en juge par la technique des ELIS-

Tableau I - Principaux vecteurs utilisés pour la construction de vaccins vivants recombinants anti-VIH.

Virus	Exemple de vecteurs
Adénovirus	Ad5 Ad6, Ad11, Ad24, Ad35, Ad48 Chimères Ad5/Ad48 Adénovirus du chimpanzé
Alphavirus	Encéphalite équine du Vénézuéla (VEEV) Virus Sindbis, Semliki Forest (SFV)
Paramyxovirus	Rougeole (souche vaccinale Schwartz) Virus Sendai
Parvovirus	AAV-1, AAV-2
Poxvirus	Virus canarypox (ALVAC) Virus de la variole aviaire (FPV) Virus de la vaccine (souches MVA, NYVAC)
Rhabdovirus	Virus de la stomatite vésiculeuse (VSV)

POTS, qui permet de dénombrer les cellules T circulantes qui secrètent de l'interféron γ après stimulation *in vitro* par un ou des peptides de séquence appropriée. Toute la question est de savoir si l'immunogénicité mesurée dans ces conditions est une bonne mesure de l'efficacité protectrice du vaccin.

Celle-ci a été étudiée directement dans de nombreux essais chez le singe. Dans le modèle des virus hybrides SHIV, les essais ont été assez largement concluants. Dans le modèle SIV, par contre, la protection conférée par les vaccins vivants recombinants paraît limitée dans le temps (17, 18), ce qui augure défavorablement de l'efficacité de cette stratégie chez l'homme. Il est donc impératif d'étudier sans tarder ces vaccins dans des études de Phase IIb/III chez des volontaires à risque. Plusieurs de ces études sont déjà en cours (Tableau II). Les premiers résultats sont attendus en 2009.

Un des problèmes que soulève l'emploi des vaccins vectorisés est l'immunité anti-vecteur qui s'établit dès la première injection du vaccin, voire qui préexiste dans la population, comme c'est le cas pour l'Ad5. Cette immunité limite l'immunogénicité du vaccin. Pour tourner la difficulté, on a proposé, dans le cas de l'adénovirus, soit d'utiliser des sérotypes de moindre prévalence que le sérotype 5 (Tableau II), soit de faire appel à des adénovirus chimères dans lesquels la partie de la protéine hexon de l'Ad5 qui porte les épitopes de neutralisation a été remplacée par la partie correspondante provenant d'un Ad48 par exemple. Deux vaccins VIH vivants recombinants exprimant des antigènes de VIH de sous-type A, l'un utilisant pour vecteur une chimère Ad5/Ad48 et l'autre un Ad48, devraient prochainement entrer en étude clinique.

Le problème de l'immunité anti-vecteur préexistante se pose peut-être avec une moindre acuité chez les très jeunes enfants. Aussi Merck s'apprête-t-il à lancer une étude clinique de son vaccin Ad5-HIV chez les nourrissons nés de mères séropositives pour voir si la vaccination pourrait avoir un effet protecteur contre la transmission de l'infection VIH par l'allaitement maternel. Ce problème est capital dans les pays en développement où la qualité non potable de l'eau fait qu'on ne peut pas substituer l'allaitement artificiel à l'allaitement maternel : un essai de substitution pratiqué au Botswana il y a peu a encore montré que le passage au biberon augmentait de plus de 50 fois la mortalité par diarrhées infantiles ! Une étude de protection des bébés nés de mères séropositives à l'aide d'un vaccin canarypox (ALVAC-HIV) de Sanofi Pasteur est aussi en cours.

Vaccins ADN

Il existe un autre grand type de vaccins susceptible d'induire des réponses d'immunité cellulaire, ce sont les vaccins ADN, constitués de plasmides bactériens dans lesquels on a inséré les gènes viraux choisis avec les signaux d'ex-

Tableau II - Principales études cliniques en cours. (On a volontairement omis de faire figurer dans le tableau les très nombreuses études de Phase I en cours).

Immunogène	Pays	Gènes et sous-types
Phase III		
ALVAC-HIV / gp120 (prime-boost)	Thaïlande	env B, E ; gag/pol, env B,E
Phase II / IIb		
AAV (2doses)	Afrique du Sud, Zambie, Ouganda	gag, prot C
DNA/Ad5 (prime-boost)	USA, Afrique du Sud, Brésil	env A, B, C; gag, pol, nef B
Ad5 (3 doses)	Amérique Nord, Centre et Sud, Australie	gag, pol, nef B
Lipopeptides (3 doses)	France	gag, pol, nef B
Phases Ib / II		
DNA / MVA (prime-boost)	Tanzanie	env A, B, C, E ; gag A, B; pol B, E
DNA / Ad5 (prime-boost)	Kenya, Ouganda Tanzanie	env A, B, C; gag, pol, nef B

pression nécessaires et que l'on injecte à l'état d'ADN purifié. Ces vaccins présentent de nombreux avantages, comme la facilité de leur préparation, leur faible coût, leur stabilité, qui permet de se passer de la chaîne du froid, et leur efficacité en primovaccination dans des protocoles de type «prime-boost», où on les fait suivre de rappels de vaccins vivants recombinants.

L'engouement suscité par les très bons résultats initiaux des vaccins ADN chez la souris s'est considérablement atténué par la suite au vu de leur immunogénicité médiocre chez les primates non humains et chez l'homme. Plusieurs tentatives d'amélioration ont été entreprises (humanisation des codons ; addition de motifs CpG adjuvants ; coexpression de diverses cytokines) mais leur succès reste limité. Une observation récente effectuée chez Wyeth vient relancer le débat en montrant qu'on peut augmenter considérablement l'immunogénicité de ces vaccins chez le singe en faisant suivre leur injection par voie intra-musculaire d'une série de brèves impulsions électriques (procédé dit «d'électroporation»). Il sera intéressant de voir si l'on peut reproduire ces résultats chez l'homme : une étude de Phase I a été lancée chez des volontaires à cet effet.

AUTRES APPROCHES ET NOUVELLES PERSPECTIVES

La question a été maintes fois débattue de savoir comment parvenir à bloquer l'infection VIH à ses premiers stades, au niveau du compartiment où se fait la multiplication active du virus, c'est-à-dire dans le tissu immunitaire associé aux muqueuses génito-anales et intestinale (GALT). Pourrait-on prendre modèle sur les vaccins existants destinés à prévenir des infections muqueuses virales, comme le vaccin polio oral (OPV) et les vaccins rotavirus, pour les infections intestinales, ou les vaccins HPV et les candidats vaccins HSV-2 pour les infections génitales ou génito-anales ? Ces vaccins protègent-ils uniquement par l'induction d'anticorps neutralisants circulants (IgG) qui diffusent dans la muqueuse, comme ce semble être le cas pour l'HPV ? Ou bien d'autres mécanismes, notamment cellulaires, sont-ils aussi en cause, comme ce pourrait être le cas pour la polio, où l'on sait que le vaccin inactivé (IPV) n'entraîne pas d'immunité anti-virale au niveau de l'intestin, alors pourtant qu'il induit un taux d'IgG neutralisants systémiques tout à fait comparable, voire supérieur, à celui de l'OPV qui, lui, induit aussi une forte immunité anti-virale au niveau de la muqueuse intestinale.

Le rôle de l'immunité muqueuse dans la protection contre l'infection VIH n'a pas non plus fini d'alimenter les débats. On a pu mettre en évidence, dans les sécrétions cervico-vaginales de femmes qui restent séronégatives en dépit de rapports non protégés répétés avec un partenaire séropositif (couples «discordants»), des IgA sécrétoires capables de bloquer *in vitro* la transcytose du virus, c'est à dire son passage à travers les cellules d'un épithélium. Ces mêmes IgA ont pu être induites par la vaccination avec un peptide dérivé de la portion membrane-proximale de l'ectodomaine de la gp41 (19, 20), ce qui ouvre la voie à des vaccins anti-VIH basés sur l'induction de réponses d'immunité muqueuse.

Cette approche est d'autant plus intéressante qu'un des éléments clef de la physiopathologie de l'infection VIH (comme de l'infection SIV chez le singe) semble être l'activation généralisée du système immunitaire de l'hôte que l'on constate dès les tout premiers stades de l'infection et dont la cause paraît être la fragilisation de l'épithélium intestinal et sa perméabilisation aux bactéries et aux lipopolysaccharides (LPS) bactériens. Les taux de LPS plasmatique sont considérablement augmentés chez les progresseurs VIH+ alors qu'ils restent modérés chez les «contrôleurs». Ils sont de même très élevés chez les macaques infectés par le SIV qui vont développer un sida, alors qu'ils ne le sont pas du tout chez les singes africains infectés par le même virus qui, eux, ne développent pas de sida en dépit de leur infection (21). Empêcher ou réduire la réplication du VIH au niveau de la muqueuse intestinale de façon à maintenir l'intégrité de l'épithélium et à éviter la translocation microbienne apparaît donc comme une des priorités pour lutter contre les conséquences de l'infection VIH.

De ce point de vue, la récente démonstration que le blocage du récepteur de l'IL-10 (IL10-R) par un anticorps monoclonal était capable d'empêcher chez la souris l'établissement de la chorioméningite lymphocytaire persistante et d'éliminer le virus infectant par les lymphocytes T de l'animal, en préservant la fonctionnalité de ces derniers (22), ouvre une autre perspective intéressante. La sécrétion d'IL-10 par les cellules dendritiques est systématiquement augmentée dans les infections VIH et VHC et pourrait être à l'origine de l'anergie des cellules T qu'on observe dès le début de ces infections (23), avant même l'apparition du marqueur d'anergie «programmed death-1» (PD-1) sur les lymphocytes CD8+ (24). Il faudrait donc pouvoir bloquer la sécrétion d'IL-10 par les cellules dendritiques au tout début de l'infection, de façon à permettre à la réponse immunitaire de se mettre en place de façon efficace et notamment aux lymphocytes T CD4+ et CD8+ de générer rapidement une réponse vigoureuse qui pourrait être capable d'éliminer le virus de l'organisme.

Ces considérations sont certes encore spéculatives mais elles illustrent bien les applications nouvelles qu'offrent les récentes avancées des connaissances dans le domaine de l'immunologie cellulaire.

Dans un autre registre, la démonstration que la protéine transactivatrice virale Tat, sous sa forme soluble sécrétée par les cellules infectées, joue un rôle majeur dans l'activation à distance des cellules T CD4+ quiescentes qu'elle transforme en cellules permissives pour la réplication du VIH, conduit à penser qu'il serait utile pour un vaccin d'induire des anticorps anti-Tat dans les tissus lymphoïdes où a lieu la réplication du virus (25). Des résultats parfois contradictoires ont été obtenus avec les vaccins anti-Tat dans le modèle macaque/SIV, mais plusieurs vaccins susceptibles d'induire des réponses anti-Tat sont en cours d'étude clinique chez l'homme à l'heure actuelle (26).

VACCINS VIH ET MALADIES TROPICALES

Beaucoup des problèmes rencontrés dans la mise au point d'un vaccin contre le VIH se retrouvent dans la mise au

point de vaccins contre des maladies tropicales comme le paludisme, les leishmanioses, ou les trypanosomiases. De même que pour le sida, la principale difficulté de la mise au point de vaccins contre les agents de ces maladies tient au fait qu'ils sont capables de persister dans l'organisme en dépit des réponses du système immunitaire de l'hôte. Il est capital de parvenir à comprendre les mécanismes des phénomènes d'échappement par lesquels le pathogène parvient à esquiver, dériver ou bloquer les réponses immunitaires chargées de l'éradiquer, dans l'espoir de parvenir à mettre au point, à terme, des stratégies qui empêchent la survenue de ces phénomènes.

Parmi les causes des phénomènes d'échappement, la variabilité antigénique du pathogène joue évidemment un rôle de premier plan. Le cas du paludisme est particulièrement illustratif à cet égard, puisque le *Plasmodium* responsable de la maladie connaît plusieurs stades de développement (stade sporozoïte intra-hépatique, stade mérozoïte intra-érythrocytaire, stade gamétocyte) et une grande variabilité de ses antigènes de surface à chacun de ces trois stades. Une fois identifiés les antigènes de surface qui paraissent être la cible d'anticorps potentiellement protecteurs ou de CTL (comme la protéine circumsporozoïte, CSP, ou les protéines du mérozoïte MSP-1, -2, -3, AMA-1, RESA, GLURP, etc. (27)) et une fois sélectionnés les motifs les plus conservés de ces antigènes, se pose le problème de leur vectorisation. Pour l'induction de réponses CTL, le choix s'est porté tout naturellement sur les mêmes vecteurs que pour le VIH (Tableau I) et plusieurs vaccins vivants recombinants ainsi construits sont aujourd'hui en étude clinique, soit seuls, soit en combinaison « prime-boost » avec un vaccin ADN. L'autre modalité de vectorisation a consisté à greffer les antigènes ou motifs antigéniques retenus sur des protéines porteuses de façon à augmenter leur immunogénicité, comme cela a été fait notamment avec un segment de la CSP et l'antigène HBs du virus de l'hépatite B pour générer le vaccin anti-sporozoïte « RTS,S », dont l'efficacité sur le terrain a été mesurée avec succès dans plusieurs études cliniques.

Il est intéressant de noter que les vaccins qui visent le stade érythrocytaire du *Plasmodium* sont destinés essentiellement à faire diminuer la charge parasitaire et à atténuer la gravité des symptômes de la maladie chez les personnes vivant en zone de paludisme endémique, un peu comme les vaccins en développement contre le VIH cherchent à faire diminuer la charge virale et à bloquer l'évolution de la maladie chez les personnes qui viendraient à s'infecter. Comme dans le cas du VIH, l'absence de corrélats immunitaires univoques de protection contre la maladie complique le choix des antigènes à utiliser dans les vaccins et contraint à tester chaque candidat vaccin sur le terrain, dans des études cliniques de Phase IIb ou III qui sont forcément longues et coûteuses et dont les critères d'efficacité sont difficiles à définir et prêtent souvent à discussion.

CONCLUSION

On ne connaît aucun cas de guérison de l'infection VIH : l'organisme paraît spontanément incapable de monter

une réponse immunitaire qui lui permettrait d'éliminer le virus. On ne connaît donc aucun corrélat immunitaire de protection à l'aune duquel on pourrait qualifier et quantifier les vaccins en développement et on ne sait ni la nature, ni le taux, des réponses immunitaires qu'il faudrait induire par la vaccination pour que celle-ci confère éventuellement une protection efficace contre l'infection VIH. Ces obstacles et ceux que nous avons discutés plus haut font du développement d'un vaccin VIH/sida une longue et difficile course d'obstacles. Ils expliquent qu'on n'ait toujours pas réussi à développer un vaccin VIH efficace en dépit de 20 années de recherche intense dans le domaine.

Les vaccins dont le développement est le plus avancé (vaccins vivants recombinants à base de vecteurs canarypox ou Ad5) sont en cours d'études d'efficacité (Phases IIb ou III) chez des volontaires à risque ; les premiers résultats seront connus d'ici 2009. Encore sera-t-on loin alors de pouvoir répondre à toutes les questions que soulève l'emploi de ce type de vaccins. Il faudra par exemple longuement suivre les vaccinés qui viendraient à s'infecter sans les mettre sous thérapie ARV, afin de déterminer combien de temps ils peuvent contrôler leur charge virale. Mais ne conviendra-t-il pas alors de renforcer périodiquement leurs défenses par des rappels appropriés ? Ne faudrait-il pas effectuer de même des rappels périodiques chez les vaccinés non infectés ? Mais sur quels critères ? Avec quelle périodicité ? Avec quels vaccins, quels vecteurs ? Toutes ces questions, ainsi que celle de la protection croisée engendrée par ces vaccins vivants recombinants contre l'ensemble des sous-types du virus (A, B, C, A/E, A/G, B/C etc...) risquent de demeurer encore longtemps sans réponse (28).

Il n'est pas excessif de dire que la mise au point d'un vaccin contre le VIH/sida constitue un défi formidable que la communauté scientifique et médicale peine toujours à relever.

RÉFÉRENCES

- 1 - The joint United Nations programme and World Health Organization AIDS epidemic update : special report on HIV/AIDS, December 2006.
- 2 - GOULDER PJ, WATKINS DI - HIV and SIV CTL escape : implications for vaccine design. *Nat Rev Immunol* 2004 ; **4** : 630-40.
- 3 - GIRARD MP, OSMANOV SK, KIENY MP - A review of vaccine research and development : the human immunodeficiency virus (HIV). *Vaccine* 2006 ; **24** : 4062-81.
- 4 - DANIEL MD, KIRCHHOFF F, CZAJAK SC *et Coll* - Protective effects of a live attenuated SIV vaccine with a deletion in the nef gene. *Science* 1992 ; **258** : 1938-41.
- 5 - DESROSIERS RC - Prospects for an AIDS vaccine. *Nat Med* 2004 ; **10** : 221-3.
- 6 - VEAZEY RS, LACKNER AA - HIV swiftly guts the immune system. *Nat Med* 2005 ; **11** : 469-70.
- 7 - BRENCHLEY JM, PRICE DA, DOUEK DC - HIV disease : fallout from a mucosal catastrophe ? *Nat Immunol* 2006 ; **7** : 235-9.
- 8 - SCHMITZ JE, KURODA MJ, SANTRA S *et Coll* - Control of viremia in simian immunodeficiency virus infection by CD8+ lymphocytes. *Science* 1999 ; **283** : 857-60.
- 9 - RICHMAN DD, WRIN TL, LITTLE SJ, PETROPOULOS CJ - Rapid evolution of the neutralizing antibody response to human immunodeficiency virus (HIV) type 1 infection. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003 ; **100** : 4144-9.

- 10 - PANTOPHLET R, BURTON DR - GP120 : Target for neutralizing HIV-1 antibodies. *Annu Rev Immunol* 2006; **24** : 739-69.
- 11 - BURTON DR, DESROSIERS RC, DOMS RW *et Coll* - HIV vaccine design and the neutralizing antibody problem. *Nat Immunol* 2004; **5** : 233-6.
- 12 - BURTON DR, STANFIELD RL, WILSON IA - Antibody vs HIV in a clash of evolutionary titans. *Proc Nat Acad Sci USA* 2005 ; **102** : 14943-8.
- 13 - GIRARD M, MEIGNIER B, BARRE-SINOUSSE F *et Coll* - Vaccine-induced protection of chimpanzees against infection by a heterologous human immunodeficiency virus type 1. *J Virol* 1995; **69** : 6239-48.
- 14 - COHEN J - Public health. AIDS vaccine trial produces disappointment and confusion. *Science* 2003; **299** : 1290-1.
- 15 - WEI X, DECKER JM, WANG S *et Coll* - Antibody neutralization and escape by HIV-1. *Nature* 2003; **422** : 307-12.
- 16 - HAYNES BF, FLEMING J, ST CLAIR EW *et Coll* - Cardiolipin poly-specific autoreactivity in two broadly neutralizing HIV-1 antibodies. *Science* 2005; **308** : 1906-8.
- 17 - HORTON H, VOGEL TU, CARTER DK *et Coll* - Immunization of rhesus macaques with a DNA prime/ modified vaccinia virus Ankara boost regimen induces broad simian immunodeficiency virus (SIV)-specific T-cell responses and reduces initial viral replication but does not prevent disease progression following challenge with pathogenic SIVmac239. *J Virol* 2002; **76** : 7187-202.
- 18 - MCDERMOTT AB, O'CONNOR DH, FUENGER S *et Coll* - Cytotoxic T-lymphocyte escape does not always explain the transient control of simian immunodeficiency virus SIVmac239 viremia in adenovirus-boostered and DNA-primed Mamu-A*01-positive rhesus macaques. *J Virol* 2005; **79** : 15556-66.
- 19 - MATOBA N, MAGERUS A, GEYER BC *et Coll* - A mucosally targeted subunit vaccine candidate eliciting HIV-1 transcytosis-blocking Abs. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; **101** : 13584-9.
- 20 - WU Z, CHEN Z, PHILLIPS DM - Human genital epithelial cells capture cell-free human immunodeficiency virus type 1 and transmit the virus to CD4+ cells : implications for mechanisms of sexual transmission. *J Infect Dis* 2003; **188** : 1473-82.
- 21 - BRENCHLEY JM, PRICE DA, SCHACKER TW *et Coll* - Microbial translocation is a cause of systemic immune activation in chronic HIV infection. *Nat Med* 2006; **12** : 1365-71.
- 22 - BROOKS DG, TRIFILO MJ, EDELMANN KH *et Coll* - Interleukin-10 determines viral clearance or persistence *in vivo*. *Nat Med* 2006; **12** : 1301-9.
- 23 - JI J, SAHU GK, BRACIALE VL, CLOYD MW - HIV-1 induces IL-10 production in human monocytes via a CD4-independent pathway. *Int Immunol* 2005; **17** : 729-36.
- 24 - TRAUTMANN L, JANBAZIAN L, CHOMONT N *et Coll* - Upregulation of PD-1 expression on HIV-specific CD8+ T cells leads to reversible immune dysfunction. *Nat Med* 2006; **12** : 1198-1202.
- 25 - GALLO RC - Tat as one key to HIV-induced immune pathogenesis and Tat toxoid as an important component of a vaccine. *Proc Nat Acad Sci USA* 1999; **96** : 8324-6.
- 26 - ENSOLI B - HIV-1 tat-based vaccines : From basic science to clinical trials. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006; **42 Suppl 1** : S21-3.
- 27 - GIRARD MP, REED ZH, FRIEDE M, KIENY MP - A review of human vaccine research and development : malaria. *Vaccine* 2007; **25** : 1567-80.
- 28 - GIRARD MP, VERRIER B - Vaccins préventifs anti-VIH/sida. *Virologie* 2006; **10** : 193-206.