

### 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 →

→ sujets infectés par le VIH qui progressent vers la maladie. Jay A. Levy rapporte qu'un même sérum humain peut présenter une activité facilitante, neutralisante, ou être sans activité, selon les isolats viraux utilisés ce qui rend plus complexe l'interprétation du phénomène de facilitation.

**La dominance clonale** du système immunitaire a été abordée par Heinz Koehler (Lexington) qui a rappelé que celle-ci était fréquemment observée dans l'infection par le virus de la grippe : une réponse immune induite par un premier vaccin empêcherait le développement de la réponse produite par un second vaccin, plus efficace. Pour l'éviter, il conviendrait d'induire des réponses polyépitopiques.

Enfin, Ruth Ruprecht, de Boston, a rappelé pourquoi l'utilisation d'un vaccin constitué de virus atténués (délétés dans leur gène Nef, par exemple) peut être dangereuse : ce virus, par accumulation de mutations spontanées, pourrait recouvrer sa virulence. Une telle approche dans les modèles animaux (notamment chez le singe) peut apporter des données importantes sur les corrélats immunologiques de la protection. Pour parvenir à obtenir des préparations vaccinales efficaces, il faudra de toute évidence encore progresser dans la connaissance des phénomènes de facilitation, et également de dominance clonale.

**La deuxième table ronde**, présidée par Robin Weiss (Londres), a abordé un certain nombre de questions : Que peut-on espérer des préparations vaccinales actuelles ? Est-il concevable de développer un vaccin ne protégeant pas complètement de l'infection par le VIH ? Et dans ce cas, faut-il s'attacher à obtenir une protection partielle à un niveau individuel ou à l'échelle d'une population ?

**Les résultats, obtenus depuis 1984, sur une cohorte** de 615 patients homosexuels masculins séropositifs, aux Pays-Bas, rapportés par Jaap Goudsmit (Amsterdam), révèlent que si le taux d'ARN viral est inférieur à 5 000 copies/ml, lors de la première année de la séroconversion, le risque de développer un sida est quasi nul. Entre 5 000 et 20 000 ARN viral/ml, un sida peut survenir après une ou plusieurs décennies. Cependant, la charge virale ne se maintient à ces taux initiaux que 3 à 4 ans, puis augmente. Un vaccin pourrait donc viser à maintenir la charge virale à un niveau bas, pour diminuer le risque d'évolution vers la maladie, et ceci durant toute la vie.

**Combinaison d'un vaccin non ciblé et des stratégies de prévention.** A l'échelle d'une population, la limitation des contacts entre personnes contaminées et non contaminées, ainsi que le traitement anti-VIH, diminuent le pouvoir reproductif de l'infection (nombre de nouveaux cas secondaires à l'introduction d'un individu infecté dans une population non infectée sensible). La plupart des vaccins réduisent cet indice. Dans le cas d'un vaccin ne protégeant qu'une partie de la population, quel niveau d'efficacité faut-il atteindre pour diminuer la prévalence de l'infection ? Pour les maladies sexuellement transmissibles ou l'infection par le VIH, ce niveau est très variable car il dépend aussi du comportement plus ou moins à risque de la population étudiée. Les meilleurs résultats sont attendus de la combinaison d'un vaccin non ciblé sur une population d'individus avec la mise en œuvre de stratégies de prévention. Par ailleurs, dans le cas d'un vaccin spécifique d'une souche virale, se pose la question de l'émergence éventuelle d'une souche plus pathogène (Geoff Garnett, Oxford).

**La nécessité de développer une stratégie appropriée.** Sylvie Van der Werf (Paris) a montré, sur deux modèles différents, la nécessité de développer une stratégie appropriée prenant en compte les risques et bénéfices relatifs d'une vaccination. Dans le cas de la poliomyélite, le vaccin inactivé de Salk est efficace à l'échelle de l'individu, mais difficile à utiliser dans les pays en développement, du fait de son coût, de la nécessité de répéter les injections et du besoin en personnel qualifié. Le vaccin oral de Sabin (virus vivant atténué) ne présente pas ces inconvénients, mais il conduit à la libération par voie intestinale de grandes quantités du virus vaccinant. De plus, la réversion vers un type neuro-virulent fait courir le risque majeur de paralysie poliomyélique. Dans le cas de la grippe, le virus *Influenza*, du fait de sa grande variabilité, a conduit à envisager une vaccination ciblée sur des groupes à risque, qui a eu pour conséquence une diminution notable des complications de l'infection et de la mortalité. Dans le cas de l'infection par le VIH, une protection de 40 à 50% des individus pourrait avoir un impact significatif sur l'extension de l'infection dans la population.

**L'importance des protéines d'enveloppe.** Le VIH, ou son équivalent chez le singe (SIV), présente dans la nucléocapside une structure particulière dite " pseudo-doigt de zinc ". L'utilisation *in vitro* d'agents qui oxydent ces structures, permet d'inactiver le virus sans altérer la conformation ou les fonctions des protéines d'enveloppe. Dans un essai de vaccination de macaques par des SIV ainsi inactivés, une protection partielle (réduction de la charge virale) a pu être mise en évidence après épreuve virulente. Il est apparu également que l'effet protecteur était corrélé à la quantité de glycoprotéines de surface présentes dans la préparation vaccinale (Larry Arthur, Bethesda). ■