



"Institut Pasteur", Paris

Il est urgent de conjuguer les forces de recherche pour accélérer la conception de candidats vaccins qui pourraient faire l'objet d'essais et d'un éventuel développement ultérieur.

L'ANRS, l'Office for AIDS Research et l'Onusida ont co-organisé les 5 et 6 mai derniers un colloque international, à l'Institut Pasteur de Paris, sur l'état d'avancement de la recherche d'un vaccin contre le sida.

A l'avenir, ce colloque se tiendra alternativement aux Etats-Unis et en Europe.

Le prochain est prévu en 2001 à Bethesda.

Trois cents scientifiques de tous horizons, européens, américains et des pays en développement, tous engagés dans des stratégies de recherche fondamentale ou appliquée, ont participé à cette première rencontre.

ANRS information fait le point sur ce colloque et les recherches engagées par l'ANRS.

Le vaccin préventif contre le sida

La mise au point d'un vaccin contre le sida est complexe. L'infection par le VIH est une infection chronique car elle n'est pas complètement contrôlée par le système immunitaire. Le VIH possède en effet un certain nombre de propriétés très particulières : il inhibe la réponse immunitaire par ses capacités immunosuppressives ; il échappe aux effecteurs immunitaires grâce aux changements de structure de son enveloppe et à la grande variabilité de ses protéines et exploite la réponse immunitaire pour sa propre réplication. Cinq questions d'actualité sur la recherche vaccinale peuvent être mises en exergue.

Peut-on induire chez les personnes vaccinées des anticorps neutralisants efficaces ?

Jusqu'à ce jour, dans tous les essais de phase I/II, les anticorps obtenus ont eu une efficacité très limitée : ils ne sont actifs que contre un petit nombre de variants viraux et ils sont inefficaces sur les isolats sauvages. En fait, ils ne sont pas dirigés contre les cibles moléculaires que l'on souhaite atteindre. On peut, en outre, se demander si l'on pourra induire et surtout maintenir à moyen terme les taux considérables d'anticorps neutralisants qui semblent nécessaires à la protection, si l'on en croit les expériences d'immunothérapie passive. Les possibilités d'améliorer à court terme cette situation paraissent restreintes.

Peut-on obtenir une protection sans anticorps neutralisants par les seules réactions d'immunité cellulaire anti-VIH ?

L'induction d'une réponse cellulaire CD4 et CD8 polyépitopique (pour contourner l'obstacle des variants d'échappement) et à mémoire longue,

chez la majorité des "vaccinés" semble plus facile à obtenir. Toute la question est de savoir si l'on peut protéger par une telle réponse malgré l'absence d'anticorps neutralisants efficaces. Des essais de phase III seraient alors probablement justifiés.

Faut-il induire chez les personnes vaccinées des réponses immunitaires permettant de bloquer la pénétration du virus au niveau des muqueuses ?

Une immunité muqueuse, associée à des réactions cellulaires systémiques, permettrait-elle d'obtenir une protection ? Les antigènes viraux capables d'induire ce type de réponse, les voies et modalités générales d'une telle immunisation, ainsi que les tests d'efficacité de ce type de vaccin sont encore très mal connus. Il est probable en outre que des immunisations répétées à intervalles rapprochés seraient nécessaires pour maintenir ce type d'immunité. Un essai vaccinal ANRS (essai VAC 14), qui débutera en 2001, testera la faisabilité d'une telle approche.

Quel est le degré d'efficacité attendu pour un vaccin anti-VIH ?

Une vaccination classique vise à renforcer la réponse immune naturelle, évitant ainsi l'apparition de la maladie ou l'atténuant. L'agent infectieux est, à plus ou moins long terme, rejeté de l'organisme.

Doutant qu'il soit possible d'éradiquer une infection par le VIH déjà installée, beaucoup de scientifiques ont cherché à obtenir une sorte de "super vaccin", permettant d'empêcher toute infection. Cet objectif paraît très irréaliste. D'autres, à l'inverse, proposent de se contenter d'un "semi-vaccin" qui, sans empêcher l'installation d'une infection chronique, induirait des réponses immunitaires suffisantes pour la maintenir à un faible niveau. Il faudrait

alors, d'une part, que la production virale soit vraiment très faible, mais d'autre part qu'elle ne soit pas nulle. En effet, c'est ce que suggèrent des observations effectuées chez des femmes prostituées africaines dont l'apparente protection ne se maintient pas quand elles ne sont plus exposées au virus. Là encore, l'objectif est peu réaliste. Pour le moment, c'est encore un vrai vaccin, permettant le rejet de l'infection que nous devons rechercher.

Y a-t-il des espoirs raisonnables d'obtenir à court terme des résultats qui permettraient d'envisager des essais d'efficacité de phase III ?

Nous y serions autorisés si nous obtenions régulièrement chez les personnes vaccinées des réponses cellulaires (CD4

et CD8) fortes, polyépitopiques et d'une durée raisonnable.

A fortiori nous le serions si une immunité muqueuse pouvait être associée. Les expériences menées chez le singe nous autoriseraient à le faire, si nous obtenions régulièrement des protections solides chez cet animal (ce qui n'est pas le cas aujourd'hui) avec une préparation vaccinale dont l'application soit transposable à l'homme, même si nous ne pouvions déterminer les corrélats immunologiques de cette protection. Les deux types de recherche sont en cours et leurs résultats devraient être connus d'ici deux à quatre ans. ■

(D'après un texte de Jean-Paul Lévy)

Quel vaccin contre le sida ?

Deux tables rondes se sont tenues lors du colloque organisé par l'ANRS avec l'Office for AIDS Research du NIH et l'Onusida. L'une a porté sur les risques potentiels d'infection liés aux approches vaccinales actuelles, et l'autre sur l'intérêt, au niveau individuel ou à l'échelle d'une population, d'un vaccin qui ne conférerait qu'une protection partielle.

La première table ronde, présidée par Jay A. Levy (San Francisco), a permis de débattre sur des thèmes tels que la facilitation immune et la dominance clonale. Ces deux "mécanismes" sont susceptibles d'augmenter le risque que des personnes vaccinées se contaminent lors d'un contact ultérieur avec le virus.

En immunisant des chevaux par des protéines recombinantes du virus de l'anémie infectieuse équine, on a pu mettre en évidence l'existence d'an-

ticorps facilitants : leur présence était corrélée à une augmentation de la réplication virale et à une accélération de la progression vers la maladie. Ronald Montelaro (Pittsburg) explique ce phénomène par le fait que les lentivirus utilisent les anticorps immatures de la réponse immune précoce pour amplifier leur réplication. La facilitation serait ainsi liée à la présence d'anticorps précoces immatures, et la protection, à la présence d'anticorps tardifs matures. Chez le chat, l'immunisation par des protéines

du virus de l'immunodéficience féline peut conduire à une accélération de l'infection primaire chez les animaux vaccinés. Cependant, ce phénomène n'est pas toujours corrélé à la présence d'anticorps facilitants. En revanche, l'existence d'un taux élevé d'IL2 et d'une plus grande sensibilité des lymphocytes à l'infection *in vitro* souligne l'importance de l'activation cellulaire pour la réplication virale (Pierre Sonigo, Paris).

Chez l'homme, des anticorps facilitants ont été mis en évidence chez certains →