

# Vaccins : vers une nouvelle génération

**Malgré deux échecs successifs sur la trentaine d'essais en cours, les recherches sur le vaccin contre le VIH continuent, avec deux objectifs principaux : développer des formulations vaccinales plus performantes et revenir vers la recherche fondamentale afin de trouver des failles dans les mécanismes de l'infection. Le point sur les études conduites en France.**

En septembre dernier, la mauvaise nouvelle a fait l'effet d'une douche froide au sein de la communauté scientifique : le laboratoire Merck a annoncé l'inefficacité de son candidat-vaccin préventif contre le VIH et donc l'interruption de l'essai STEP de phase IIb mené en collaboration avec les National Institutes of Health (NIH) américains. Pire : le produit a semble-t-il augmenté le risque d'infection chez les personnes vaccinées (29 contaminations contre 13 chez celles qui avaient reçu le placebo sur 3 000 personnes incluses). Cet échec fait suite à la contre-performance en 2003 d'un autre candidat-vaccin en phase III : la sous-unité protéique constituée de la protéine GP120 de l'entreprise de biotechnologie Vaxgen. Seul le vaccin ALVAC de Sanofi-Pasteur fait encore l'objet d'un essai de phase III portant sur 16 402 personnes. Sa structure combine les deux premières générations des candidats-vaccins précédents. Les résultats sont attendus pour 2009.

La recherche sur le vaccin VIH serait-elle en panne ? Ce n'est pas l'avis du Pr Yves Levy, en charge de la politique de recherche vaccinale en France au sein de l'Agence nationale de recherches sur le sida et les hépatites virales

(ANRS). « Dans le monde, l'ensemble des équipes continue à travailler, souligne-t-il. Environ 30 candidats-vaccins sont en cours de développement à différents stades. »

**Hypervariabilité génétique du virus.** Qu'est-ce qu'un vaccin ? Selon l'ANRS, « un vaccin est destiné à protéger les individus d'une maladie causée par un virus ou une bactérie, grâce à la mise en place de mécanismes de défense spécifiques. Pour y parvenir, on expose le système immunitaire des individus à un pseudo-agent infectieux qui ressemble à l'agent infectieux mais n'est pas dangereux pour l'organisme. Néanmoins, le système immunitaire l'identifie comme un agent infectieux et bâtit contre lui une défense qu'il garde en mémoire. Lors d'une éventuelle infection, le système immunitaire du sujet vacciné réagira suffisamment vite pour neutraliser l'agent étranger avant qu'il n'ait le temps de provoquer la maladie. » Il existe divers procédés de fabrication vaccinale visant à stimuler le système immunitaire.

Au milieu des années 1980, sur le modèle du vaccin contre l'hépatite B, la première stratégie vaccinale contre le VIH consistait à provoquer la production d'anticorps neutralisants capables de reconnaître des protéines localisées à la surface du virus. Le candidat-vaccin GP120 de Vaxgen était basé sur ce principe : la GP120 étant une protéine présente sur l'enveloppe du VIH. Mais les chercheurs ont buté sur l'extraordinaire capacité du VIH à muter. En effet, les essais conduits en laboratoire et sur des modèles animaux étaient tout à fait concluants, cependant les souches de VIH utilisées au laboratoire sont toujours les mêmes, ce qui les rend faciles à neutraliser, contrairement aux souches dites « sauvages » qui sont celles circulant dans la population, responsables des infections chez l'homme. « Et aujourd'hui, on ne sait toujours pas fabriquer d'anticorps capables de neutraliser les souches sauvages du virus », souligne le Pr Marc Girard, qui dirigeait à l'époque l'unité de virologie moléculaire de l'Institut Pasteur (Paris), une des équipes engagées dans les travaux sur le candidat-vaccin GP120.

## POUR EN SAVOIR PLUS

### ANRS

[www.anrs.fr](http://www.anrs.fr)

### EuroVacc

[www.eurovacc.org/](http://www.eurovacc.org/)

### Observatoire national ANRS des HIV controllers

<http://gazette.kb.inserm.fr/hic/garde.html>

## CONTACT

### Dr Olivier Lambotte

[olivier.lambotte@bct.ap-hop-paris.fr](mailto:olivier.lambotte@bct.ap-hop-paris.fr)

**Des corrélats de protection à déterminer.** Devant cet obstacle, les chercheurs tentent aujourd'hui de stimuler l'autre réponse immunitaire spécifique : la réponse cellulaire. Mais, dans la pratique, les scientifiques sont une fois de plus mis en difficulté. « *Nous ne connaissons pas les "corrélats de protection", c'est-à-dire que nous ne savons pas quelles réponses immunitaires doit induire un vaccin pour protéger contre l'infection par le VIH* », explique Frédéric Tangy, directeur du laboratoire de génomique virale et vaccination de l'Institut Pasteur. Pour ce faire, tout candidat-vaccin est testé sur sa capacité à induire des réponses immunitaires puissantes sur un modèle singe qui reproduit chez ce primate une infection proche du VIH<sup>1</sup>. Mais il existe plusieurs modèles de singes. Et les spécialistes ne s'entendent pas sur celui qui serait le plus prédictif d'un succès chez l'homme.

**Vaccins à virus recombinants.** Dans le cas d'autres maladies infectieuses comme les oreillons ou la rougeole, le vaccin est conçu à partir du virus que l'on cherche à combattre, administré sous une forme atténuée, de façon à le rendre inoffensif. Ces virus vivants atténués dits « réplikatifs » présentent comme avantage de stimuler efficacement le système immunitaire puisqu'ils sont capables de se multiplier dans l'organisme comme des virus actifs et de provoquer des réponses immunitaires sur le long terme. Mais face à un virus comme le VIH, le risque est grand de voir la version virale atténuée muter et redevenir offensive. Pour contourner cette difficulté, d'autres formulations vaccinales ont été développées par génie génétique. Ces candidats-vaccins associent généralement différents gènes du VIH (ou les protéines correspondantes) présentés au système immunitaire *via* ce que l'on appelle un vecteur. On choisit des gènes dits « conservés » qui entrent dans la composition de tous les types de VIH. On a le plus souvent recours aux gènes gag, pol et nef. Quant au vecteur, il s'agit d'une particule (un virus autre que le VIH, un ADN circulaire par exemple) capable de véhiculer ces gènes du VIH jusqu'aux cellules immunitaires que l'on souhaite stimuler par la vaccination. Selon la stratégie, le vecteur utilisé diffère. Quand on a choisi comme vecteur un virus dans lequel on a inséré les gènes du VIH, on parle alors de vaccin à virus recombinant. Parmi les vecteurs les plus prisés, on distingue les virus inoffensifs pour l'homme, incapables de se répliquer dans l'organisme humain. Le candidat-vaccin de Merck était conçu selon ce procédé. Sur le même principe, on a aussi recours à un virus dérivé de celui de la variole du canari (« canary pox » en anglais). « *Les canary pox fonction-*



© Stockxpertcom

*naient bien chez le singe, mais n'ont rien donné chez l'homme. Quant à l'adenovirus de Merck, il s'est révélé très immunogène chez l'homme mais non efficace pour protéger contre le VIH* », explique Frédéric Tangy. Autre inconvénient majeur de l'adénovirus de Merck : son vecteur est un virus très répandu chez l'homme (responsable de plusieurs affections bénignes) contre lequel beaucoup de personnes ont développé une défense immunitaire. Pour bon nombre de spécialistes, le surrisque d'infection observé dans l'essai STEP viendrait de cette immunité préexistante.

**La stratégie « prime-boost ».** L'ANRS travaille sur d'autres virus recombinants non réplikatifs comme le MVA (virus Ankara modifié, dérivé d'un ancien vaccin contre la variole), développé avec la société Transgène, ou le NYVAC (dérivé de la variole), développé par le consortium européen EuroVacc. L'ANRS a choisi de développer une stratégie « prime-boost », un protocole aujourd'hui courant qui associe plusieurs vaccins. Un premier vaccin (le « prime ») est injecté afin de stimuler une réponse immunitaire puissante. Mais cette réponse ne se main-

<sup>1</sup> *Transversal* n° 31, juillet-août 2006.



tient pas dans le temps. C'est pourquoi on inocule un second vaccin (le « boost »), afin de prolonger la réponse et de l'amplifier durablement. Dans ses essais, l'ANRS réunit ainsi des virus recombinants non répliatifs à des catégories de candidats-vaccins qui utilisent d'autres vecteurs : un ADN circulaire d'origine bactérienne (plasmide) dans le cas du vaccin ADN d'EuroVacc et le lipopeptide, un candidat-vaccin français dont les brevets sont détenus par l'Institut national de la santé et de la recherche médicale (Inserm). Pour ce dernier, les protéines conservées du virus sont cette fois assemblées à des fragments lipidiques capables de se fixer efficacement aux cellules qui présentent des antigènes afin de provoquer une réponse immunitaire. « L'essai ANRS Vac 18 de phase II qui testait un vaccin lipopeptide chez 120 volontaires en France vient de se terminer. Ses résultats devraient être disponibles fin 2008, indique le Dr Jean-Daniel Lelièvre, responsable du centre vaccinal Mondor-Ile-de-France, l'un des six centres français où sont menés les essais en recherche vaccinale. Les lipopeptides seraient intéressants comme « boost » pour induire une réponse immunitaire forte. L'ANRS et EuroVacc mènent également un

## GLOSSAIRE

### Anticorps neutralisants

Ils reconnaissent une région conservée (stable) du virus et neutralisent ce dernier pour l'empêcher de pénétrer dans les cellules qu'il veut infecter. Ils sont fabriqués par les lymphocytes B au moment d'une infection ou suite à une vaccination.

### Immunité acquise (adaptative ou spécifique)

Elle regroupe les réponses immunitaires spécifiques à un agent infectieux donné et induites par les lymphocytes B et T. C'est la deuxième ligne de défense de l'organisme contre les infections, en complément de l'immunité innée (non spécifique) qui intervient en première ligne.

### Immunogénicité ou caractère immunogène

Capacité à stimuler le système immunitaire. Avec la production d'anticorps et/ou une réponse cellulaire, cette réaction pourra avoir ou non un rôle protecteur contre le virus. Pour cela, il faut évaluer la corrélation entre la capacité à stimuler le système immunitaire et la capacité de protection d'un candidat-vaccin. On parle alors de corrélats de protection.

### Phases d'essais vaccinaux

Les essais de phase I permettent d'évaluer la tolérance de l'organisme et la capacité à induire des réponses immunitaires d'un candidat-vaccin. Ils sont menés sur un petit groupe de volontaires séronégatifs présentant très peu de risque d'être infectés par le VIH. Si les résultats sont concluants, on passe aux essais de phase II, qui répondent aux mêmes objectifs mais sur un plus grand nombre de participants. En cas de succès, viennent les essais de phases IIb et III, qui testent l'efficacité d'un candidat-vaccin à protéger de l'infection par le VIH sur des milliers de personnes séronégatives appartenant à des groupes exposés au risque de contamination.

### Réponse cellulaire

Également appelée réponse CTL (pour l'anglais « cytotoxic T lymphocyte »), elle s'appuie notamment sur la capacité de certains lymphocytes CD8 cytotoxiques (dits « tueurs ») à tuer les cellules infectées par le virus.

*essai de phase II (EVO3/ANRS VAC 20) portant sur 140 volontaires dont 70 en France. Cet essai vise à évaluer l'immunogénicité du NYVAC et du vaccin ADN.* » L'ANRS prépare également un nouvel essai cette année afin d'évaluer une stratégie associant le vaccin recombinant non répliatif MVA et le vaccin lipopeptide.

**Exploiter des vaccins déjà connus.** Frédéric Tangy explore une toute autre piste. « Notre candidat-vaccin a comme vecteur le virus vivant atténué de la rougeole, utilisé dans le vaccin contre cette maladie. Ce vaccin bien connu et peu coûteux présente un autre avantage : il induit la production d'anticorps aussi bien qu'une réponse cellulaire. » Mais comment éviter l'éventuel surrisque d'infection par le VIH du fait de l'immunité préexistante contre la rougeole

chez les personnes vaccinées contre la rougeole dans l'enfance ou qui auraient déjà contracté la maladie ? « *Ce vaccin devra être inoculé chez l'enfant, en même temps que celui contre la rougeole*, précise Frédéric Tangy. *Il reste un problème : l'immunité sera-t-elle maintenue à un niveau suffisant pour induire une réponse protectrice jusqu'à l'âge adulte ?* » Le chercheur prépare pour fin 2008 un essai de phase I en collaboration avec le laboratoire GlaxoSmithKline. Cet essai portera sur une cohorte d'adultes qui n'ont jamais eu la rougeole et n'ont jamais été vaccinés contre cette maladie.

**Cibler l'immunité des muqueuses.** Jusque-là les candidats-vaccins étaient testés sur leur capacité à induire des cellules immunitaires protectrices dans le sang. Mais ne faudrait-il pas induire une barrière immunitaire au niveau des muqueuses vaginale et rectale ou du pénis, par où s'opère l'infection par le VIH dans la grande majorité des cas ? « *C'est pourquoi nous avons besoin de vaccins qui amènent des réponses capables de se localiser dans les muqueuses* », répond Frédéric Tangy. Deux options sont possibles. La première consisterait à administrer à distance un vaccin capable de stimuler l'immunité des muqueuses, une stratégie qui a fait ses preuves dans le vaccin contre la rougeole afin de protéger le poumon ou le vaccin contre le papillomavirus pour protéger le col de l'utérus. La seconde privilégierait une injection directement au niveau des muqueuses, avec des difficultés évidentes de mise en œuvre. Dans la pratique, les recherches dans ce domaine sont encore préliminaires.

**Cellules dendritiques.** En parallèle des études sur les candidats-vaccins existants, bon nombre de vaccinologues préconisent un retour à des recherches en sciences fondamentales. Désigné « *Back to basics* », ce retour a pour but de mieux décrypter les mécanismes intimes de la réponse immunitaire à l'infection par le VIH. Parmi les axes privilégiés, un intérêt croissant est porté à l'analyse des cellules dendritiques. En effet, ces cellules du système immunitaire jouent un rôle fondamental puisqu'elles sont entre autres à l'origine de la majeure partie des réponses induites par l'immunité adaptative. Mais pour induire ces réponses, les cellules dendritiques doivent subir différents programmes qui correspondent à des étapes de maturation bien spécifiques et qui font l'objet de travaux de recherche. Toujours en laboratoire, on étudie également comment les candidats-vaccins se comportent au contact de ces cellules dendritiques chargées de présenter le vaccin aux cellules de l'immunité.

« **Bon nombre de vaccinologues préconisent un retour à des recherches en sciences fondamentales.** »

**HIV controllers.** Ce « *Back to basics* » passe également par l'étude de populations particulières. C'est le cas des « *HIV controllers* », personnes contaminées par le VIH depuis plus de dix ans (voire plus de dix-huit ans pour la moitié d'entre elles) et dont la charge virale est indétectable sans qu'elles n'aient jamais eu recours aux traitements. Des travaux ont démontré que les lymphocytes CD8 des HIV controllers ont la particularité de pouvoir tuer, sans activation *in vitro* préalable, les lymphocytes CD4 infectés par le VIH. « *Cette caractéristique devrait prochainement conduire à des tests plus performants afin d'évaluer l'efficacité des réponses CD8 induites par tout candidat-vaccin* », explique le Dr Olivier Lambotte, investigateur principal de l'Observatoire national ANRS des HIV controllers. Une autre piste serait de développer un vaccin en s'inspirant directement des mécanismes de contrôle du virus développés naturellement chez les HIV controllers. Quels fragments du VIH sont reconnus par les CD8 de ces personnes ? Ces fragments varient-ils d'un individu à l'autre ? « *Ce sont évidemment des questions importantes qui font l'objet de recherches, mais les travaux sont encore très préliminaires* », prévient Olivier Lambotte, qui lance un appel aux patients HIV controllers.

**Exposés non infectés.** Parce que son système immunitaire sait la protéger efficacement de l'infection par le VIH, une autre population suscite également l'intérêt des chercheurs en sciences fondamentales. Ce sont les personnes fréquemment exposées au VIH pendant plusieurs années et jamais contaminées : les exposés non infectés (ENI). Des études ont ainsi été menées chez des usagers de drogues au Vietnam ou des personnes prostituées en Afrique. Au sein de l'unité de biologie des rétrovirus de l'Institut Pasteur dirigée par Françoise Barré-Sinoussi, les équipes de Gianfranco Pancino et de Daniel Scott-Algara travaillent sur cette thématique. Leurs travaux et ceux d'autres laboratoires de recherche ont montré que les cellules de l'immunité innée NK (ou Natural Killer) jouent un rôle important dans la défense immunitaire de ces personnes. C'est la première fois que ces cellules sont associées à la protection contre le VIH.

Il apparaît donc que pour certaines populations le système immunitaire recourt à des mécanismes spécifiques afin de contrôler l'infection par le VIH ou même protéger de la contamination. La clé du succès viendra peut-être de cette voie : réussir à développer des candidats-vaccins qui sauront mimer, pour le plus grand nombre, ce que le système immunitaire sait naturellement faire pour une minorité.