

# Vaccin : la recherche ne désarme pas

***Quoi de neuf depuis l'essai Thaï en 2009? La recherche vaccinale avance, et plusieurs études d'envergure, s'appuyant sur des résultats très prometteurs, sont en cours ou sur le point d'être entreprises.***

**L**ongtemps considéré comme le Graal de la prévention anti-VIH, le vaccin peut sembler avoir été éclipsé ces dernières années par d'autres modes de prévention : traitement prophylactique préexposition (PrEP), effet préventif du traitement chez les personnes infectées par le VIH (TasP) ou circoncision dans les pays africains. Moins médiatisés, les efforts de la recherche vaccinale ne faiblissent pourtant pas : « *La recherche avance plus lentement et il est certain qu'il n'y a pas eu de grandes avancées depuis l'essai Thaï* », reconnaît le Pr Jean-Daniel Lelièvre, responsable du département de recherche clinique à l'Institut de recherche vaccinale (VRI), à l'hôpital Henri-Mondor (Créteil).

**La portée d'un premier succès.** Publié en septembre 2009, l'essai RV144, dit Thaï, constitue un tournant : il s'agit des premiers résultats positifs d'un vaccin prophylactique anti-VIH. Testé sur plus de 16 000 Thaïlandais séronégatifs, cet essai américain a montré une baisse de 31,2 % du taux d'infection par rapport au groupe « placebo ». De quoi redonner du baume au cœur à la commu-

nauté scientifique, après l'échec de l'essai Step en 2008 : celui-ci avait abouti à un risque accru d'infection chez les personnes ayant reçu le vaccin MRKAd5.

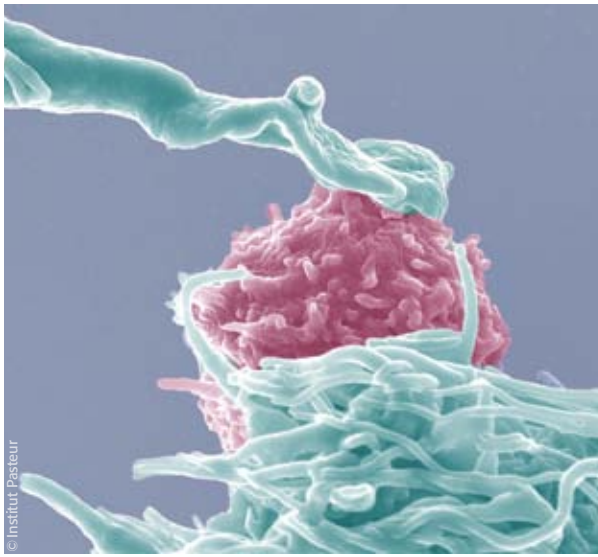
Le vaccin testé dans l'essai Thaï repose sur la stratégie *prime-boost* : quatre injections d'un premier vaccin à ADN (ALVAC-HIV) exprimant les gènes gag, pol et env du VIH, relayées par deux injections d'un autre vaccin, AIDSVAX B/E, portant la protéine virale gp120. « *L'essai a donné naissance à beaucoup d'études immunologiques qui ont montré pourquoi le vaccin était efficace, avec l'existence de plusieurs corrélats de protection* », rappelle Jean-Daniel Lelièvre. Une mine d'informations pour les chercheurs en quête d'un vaccin efficace : l'analyse des résultats leur a permis de mieux comprendre à quoi doit ressembler une réponse immunitaire permettant de prévenir l'infection.

D'autres essais vaccinaux ont vu le jour dans la foulée de Thaï. Mené par l'Institut national américain de l'allergie et des maladies infectieuses (NIAID), l'essai HVTN100 est en cours en Afrique du Sud. Lancé en février 2015 sur 252 personnes séronégatives, il cible le clade C du VIH,

## Une alliance internationale pour un vaccin

L'Institut national de la santé et de la recherche médicale (Inserm) et l'Institut suisse pour la recherche de vaccins (hôpital universitaire de Lausanne) ont annoncé en janvier le lancement d'une Alliance européenne pour un vaccin contre le VIH (EHVA). Financé à hauteur de 22 millions d'euros par la Commission européenne et de 6 millions d'euros par le

gouvernement suisse, ce projet de cinq ans regroupe 39 partenaires industriels et universitaires d'Europe, des États-Unis et d'Afrique. Selon l'Inserm, l'EHVA « *développera un processus solide qui facilite la sélection et le développement de vaccins-candidats prometteurs, de la découverte et de la fabrication jusqu'aux essais cliniques précoces* ».



Interaction entre un lymphocyte et une cellule dendritique.

sous-groupe du virus le plus représenté sur ce continent. Si ses résultats, attendus pour début 2017, sont positifs, il devrait déboucher sur une étude de la même ampleur que l'essai Thaï.

**Les cellules dendritiques, sentinelles immunitaires.** En France, l'une des pistes les plus prometteuses repose sur les cellules dendritiques. « Ces cellules ont un rôle central dans l'immunité, car elles permettent la présentation des antigènes étrangers aux cellules effectrices du système immunitaire (CD4 et CD8). Ce sont des cellules "présentatrices" d'antigènes : elles "patrouillent" en périphérie des organes et absorbent des fragments circulants qu'elles reconnaissent comme étrangers et qu'elles présentent au système immunitaire », explique l'ANRS.

Objet d'un partenariat entre le VRI et l'institut de recherche Baylor de Dallas (Texas, États-Unis), la stratégie repose sur des anticorps dirigés contre les cellules dendritiques, couplés à des antigènes du VIH. Objectif : préprogrammer ces cellules à répondre au VIH. Testée chez le macaque, l'approche pourrait bientôt faire l'objet de premiers essais chez l'homme afin d'évaluer la tolérance et la réponse immunitaire.

L'ANRS poursuit par ailleurs la recherche sur ses candidats-vaccins historiques, les lipopeptides, qui associent des protéines du VIH à des lipides censés augmenter la réponse immunitaire. Ils sont actuellement testés chez des patients sous trithérapie afin de contrôler la réplication virale (étude Light). Ils sont également testés chez 100 volontaires sains dans un but préventif : l'essai VRI01 évalue quatre combinaisons vaccinales en *prime-boost*, aussi bien en termes de sécurité que de réponse immunitaire.

**L'espoir des anticorps neutralisants.** Un autre mode d'action, celui des anticorps neutralisants, fait l'objet de tous les espoirs. Ces anticorps agissent en se fixant sur des sites critiques de l'enveloppe du VIH, bloquant son

action. Objectif : mettre au point un vaccin induisant spécifiquement leur production par l'organisme. Pour cela, une piste privilégiée, explorée par le Centre de recherche vaccinale américain (VRC), consiste à « *redesigner* » des protéines d'enveloppe afin de susciter la production d'anticorps neutralisants à large spectre », explique Roger Le Grand, qui dirige le service d'immunovirologie à l'Institut des maladies émergentes et des thérapies innovantes (Fontenay-aux-Roses).

Directement perfusés à des patients, ces anticorps neutralisants pourraient aussi avoir des applications thérapeutiques. Deux études pilotes américaines ont récemment livré des premiers résultats chez l'homme. Publiée en avril 2015 par l'institut Rockefeller de New York (États-Unis), la première étude a porté sur l'anticorps 3BNC117, qui cible un site de liaison du VIH au récepteur CD4, à la surface des lymphocytes T. Identifié chez un patient contrôleur du virus à long terme, l'anticorps a été produit par clonage, puis administré à 17 patients séropositifs, avec une charge virale abaissée jusqu'à 316 fois.

Fin décembre 2015, une autre équipe américaine, affiliée au VRC, a obtenu des résultats similaires avec l'anticorps VRC01. Identifié chez des patients infectés par le VIH, cet anticorps empêche également la fixation au récepteur CD4. Les résultats les plus marqués ont été observés chez les participants ne prenant pas de trithérapie, avec une charge virale diminuée jusqu'à 63 fois.

Au-delà de la piste thérapeutique, le NIAID s'apprête à lancer cette année une étude préventive à grande échelle, la première portant sur des anticorps neutralisants. Menée jusqu'en 2021 sur 3 900 personnes séronégatives à risque élevé de contamination, elle recrutera des homosexuels et des personnes transgenres des États-Unis, du Pérou et du Brésil, ainsi que des femmes hétérosexuelles de sept pays africains, dont l'Afrique du Sud. Les participants seront répartis en trois groupes : l'un sous placebo, les deux autres sous perfusion de VRC01 à dose faible ou élevée, administrée une fois toutes les huit semaines.

Entre la PrEP, le TasP, la circoncision et les divers usages des anticorps neutralisants, quel rôle assigner au vaccin ? Selon Jean-Daniel Lelièvre, « *il faut voir la prévention dans son ensemble : la recherche est de plus en plus axée sur la prévention globale, de moins en moins sur un vaccin seul. Nous sommes sur l'idée de stratégies combinées. Évidemment, notre but reste de trouver un vaccin qui protège à 90 % ou 95 %. Mais si, entre-temps, nous trouvons un vaccin efficace à 50 %, que l'on a la PrEP et que l'on traite les personnes vivant avec le VIH, on pourra contrôler la pandémie. Nous n'attendrons pas d'être à 90 % d'efficacité pour lancer un produit. Il est possible que l'on n'en soit plus très loin* ». ●