

Virus cherche vaccin efficace

L'arrivée d'un vaccin contre le VIH suscite évidemment beaucoup d'espoir. Mais après une vingtaine d'années, la recherche vaccinale doit se réorienter et sans doute considérer que désormais le vaccin ne sera pas la seule arme pour éradiquer le VIH.

À intervalles réguliers, le sida ressurgit à la Une des journaux. Et en ce début d'année 2013 aucun média n'a manqué à l'appel pour parler du vaccin thérapeutique, celui qui permettrait de guérir du VIH. Première salve, début janvier : la presse généraliste annonce qu'une équipe espagnole de l'hôpital Clinic de Barcelone a développé « un vaccin contrôlant pendant un an maximum la répllication du VIH chez des personnes séropositives ayant arrêté de prendre leur traitement ». Un mois plus tard, c'est au tour d'une équipe française, dirigée par le Dr Erwann Loret du laboratoire de biologie structurale à l'hôpital de la Timone (Marseille), de signaler être sur le point de tester un autre vaccin thérapeutique chez 48 volontaires séropositifs. Et la presse généraliste d'annoncer « un nouvel espoir dans la lutte contre le sida ». Malheureusement, le temps de la recherche est plus lent que celui des médias. Comme le reconnaît le Dr Loret, « surtout, il ne faut pas donner de faux espoirs aux malades ». Ces vaccins, certes prometteurs, n'en sont qu'à des stades très préliminaires, ayant tout juste montré leur tolérance chez l'Homme et encore moins leur efficacité à large échelle. Le Pr Jean-François Delfraissy, directeur de l'Agence nationale de recherches sur le sida et les hépatites virales (ANRS), invite lui aussi à la prudence « dans les messages que nous donnons aux patients et au grand public ». Et fait remarquer que ces travaux restent des pistes parmi celles actuellement menées à travers le monde, dont 40 % concernent des vaccins thérapeutiques, contre 60 % pour des vaccins préventifs (ou prophylactiques). Et s'ils sont tous porteurs d'espoir, leur intérêt ne sera pas confirmé avant de nombreuses années.

Peu d'essais efficaces. Une cinquantaine de candidats vaccins – dont la majorité sont de type préventif – sont en cours d'évaluation chez l'Homme. La plupart d'entre eux n'ont pas dépassé la phase I (ou sont en passe de l'être), étape très précoce pour évaluer la tolérance au traitement et observer un effet éventuel. Une douzaine en sont à la phase II, moment où l'on recherche l'effet immunologique et les doses optimales, avant de passer à la phase III qui teste l'efficacité et nécessite le recrutement d'un plus grand nombre de personnes. Ce qui suppose encore de nombreuses années de tests. Par le passé, deux essais de grande envergure ont été lancés.

Le premier, l'essai Step, était très prometteur, car il avait réussi à induire une bonne réponse immunitaire des volontaires sains lors des études de phase II. Le vaccin était un virus recombinant, non pathogène – l'adénovirus-5 (Ad5) –, modifié pour lui faire exprimer les protéines Gag, Pol et Nef du VIH-1 de sous-type B, prédominant dans les pays où l'essai a eu lieu. Testé auprès de 3 000 personnes, il a dû être arrêté en 2008 : le vaccin n'a jamais réussi à protéger les participants, n'affectant même pas la charge virale chez ceux qui se sont malheureusement contaminés. On sait cependant que ce type de candidat vaccin devrait idéalement être utilisé sur ce que les scientifiques appellent la stratégie « prime-boost », un vaccin « deux en un ». « L'adénovirus stimule une première fois le système immunitaire, explique le Pr Jean-Daniel Lelièvre, responsable du service d'immunologie clinique du CHU Henri-Mondor (Créteil), puis on revient avec un autre type de vaccin qui exprime les mêmes protéines du VIH (vaccin ADN par exemple) et amplifie la réponse, notamment celle des cellules T CD8. »

Tout aussi inattendus ont été les résultats de l'essai de phase III RV144, appelé essai « Thai » : 16 400 volontaires thaïlandais ont reçu une combinaison de deux candidats vaccins. L'un, un virus recombinant exprimant les protéines Gag et gp120 du virus de sous-type E ; l'autre, une solution de la gp120 de sous-type B et E. Le candidat vaccin a permis de diminuer le risque de transmission de 31 %. Une efficacité qui reste encore trop faible au regard de beaucoup de scientifiques. Pour le Pr Lelièvre, l'essai Thai a cependant permis de « confirmer l'intérêt du prime-boost, ce que n'avait pu montrer l'essai Step, et de découvrir une réponse anticorps potentiellement très efficace contre le VIH. »

L'enjeu des cellules dendritiques. Après toutes ces années de tâtonnement, les scientifiques constatent qu'il faut revenir à une recherche plus fondamentale et moins empirique. En se concentrant en particulier sur les cellules clés de la réponse immunitaire que sont les cellules dendritiques. Ces cellules que l'on trouve notamment dans les muqueuses génitales et anales sont les premières cellules à rencontrer le virus et qui par la suite orientent le système immunitaire. L'ANRS, au travers de son programme « Vaccin » – installé au sein



du Vaccine Research Institute (VRI) à Henri-Mondor –, s'est donc lancée depuis peu dans la mise au point d'un vaccin thérapeutique impliquant les cellules dendritiques. Un premier essai de phase I, « Dalia I », a été effectué en partenariat avec l'université Baylor aux États-Unis. La stratégie est de récupérer des précurseurs des cellules dendritiques chez des patients et de les présenter *in vitro* à des lipopeptides, des molécules hybrides alignant des protéines du VIH, associées à une queue de lipide. Sans cet appendice, les particules virales ne peuvent pénétrer dans les cellules dendritiques. Ces dernières vont les fragmenter et les présenter comme des agents étrangers au système immunitaire. L'ANRS-VRI envisage aussi de lancer prochainement d'autres essais de vaccination préventive ou thérapeutique (essai Light) impliquant des lipopeptides.

Un vaccin efficace, mais pour qui ? Une autre tâche attend les scientifiques : comprendre quels mécanismes confèrent un effet protecteur dans les essais qui ont fonctionné. Ce que l'on appelle « les corrélats de protection ». À l'Institut de santé publique, d'épidémiologie et de développement de Bordeaux, l'épidémiologiste Rodolphe Thiébaud compile des milliers de

données biologiques dans les essais en cours, sans savoir pour le moment lesquelles sont les plus importantes. « On a cependant déjà établi quelques profils de marqueurs, reconnaît-il. Et on espère en apprendre encore plus de l'essai Thai et des prochains essais. »

À ce niveau de recherche, que peut-on attendre de l'efficacité d'un vaccin contre le VIH et à qui s'adressera-t-il ? Pour l'épidémiologiste, « ces questions méritent d'être étudiées, surtout avec l'arrivée des nouveaux outils de prévention [circconcision, Treatment as Prevention (Tasp), microbicide, PrEP, NDLR] dont le vaccin fera un jour partie ». Privilégier ou non le vaccin ne se fera qu'en fonction de la prévalence du virus dans une population donnée et de l'arsenal thérapeutique mis à sa disposition. « En cas de forte prévalence de l'infection et avec une limitation des outils à disposition, un vaccin apportant même seulement 30 % de protection, comme celui de l'essai Thai, pourrait toujours être utile », considère Rodolphe Thiébaud. Le vaccin sera-t-il pour autant accepté partout et par tous ? La disponibilité d'un vaccin anti-VIH ne garantit pas que les personnes voudront être vaccinées. Pour le moment, peu d'études ont cherché à le montrer. ●