

CANDIDATS-VACCIN

Etude des virus isolés chez sept volontaires infectés par le VIH-1 malgré un protocole de vaccination expérimentale

Marie-Paule Kiény

Transgène S.A. (Strasbourg)

Genetic and immunologic characterization of viruses infecting MN-rgp120-vaccinated volunteers
Berman P.W., Gray A.M., Wrinn T., Vennari J.C., Eastman D.J., Nakamura G.R., Francis D.P., Gorse G., Schwartz D.H
Journal of Infectious Diseases, 1997, 176, 384-97

Depuis 1987, plusieurs vaccins expérimentaux contre l'infection par le VIH-1 ont été évalués chez l'homme. Le nombre des volontaires immunisés à ce jour ne permet pas d'évaluer statistiquement l'ampleur de la réponse immunitaire, mais il est déjà évident que certaines de ces préparations ne confèrent pas

de protection totale contre l'infection.

La plupart des vaccins prototypes testés sont basés sur la glycoprotéine d'enveloppe d'un virus VIH-1 de sous-type B. Cette famille de virus est majoritaire en Europe et aux Etats-Unis et la protéine *env*, disposée à la surface du virus et accessible à la reconnaissance par les anticorps, constitue une cible évidente pour la mise au point d'un vaccin. En effet, plusieurs épitopes reconnus par des anticorps neutralisants sont localisés sur la gp120 -dont le déterminant neutralisant principal (V3), un site mal caractérisé sur le domaine V2 et le site de fixation au récepteur CD4 (CD4b).

Plusieurs groupes ont décrit des expériences de vaccination avec les gp120 des virus VIH-1-MN ou -SF2 (1-6). Dans la plupart des cas, ces vaccins expérimentaux ont été bien tolérés par les volontaires vaccinés et ont permis l'induction d'anticorps neutralisants contre plusieurs souches de virus. De plus, ils ont démontré un pouvoir protecteur contre une infection expérimentale chez le chimpanzé (6, 7). Néanmoins, la corrélation de ces données avec l'induction d'une immunité protectrice contre le VIH-1 chez l'homme est loin d'être établie. Les auteurs soulignent l'importance des essais vaccinaux sur le terrain et de l'analyse rétrospective des données pour la validation de ces corrélats et la mise au point d'un vaccin efficace.

Dans leur article, Berman et coll. rapportent les propriétés génétiques et antigéniques des virus isolés chez 7 volontaires qui ont été infectés alors qu'ils participaient à un essai clinique destiné à évaluer l'immunogénicité de la gp120. Les 7 volontaires infectés appartenaient à une cohorte de 499 participants adultes immunisés avec la gp120MN dans des essais de phase I (AVEG016) ou II (AVEG201) organisés par le NIH (Etats-Unis). La préparation vaccinale consistait en 300 ou 600 mg de gp120 adjuvantés en alum ou en QS-21. Avant leur contamination, seuls 3 volontaires sur 7 avaient reçu leur 4^e injection de vaccin; deux infections ont eu lieu après la deuxième et deux autres après la troisième injection. L'étude des réponses immunitaires contre la gp120 montre chez ces sujets l'induction d'une réponse primaire de faible ampleur et un effet rappel important après l'administration de la deuxième dose. Les injections suivantes n'ont pas induit de réponse tertiaire et les anticorps anti-gp120 avaient une demi-

vie courte (2-2,5 mois). Quatre des 7 volontaires avaient des titres anti-V3 élevés après la seconde immunisation, mais ces titres baissaient lors des immunisations suivantes. De faibles titres d'anticorps capables de bloquer l'interaction de la gp120 avec le récepteur CD4 ont été détectés chez tous les vaccinés. La capacité des sérums immuns à neutraliser le virus VIH-1-MN sur des cellules MT4 a été évaluée dans un essai colorimétrique. Les résultats de ces analyses démontrent que tous les vaccinés ont développé des anticorps neutralisants avant leur infection par VIH-1, mais indiquent que l'amplitude de cette réponse était probablement faible au moment de la contamination.

Les auteurs ont ensuite caractérisé les virus isolés chez les volontaires infectés. Les données de séquence des provirus indiquent une appartenance de tous ces virus au sous-type B. Néanmoins, alors que 60% des virus isolés dans la population américaine portent la " signature " du virus MN (IGPGRAF au sommet de V3), 4/7 (soit environ 55%) des infections ont été causées par un virus non-MN. Berman et coll. décrivent également un polymorphisme au niveau de V2 (7/7) et V1 et au niveau du site de fixation à CD4 (6/7). Afin d'étudier l'impact de ces variations sur la structure antigénique de la protéine *env*, les auteurs ont produit les gp120 correspondant aux virus isolés chez les 7 volontaires et analysé la reconnaissance de ces molécules par un panel d'anticorps monoclonaux. Ces travaux démontrent que les structures antigéniques de 6/7 des virus diffèrent de façon importante de celle de l'immunogène inclus dans la préparation vaccinale.

L'ensemble de ces études amène les auteurs à conclure que l'échec de la protection des volontaires pourrait être lié à l'intervention de virus trop éloignés de l'immunogène vaccinal (dans 6 cas sur 7), ou à la faiblesse des titres des anticorps neutralisants au moment de l'infection (dans 6/7 des cas). En effet, la possibilité que la vaccination avec la gp120MN ait sélectionné contre une infection par le même type de virus est proche d'être statistiquement significative. De plus, 4 infections ont eu lieu alors que les sujets étaient incomplètement vaccinés et 2 (sinon 3) volontaires ont été infectés plus de 6 mois après leur dernière immunisation. Dans leur conclusion, les auteurs plaident pour la continuation des essais cliniques impliquant des sujets à haut risque et soulignent l'importance de leurs études pour la mise

au point d'un vaccin multivalent.

Les résultats de ce travail suscitent plusieurs réflexions:

- D'abord, les auteurs rappellent que la gp120MN induit des anticorps neutralisants à large spectre. Or, et cela est admis depuis plusieurs années, les sérums des volontaires sont notoirement incapables de neutraliser des isolats non-B de laboratoire, de même que des souches primaires de VIH-1 (avec l'exception de la souche BZ167 (8)). Le spectre de neutralisation devrait donc être considéré comme plutôt restreint.
- Ensuite, la diversité des souches de virus sur le terrain est telle qu'il est difficile d'imaginer l'utilité d'un vaccin qui ne protège QUE contre les isolats qui partagent exactement les séquences V1, V2, V3 ET CD4b de l'immunogène vaccinal.
- Enfin, le paradigme actuel suggère qu'il pourrait s'avérer crucial d'induire une réponse cellulaire T cytotoxique, et qu'une réponse humorale neutralisante sera insuffisante pour conférer une protection efficace contre le sida.

Le rôle des différents composants de la réponse immunitaire dans la vaccination contre l'infection par VIH reste donc à clarifier, et le mérite principal des études vaccinales actuelles pourrait être d'aider à la définition de corrélats clairs de la protection contre l'infection par VIH-1 chez l'homme.

1 - Belshe RB, Graham BS, Keefer MC et al.
JAMA, 1994, 272, 475-480

2 - Graham BS, Keefer MC, McElrath MJ et al.
Ann Intern Med, 1996, 125, 270-279

3 - Berman PW, Matthews TJ, Riddle L et al.
J Virol, 1992, 7, 4464-4469

4 - Haigwood NL, Nara P, Brooks E et al.
J Virol, 1992, 66, 172-182

5 - Berman PW, Gregory TJ, Riddle L et al.
Nature, 1990, 345, 622-625

6 - Berman PW, Murthy KK, Wrin T et al.
J Infect Dis, 1996, 173, 52-59

7 - El-Amad Z, Murphy KK, Higgins K et al.
AIDS, 1995, 9, 1313-1322.

8 - Zolla-Pazner S, Sharp S
AIDS Res Hum Retroviruses, 1995, 11, 1449-1458