



Journal de la démocratie sanitaire (Le), n° 171, décembre 2004

VAC16, la recherche vaccinale de l'ANRS : lipopeptides , des vaccins prometteurs

La mise au point d'un vaccin préventif ou thérapeutique contre le VIH est un long parcours du combattant et est certainement l'un des défis scientifiques les plus durs à relever. Depuis le premier essai vaccinal, plus de 80 phases I et II ont été conduites, en grande majorité entre l'Europe et les Etats-Unis. Un seul essai clinique est parvenu en phase III, sans succès. Une quarantaine d'essais sont à l'étude, parmi eux, un vaccin auquel s'intéresse l'Agence nationale de recherches sur le sida (ANRS) depuis dix ans.

Les approches les plus classiques pour mettre au point un vaccin préventif sont celles du virus vivant atténué ou inactivé. Mais dans le cas du VIH, il n'en est pas question. Face à ce virus hypervariable, le risque qu'une forme dangereuse réapparaisse est trop grand. Les vaccins actuellement mis au point ne contiennent donc qu'une partie du virus. Au milieu des années 1980, les chercheurs s'étaient d'emblée orientés vers la production d'anticorps neutralisants en exposant le système immunitaire à des particules virales recombinantes. Malgré des résultats positifs chez le chimpanzé, l'approche s'est montrée peu encourageante chez l'homme. C'est la stratégie qu'avait adoptée la compagnie américaine Vaxgen qui a développé un vaccin avec la protéine de surface gp120. L'essai avait passé le stade clinique de phase II mais s'est soldé par un échec lors de la phase III après avoir été testé sur 8 000 personnes en Thaïlande et aux Etats-Unis, en 2002.

Depuis le début des années 1990, le peloton de tête des candidats vaccins regroupe essentiellement des vecteurs recombinants. Ce procédé utilise une bactérie ou un virus inoffensif pour l'homme comme mode de transport pour infiltrer une partie du matériel génétique du VIH dans les cellules spécialisées dans la présentation de l'antigène afin qu'elles miment les cellules infectées. L'intérêt est de stimuler l'immunité cellulaire et notamment les lymphocytes T cytotoxiques (CTL), capables d'éliminer les cellules infectées par le VIH. Les vecteurs recombinants ont parfois l'inconvénient de susciter une réponse vis-à-vis d'eux-mêmes. D'autres stratégies sont donc envisagées et notamment celle des lipopeptides vers laquelle se sont tournées depuis dix ans les recherches françaises financées par l'Agence nationale de recherches sur le sida (ANRS).

Une bonne réponse cellulaire

Produits par synthèse chimique, ce qui ne présente aucun danger pour l'homme, les lipopeptides sont des molécules hybrides alignant les peptides Gag, Pol, Nef et RT (*reverse transcriptase*) du VIH, auxquelles on a attaché une queue de lipides. D'où leur nom... Sans cet appendice, les particules virales sont peu immunogènes (1). Cette partie lipidique leur permet de pénétrer plus facilement dans les cellules dendritiques qui vont les fragmenter et les présenter comme des agents étrangers aux CTL. L'entrée dans les cellules dendritiques n'étant pas spécifique, la sensibilisation est donc sans restriction. « *Le principal atout de ce type de vaccin est de pouvoir regrouper sur une même molécule hybride plusieurs épitopes (2) immunogènes dans les régions les plus conservées du VIH*, indique le Dr Jean-Gérard Guillet, coordinateur du programme vaccin de l'ANRS. *Une stratégie qui permet d'obtenir une réponse multiclonale et qui potentialise donc l'immunisation.* »

L'intérêt pour les lipopeptides date de 1992 lorsque des travaux sur la souris affichaient un meilleur potentiel immunogène de la protéine gp160 couplée à une molécule lipidique par rapport à la protéine seule (5). Quatre ans plus tard débute la première étude clinique de phase I suivie d'une deuxième tout aussi concluante : 89 % des patients ont sécrété des anticorps spécifiques et des CTL ont été sollicités chez 54 % d'entre eux (6).

Comparativement, pour un vaccin utilisant un vecteur recombinant, la réponse des CTL n'est que de 15 à 40 %. Bien tolérés, les lipopeptides induisent une forte réponse reproductible sur une durée de deux ans. Il semble même qu'elle ne nécessite pas de rappel, comme l'ont montré d'autres essais.

Evaluer l'injection intradermique

Seules deux études de phases II sont en cours. Prudente, l'ANRS préfère évaluer en amont toutes les stratégies en vue d'un développement industriel. Une formulation plus simple et moins onéreuse du candidat vaccin lipopeptidique est en cours d'évaluation et d'autres modes d'administration sont envisagés. En juillet dernier, l'agence a lancé un nouvel essai de phase I pour confronter l'efficacité de l'injection intradermique par rapport à l'injection intramusculaire. « *VAC16 est le premier essai vaccinal qui permettra de déterminer si la voie intradermique accroît la réponse immunitaire de type cellulaire après vaccination* », indique le Pr Michel Kazatchkine, directeur de l'ANRS. Jusqu'à présent, le vaccin était administré par voie intramusculaire. Réalisé dans six centres en France (5), VAC16 regroupe quatre-vingts volontaires issus du réseau « Volontaires pour un vaccin » randomisés en deux groupes : l'un recevant trois injections intramusculaires, l'autre trois intradermiques à la première, à la quatrième et à la 24^e semaine. En injectant cette fois-ci dans la peau, on espère faire présenter les épitopes viraux à un plus grand nombre de cellules dendritiques – qui sont précisément dans la peau – afin de stimuler les CTL. Autre avantage non moins négligeable : « *Au contraire de la voie intramusculaire, l'injection intradermique ne nécessite que peu de préparations vaccinales* », précise Jean-Gérard Guillet. Une option qui devrait satisfaire les partenaires industriels.

D'autres essais en cours

Mais déjà de nouvelles stratégies s'opèrent. Ainsi, coupler lipopeptides et vecteurs viraux recombinants (MVA, adénovirus) pour optimiser au mieux la réponse immunitaire. Le test avait été concluant en phase I avec le vecteur canarypox (6). Il vient d'être poursuivi en phase II avec la collaboration du National Institute for Allergy and Infectious Diseases américain (NIAID) sur 179 personnes ayant reçu une préparation vaccinale de 5 lipopeptides (Lipo-5) associés à un vecteur canarypox (vCP1452). Il ne faut pas oublier qu'à défaut de préserver de la contamination, il est aussi impératif de miser sur un vaccin thérapeutique qui puisse réveiller le système immunitaire endormi des patients sous multithérapie et leur permettre ainsi d'interrompre leur traitement de façon partielle ou prolongée. Les lipopeptides ont aussi montré leur intérêt dans ce domaine. Devant ces résultats prometteurs, l'ANRS espère parvenir à des tests d'efficacité d'ici 2008.

Olivier Donnars

(1) Produits antigéniques susceptibles de stimuler une réponse forte de la part du système immunitaire, notamment des CTL.

(2) Appelés aussi déterminants antigéniques. Site d'un antigène reconnu par un anticorps ou un lymphocyte T.

(3) « Immunization of mice with lipopeptides bypasses the prerequisite for adjuvant. Immune response of BALB/c mice to human immunodeficiency virus envelope glycoprotein », F. Martinot et al., J. Immunol., 149 (10) : 3416-22.

(4) « Lipopeptides induce cell-mediated anti-HIV immune responses in seronegative volunteers », G. Pialoux et al., AIDS, 2001 ;15(10) :1239-49.

(5) Centre Cochin/Pasteur d'essais vaccinaux de l'hôpital Cochin à Paris, service d'immunologie clinique de l'hôpital européen Georges Pompidou à Paris, service d'hématologie de l'hôpital Sainte-Marguerite à Marseille et les services des maladies infectieuses et tropicales de l'hôpital Tenon à Paris, de l'Hôtel-Dieu à Nantes et de l'hôpital Purpan à Toulouse.

(6) Virus pathogène pour le canari, premier des vecteurs recombinants initiés par l'ANRS avec la collaboration d'Aventis.

L'Anrs lance un appel à volontaires pour participer au premier essai de vaccin préventif de phase II en France, VAC 18. Infos sur www.anrs.fr et au numéro vert : 0 800 156 156 (jusqu'au 15/12/04).

Pour connaître tous les essais vaccinaux en cours dans le monde : www.iavireport.org/trialsdb

A quand un réseau européen de recherche vaccinale ?

« *La Commission européenne et d'autres pays d'Europe doivent élaborer conjointement un agenda afin de soutenir la recherche en matière de VIH/sida : il est extrêmement inquiétant de constater que nos dirigeants en Europe et à la Commission semblent avoir du mal à intégrer la recherche comme un élément clé de la lutte contre le VIH/sida.* » C'est en ces termes que le Pr Michel Kazatchkine, directeur de l'ANRS, a clôturé le congrès international « Aids Vaccine 04 » qui s'est tenu du 30 août au 1^{er} septembre 2004 à Lausanne. Plus de 500 des spécialistes européens présents ont appelé la Commission à plus d'engagements politique et financier dans le développement de vaccins préventifs et thérapeutiques contre le sida. Car dans la course infernale au vaccin, outre un fossé entre le Nord et le Sud, les Etats-Unis ont une longueur d'avance sur l'Europe. 10 % du budget du National Institut of Health (NIH) américain est consacré au sida, soit 2,87 milliards de dollars, dont

456 millions pour la seule recherche vaccinale en 2004. Avec ses 10 millions de dollars engagés via l'ANRS, la France ne fait évidemment pas le poids. Selon les estimations, 10 à 15 milliards de dollars seront nécessaires au cours des dix prochaines années pour garantir un bon développement clinique des vaccins potentiels actuels. En juin dernier, une nouvelle impulsion a été donnée : les pays du G8 ont appuyé la constitution d'un Groupement mondial pour le vaccin contre le VIH, « *en vue d'accélérer les efforts d'élaboration d'un vaccin par le développement des capacités d'essai et de fabrication, la création de centres de développement de vaccins dans le monde entier et la mise en place d'un système mondial intégré d'essais cliniques permettant aux laboratoires d'échanger facilement leurs données* ».