

VACCINATION

► **Etudier la tolérance des préparations vaccinales et leur effet sur les cellules tueuses anti-VIH**

des vaccins pour stimuler l'immunité cellulaire

L'ANRS a lancé le 21 octobre 1999 un nouvel appel à volontaires séronégatifs pour compléter son réseau pour les essais de vaccination contre le VIH, les essais de phase I/II de la série VAC. Les personnes ayant rejoint le réseau seront sollicitées pour participer à tel ou tel essai en fonction de ses critères. InfoTraitements présente ici des informations supplémentaires sur les thèmes de recherche vaccinale explorés par ces essais, la nature des vaccins utilisés ainsi qu'une série de questions/réponses extraite du dossier préparé par l'ANRS.

Essais en cours et pré - vus pour l'année 2000

L'essai VAC10: lipopeptides et canarypox

L'essai évalue la tolérance d'une double vaccination par l'ALVAC-HIV (vcp1452) et les lipopeptides LIPO5.

On cherche à obtenir une réponse des lymphocytes cytotoxiques large (dirigée contre de nombreux épitopes) chez certains volontaires. Les personnes se répartissent en trois bras où ils reçoivent par injections intramusculaires les préparations vaccinales suivantes :

- 1/ LIPO5 2/ ALVAC-HIV (vcp1452)
3/ ALVAC-HIV (vcp1452) + LIPO5

L'essai VAC12: tester de nouveaux lipopeptides

Cet essai devant commencer à l'automne ne fera appel qu'aux lipopeptides et utilisera des mélanges construits à partir de plusieurs peptides du VIH. Le mélange contient le lipopeptide T à base de toxine tétranique qui a le grand intérêt d'induire une réponse des CD4.

L'essai VAC11

VAC11 étudiera la possibilité d'induire la production d'anticorps anti-VIH au niveau des muqueuses du vagin et du nez. La préparation vaccinale utilisée est un biovecteur, qui contient une protéine d'enveloppe du VIH. L'essai ne démarrera probablement pas avant la fin de l'année 2000.

Quelle stratégie derrière les lipopeptides et l'ALVAC-HIV (vcp1452) ?

Pourquoi des canarypox recombinants et des lipopeptides ?

Des études antérieures montrent qu'il est possible d'obtenir chez des séronégatifs une réponse avec des préparations vaccinales contenant des antigènes du VIH. Leur sang contient des anticorps neutralisants (IgG) anti-VIH. Malheureusement, il est aujourd'hui assez clair que ces anticorps circulants n'empêchent pas la colonisation de l'organisme par le VIH. Cette stratégie vaccinale semble caduque.

"Les données déjà obtenues chez des volontaires montrent que ces vecteurs suscitent effectivement une réponse cellulaire cytotoxique dirigée contre le VIH"

Toutefois, un essai débutant aux Etats Unis repose sur cette stratégie. La construction vaccinale utilisée, nommée Aidsvax, n'induit qu'une réponse anticorps dont on sait qu'elle ne sera pas très utile alors même que ces anticorps ne reconnaissent qu'environ 5 % des souches de VIH...

Le professeur Jean-Paul Levy, responsable des essais vaccinaux à l'ANRS, s'est publiquement déclaré hostile à cet essai.

Le plus utile pour juguler l'infection reposerait en fait non pas sur l'immunité humorale et ses anticorps IgG mais sur l'immunité cellulaire et ses cellules

tueuses, les lymphocytes CD8 cytotoxiques ou CTL. Ils reconnaissent des fragments particuliers de protéines du VIH, les peptides épitopes, portés par les cellules infectées qu'ils vont tuer. L'hypothèse de travail est donc la suivante : induire une réponse reposant sur les CD8 cytotoxiques dirigés contre un mélange de protéines du VIH amenées par un vecteur ; améliorer cette réponse pour qu'elle puisse empêcher le VIH de s'installer.

Les lipopeptides du VIH et les virus recombinants canarypox de la série ALVAC-HIV permettent justement

amit

Les après-midis Info Traitements : rejoignez-nous chaque premier samedi du mois entre 15h et 17h.

Nous invitons dans nos locaux un intervenant qui propose un débat autour d'un thème lié à l'infection par le VIH. **Les prochaines AMIT auront lieu le 5 février et le 4 mars 2000.**

Nous n'avons pour le moment pas les thèmes de ces deux après-midi, pour plus d'informations, merci d'appeler le 0143676600.



abonnement

Abonnement annuel à InfoTraitements (11 n°)

Abonnement : **200 F.**
Demandeurs d'emploi, rrmistes et étudiants : **110 F.**
Etranger : **240 F.**

Veillez compléter et détacher ce bulletin, et le renvoyer accompagné de votre règlement à l'ordre d'InfoTraitements (service abonnements) 190 bd de Charonne 75020 PARIS

▲ NOM

▲ PRÉNOM

▲ ADRESSE

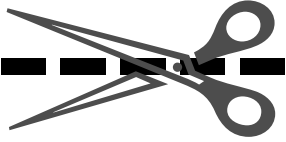
▲ CODE POSTAL

▲ VILLE

▲ TÉLÉPHONE

▲ DATE

▲ SIGNATURE



cotisation

□ **Adhésion annuelle : 150 F.** Elle vous permet de participer à la vie de l'association, aux séminaires qu'elle organise régulièrement, vous donne accès aux services exclusifs comme la consultation par e-mail d'une revue de la presse spécialisée internationale, et vous donne le droit de voter à son assemblée générale annuelle.

4 Veuillez compléter et détacher ce bulletin, et le renvoyer accompagné de votre règlement à l'ordre d'Actions Traitements 190 bd de Charonne 75020 PARIS

▲ NOM

▲ PRÉNOM

▲ ADRESSE

▲ CODE POSTAL

▲ VILLE

▲ TÉLÉPHONE

▲ DATE

▲ SIGNATURE

Vaccins et vaccinothérapie

Cette stratégie d'immunisation maximale a été aussi retenue pour les essais de vaccinothérapie chez des séropositifs stabilisés sous traitement en utilisant le canarypox ALVAC-HIV (vcp1433) et le mélange de lipopeptide LIPO6T. On voit à quel point les stratégies vaccinales chez des séronégatifs et les stratégies de vaccinothérapie chez les séropositifs sont liées. Elles font appel aux mêmes mécanismes immunitaires et souvent à des préparations vaccinales comparables.

tides. C'est pourquoi l'essai en cours VAC10 étudie la réaction au mélange de lipopeptides LIPO5, ou à l'ALVAC-HIV (vcp1452), le plus perfectionné à ce jour des canarypox recombinants, ou au mélange des deux.

Le problème de la variabilité du VIH

Le VIH a une extraordinaire capacité de mutation. C'est très fâcheux dans la mesure où les capacités de lutte de l'immunité reposent sur la spécificité de reconnaissance entre antigènes et anticorps ou entre épitopes et lymphocytes CD4 et CD8. On peut se demander si une bonne immunité cellulaire CD8 tueuse, qui serait générée par les vaccins, ne serait pas débordée par la variabilité du VIH. Les épitopes des protéines du VIH sélectionnés peuvent être différents de ceux des souches sauvages de VIH. Cette différence pourrait se traduire par une non-reconnaissance de ces épitopes par les CD8 qui laisseraient alors la souche de VIH s'installer, provoquant l'échec du vaccin.

Multiplier les antigènes reconnus par les CD8

Les réponses cellulaires sont un peu moins strictes que la réponse anticorps qui reconnaît d'une façon hyper-spécifique son antigène. Les réponses cellulaires sont plus croisées : les lymphocytes CD8 qui reconnaissent les épitopes de VIH du vaccin peuvent s'adapter à des variations et donc reconnaître d'autres virus. Les cher-

cheurs essayent de sélectionner des épitopes qui induisent des réponses CD8 le plus croisées possible. Mais ces réactions croisées ont des limites : si l'épitope du VIH est très muté, alors le CD8 tueur ne le reconnaîtra plus. C'est pourquoi on tente de contourner le problème en introduisant une panoplie de peptides épitopes du VIH dans les préparations vaccinales. L'hypothèse sous-jacente est qu'il serait improbable qu'une souche de VIH soit fortement mutée au niveau de toutes ces protéines. Il devrait donc toujours se trouver des CD8 efficaces pour lutter contre l'intrus...

Pourquoi explorer l'immunité muqueuse?

Les contaminations sexuelles se font par les muqueuses vaginales, rectales, buccales et la muqueuse du gland. La transmission la plus "facile" et la plus courante a lieu au niveau du vagin et du rectum. Les muqueuses sont imprégnées d'anticorps particuliers : les IgA et les IgM en plus des classiques IgG. Le VIH ne fait que transiter dans les muqueuses pour gagner des tissus profonds puis la circulation sanguine. Un contrôle immunitaire efficace à ce niveau doit neutraliser le virus avant

corps IgA et IgM spécifiques du virus ? Si oui, cette immunité muqueuse sera-t-elle assez efficace pour bloquer le passage du VIH ?

Attention : L'essai VAC11 cherche seulement à déterminer si le candidat vaccin est bien toléré et suscite une réponse anticorps au niveau des muqueuses. Il n'est pas question d'efficacité et les volontaires ne devront en aucun cas se considérer comme dispensés des précautions d'usage, à savoir le port du préservatif !

Questions et perspectives

Inocuité et tolérance

Les essais VAC doivent d'abord démontrer l'inocuité et la bonne tolérance des préparations employées. Les canarypox recombinants ne se répliquent pas ou très peu dans nos cellules et ne présentent donc pas de risque infectieux ni de risque de dissémination des fragments de gènes du VIH introduits. 1 200 personnes ont déjà reçu du canarypox recombinant avec des gènes du VIH ou d'autres virus humains. 70 % ont présenté les signes sans gravité couramment observés avec les vaccins usuels. Les canarypox ALVAC-HIV ont été testés sous di-

"Si les essais montrent une bonne tolérance des vaccins, il faudra ensuite voir quel est le pourcentage de volontaires qui répondent aux préparations vaccinales par une immunité cellulaire ou muqueuse.."

qu'il ne gagne le sang pour l'empêcher de coloniser l'organisme. Le virus ne se réplique pas au cours de sa traversée des muqueuses qui ne sont donc exposées qu'à l'extérieur du virus, c'est-à-dire à son enveloppe. On a donc intérêt à essayer d'obtenir une réponse muqueuse par des anticorps dirigés contre l'enveloppe. C'est pourquoi le biovecteur de cet essai contient une protéine d'enveloppe du VIH. La question qui sous-tend l'essai VAC11 est la suivante : peut-on induire avec une tolérance acceptable une immunité anti-VIH au niveau des muqueuses par sécrétions d'anti-

verses formes chez 1 400 séronégatifs avec la même inocuité et bonne tolérance. Les lipopeptides sont plus récents et l'expérience chez l'homme est encore très limitée. Ils ont suscité, comme les canarypox, des réactions typiques des vaccinations et ont été bien tolérés. Toutefois, deux cas d'inflammation oculaire ont été observés plusieurs mois après les injections sans qu'on ait pu démontrer un lien avec la vaccination. Ils ont parfaitement cédé à un traitement. Par définition, les lipopeptides ne sont assortis d'aucun risque infectieux puisqu'ils ne contiennent pas de matériel génétique.

VACCINATION

► Une série de *questions-réponses* présentées par l'ANRS dans son dossier sur les essais vaccinaux

des questions avant de s'engager

Si vous êtes séronégatif et que vous souhaitez contraindre à faire avancer la recherche sur les vaccins anti-sida, lisez attentivement ce qui suit. Si vous vous posez d'autres questions, n'hésitez pas à nous les transmettre ou à contacter le réseau vaccin de l'ANRS par courrier.

Trois questions essentielles

Ces préparations vaccinales risquent-elles de me donner le sida ?

Non. Il s'agit de préparations de synthèse, issues du génie chimique ou génétique, qui miment des parties du VIH afin de pouvoir être reconnues par le système immunitaire de l'hôte. Ces préparations ne contiennent donc pas le virus. Dans ces conditions, elles ne font courir aucun risque d'infection par le VIH et, a fortiori, de développement d'un sida.

Est-ce que ces candidats vaccins me protégeront contre toute infection par le VIH ?

Non. Que ces préparations vaccinales puissent protéger contre le VIH, c'est évidemment ce que l'ANRS souhaiterait. Mais ils'agit encore de recherches préliminaires qui n'assurent pas la protection des personnes vaccinées ; ces essais dits de phase I-II visent, en réalité, à vérifier la tolérance de l'organisme à l'égard de ces préparations et à obtenir une réponse immunitaire (anticorps et/ou cellules " tueuses " CTL). Cela implique que toute personne participant à un essai doit impérativement continuer à se protéger.

En participant à un essai, est-ce que je serai séropositif ou séronégatif ?

Les préparations de synthèse testées visent à susciter une réponse immunitaire. Cela signifie qu'un participant

peut, en produisant des anticorps, devenir positif à un test de dépistage du VIH. On parle alors de situation de *pseudo-séropositivité* ou de *séropositivité sans virus*. Mais, rappelons-le, il s'agit d'un leurre car le virus n'a pas été injecté, sous aucune forme. Cette pseudo-séropositivité peut durer plusieurs plusieurs années. Bien évidemment, il est très facile, par d'autres tests, de démontrer que la personne n'est pas porteuse du VIH.

Sans conséquence sur la santé, cette situation doit être acceptée par la personne qui est candidate pour participer à un essai. Dans de rares situations, cela peut constituer une contrainte (en cas de souscription à un contrat d'assurance-vie, par exemple). C'est pourquoi les responsables des essais délivrent une carte nominative qui atteste de la participation à un essai, ce qui permet de régler tous les (rares) problèmes qui pourraient se poser.

Quelles conséquences sur la santé des volontaires ?

Est-ce que cette vaccination peut mettre la santé de mes proches en danger ?

Nullement. Car on ne peut transmettre un virus que l'on ne porte pas...

Existe-t-il des effets secondaires néfastes pour ma santé ?

Sur les 170 personnes en France et les

brèves 1

Des hard-datas pour les compléments nutritionnels¹.

On reproche souvent aux études concernant les compléments nutritionnels (acides aminés, acides gras, vitamines, oligo-éléments et autres anti-oxydants) de ne pas s'appuyer sur des essais contrôlés (avec un bras de contrôle) de préférence en double aveugle. De tels essais, difficiles à mettre en œuvre, existent pourtant. En voici un exemple concernant la glutamine.

La glutamine est l'acide aminé² le plus répandu dans l'organisme. Outre son rôle fondamental dans la création de la masse maigre, elle est particulièrement importante pour les macrophages et les lymphocytes qui en consomment beaucoup, surtout chez les séropositifs. Elle est également indispensables aux cellules de l'intestin pour leur permettre d'absorber les protéines apportées par l'alimentation. Un déficit en glutamine entraîne donc une dénutrition importante.

Un essai clinique mené à Boston a concerné 26 personnes réparties en deux bras: placebo contre 40g de glutamine par jour (+ anti-oxydants). Après 12 semaines, le groupe *glutamine* a gagné en moyenne 2,2 kg quand le groupe *placebo* en gagnait 0,3. Le gain de masse a concerné la masse cellulaire et très peu la masse grasse ni l'eau extra-cellulaire. Ces résultats largement équivalents à ceux obtenus par d'autres traitements conduisent les auteurs à estimer que cette supplémentation pourrait être la meilleure manière de traiter une perte de poids supérieure à 5%. **J.L. Frayssé**

1. D'après *Nutrition* 1999; 15:860-864

2. **acide aminé** : brique de base pour la construction des protéines.

3. **5% d'amaigrissement** : seuil définissant la cachexie due au sida.

infoline

La ligne d'information sur les traitements fonctionne du lundi au vendredi de 15h00 à 18h00 au 0143 67 00 00.

Au-delà de la tolérance

Si les essais montrent une bonne tolérance des vaccins, il faudra ensuite voir quel est le pourcentage de volontaires qui répondent aux préparations vaccinales par une immunité cellulaire ou muqueuse et quelle est la qualité de cette réponse.

Perspectives

Mémoire immunitaire. Un nouvel essai VAC est envisagé pour évaluer la qualité de la réponse cellulaire anti-VIH obtenue par une vaccination de rappel par des lipopeptides du VIH chez des sujets préalablement immunisés. Il ne suffit pas d'obtenir une réponse cellulaire mémoire, encore faut-il qu'elle soit suffisamment intense et rapide pour être efficace.

Réponse cellulaire et muqueuse.

A plus longue échéance, il serait souhaitable de pouvoir combiner chez une même personne une défense immunitaire efficace au niveau des muqueuses par des anticorps muqueux et une réponse cellulaire cytotoxique CD8. On serait en effet beaucoup plus à l'aise si l'on pouvait prévenir l'établissement de l'infection à deux niveaux : au niveau de la porte d'entrée que sont les muqueuses et au niveau interne si le virus a réussi à franchir les muqueuses.

On voit bien qu'on est pour le moment typiquement dans une phase préliminaire d'essais de phase I/II et qu'il y a encore beaucoup de données à accumuler avant d'envisager des essais d'efficacité de phase III. Certaines personnes sont opposées à la réalisation de ces études. Nous y reviendrons.

Serge Le Coz