

Les stratégies de vaccination préventives à l'ANRS

Différentes stratégies de vaccination préventive ont été explorées dans le cadre du programme RIVac (Réseau d'investigation vaccinale).

Les recherches du programme RIVac sont actuellement centrées sur des essais chez l'homme et sur des expériences parallèles chez le singe utilisant des vecteurs lipopeptidiques seuls ou en association avec d'autres vecteurs inducteurs de réponses cellulaires. Ces stratégies vaccinales tiennent compte de l'échec généralement constaté dans l'induction d'anticorps neutralisants efficaces. L'effort de recherche se concentre donc sur l'induction de réactions cellulaires CD4 et CD8 fortes, polyépitopiques, avec une mémoire immunitaire raisonnable pour une application pratique. On tente aussi d'associer à ces réponses cellulaires systémiques une réponse humorale muqueuse constituant une première barrière antivirale. L'objectif principal de ce programme est de mettre en place des essais de phase III dans un délai de trois à cinq ans.

Les vecteurs lipopeptidiques

Une première génération d'essais a été mise en place pour tester différents types de lipopeptides qui diffèrent par leur structure et les épitopes inclus. L'essai ANRS VAC 04 (incluant 28 volontaires) évalue l'association de six grands lipopeptides, représentant au minimum 50 épitopes inducteurs de réponses CD8. Cet essai est pratiquement achevé. L'essai VAC 10 (incluant 60 volontaires), en cours, teste six lipopeptides légèrement différents, portant au moins autant d'épitopes identifiés, mais associant également un épitope inducteur de fortes réponses CD4 (fragment de la toxine tétanique) dans le but d'amplifier les

réponses CD8. L'essai évalue en outre l'intérêt de l'association d'un vecteur recombinant canarypox (vcP 1452). L'essai VAC 12 (incluant 15 volontaires), qui démarrera prochainement, testera quatre lipopeptides de structure chimique différente, incluant une douzaine d'épitopes les plus immunogènes du VIH et un épitope de la toxine tétanique.

Des essais complémentaires visent par ailleurs à apprécier la fréquence, la force et la qualité des réponses immunitaires lors de rappels pratiqués un à trois ans après la première vaccination (essai VAC 04 bis et 09 bis). Les résultats des essais, l'un presque achevé (VAC 04) ou en cours (VAC 10), montrent que ces stratégies induisent des réponses au moins équivalentes et probablement supérieures aux meilleures réponses jusqu'ici observées en matière d'immunité cellulaire vaccinale. Ces résultats doivent être confirmés dans un essai de phase II à plus large échelle et comparés à ceux obtenus avec les meilleurs vecteurs viraux recombinants actuellement disponibles.

En amont de ces essais chez l'homme, une série d'expériences a été menée chez le macaque avec des résultats similaires. Actuellement, se poursuivent deux expériences. L'une inclut 22 macaques pour tester différentes modalités d'administration des lipopeptides. L'autre, portant sur de petits nombres d'animaux, doit tester l'efficacité de nouvelles formes de lipopeptides, mises au point pour résoudre notamment les problèmes de production de ces vecteurs à large échelle.

Ces lipopeptides sont également

utilisés, seuls (Lipthera), ou en association avec le canarypox vcP 1433 dans des essais de vaccination thérapeutique chez l'homme (ANRS 093 et 095).

Les associations de vecteurs, susceptibles d'induire des réponses cellulaires optimales

En dehors des lipopeptides, les seuls vecteurs inducteurs de réponses cellulaires disponibles à l'heure actuelle pour des essais chez l'homme sont des recombinants viraux : les canarypox de nouvelle génération, comme l'ALVAC vcP 1452 ou, à plus long terme, de nouveaux recombinants de la vaccine : NYVAC et MVA. L'immunisation simultanée par un mélange de six lipopeptides et par le vcP 1452 est testée en ce moment dans l'essai VAC 10. Un essai de phase II est à l'étude chez l'homme : il aura pour but de tester la probabilité d'amplifier les réponses par des rappels de lipopeptides après une immunisation initiale par des recombinants viraux. Chez le macaque, l'efficacité protectrice d'une restimulation par lipopeptides après vaccination par NYVAC va être testée (expérience SIV12).

Deux projets de vaccination par ADN sont par ailleurs en cours dans le modèle macaque. Ces projets préparent une expérience future SIV 14 qui combinera des lipopeptides et l'ADN administré selon les préparations optimales ainsi définies.

L'induction d'une immunité muqueuse

En l'absence d'anticorps neutralisants, il serait souhaitable d'associer aux →

→ réactions cellulaires systémiques une réponse muqueuse humorale apportant une première ligne de défense contre l'infection. Beaucoup d'inconnues demeurent en matière d'induction d'une immunité muqueuse chez l'homme. Un essai démarrera en début 2001, l'essai ANRS VAC 14, dans le but d'apprécier l'efficacité d'une immunisation nasale, rectale et vaginale par

des protéines d'enveloppes virales seules ou associées à différents vecteurs. En parallèle, les mêmes préparations font l'objet de l'étude "SHIV 11" chez le singe (32 macaques) qui sera soumis à une épreuve par un virus SHIV (recombinant SIV et VIH) porteur d'une protéine d'enveloppe humaine. En outre, une expérience SIV 11 est menée pour tester l'efficacité d'un

vecteur recombinant BCG dans l'induction des réponses immunes et d'une protection contre l'infection rectale par un virus SIV. ■

JEAN-PAUL LÉVY
ICGM, Paris

La recherche vaccinale à l'ANRS : une nouvelle organisation

L'ensemble des recherches sur le vaccin préventif soutenues par l'ANRS entrera d'ici la fin de l'année 2000 dans le cadre de l'action coordonnée 19 présidée par Françoise Barré-Sinoussi.

L'AC 19 regroupera :

> Les recherches du Réseau d'investigation vaccinale (RIVac) coordonnées par Jean-Paul Lévy de l'Institut Cochin de génétique moléculaire (ICGM), qui sont centrées sur l'évaluation, chez l'homme et l'animal, de stratégies vaccinales à base de lipopeptides, associés ou non à d'autres immunogènes (voir texte page 11). Ces recherches visent à justifier d'éventuels essais de vaccination préventive de phase III chez l'homme.

Un soutien méthodologique permettra d'évaluer l'efficacité de ces vaccins et un comité de pilotage, dont la composition vient d'être modifiée,

sera chargé du suivi de ces recherches.

> Des recherches d'amont, issues d'une animation par l'AC19. Des projets pourront être soumis aux appels d'offres bi-annuels de l'ANRS.

A ce jour, trois groupes de réflexion ont été mis en place afin d'assurer l'animation de cette recherche. Ils portent sur les thèmes suivants :

- induction et régulation d'anticorps à activité neutralisante ou facilitante,
- recherche d'immunogènes et/ou de combinaisons d'immunogènes prometteurs,
- présentation antigénique par les cellules dendritiques et immunité muqueuse.

Une étroite collaboration entre les équipes impliquées dans le réseau RIVac, celles des essais de vaccinothérapie, ainsi que celles des trois groupes de réflexion sera recherchée. Une rencontre annuelle organisée par l'ANRS permettrait des échanges entre les équipes impliquées dans les recherches vaccinales ou dans des recherches en virologie, immunologie génétique et/ou vaccinothérapie, orientées vers l'étude du contrôle des infections *in vivo*. ■