

portion a progressé de 19 à 73 pour cent. Certains ont critiqué le caractère trop explicite de ces campagnes en faveur du préservatif et les ont accusées d'inciter aux relations sexuelles : l'étude suisse a montré que la fréquence restait inchangée et que seule la sécurité des pratiques avait augmenté.

Pour encourager l'utilisation des préservatifs, on cherche aussi à en faciliter l'accès, soit en les distribuant, soit en facilitant leur achat. Selon une étude américaine publiée en 1997, lorsque les préservatifs sont disponibles dans les lycées, leur utilisation augmente sans que le nombre de partenaires sexuels n'augmente ou que l'âge des premiers rapports ne diminue.

D'autres pratiques réduisent aussi les comportements à risques, notamment le dialogue entre les médecins et leurs patients, mais de précieuses occasions sont perdues : selon une étude récente, seuls 39 pour cent des adolescents parlent avec leur médecin des moyens d'éviter la contamination par le VIH, et seulement 15 pour cent parlent de leur vie sexuelle. Pourtant, près de 75 pour cent des adolescents se déclarent prêts à croire les informations que leur médecin leur donnerait dans ce domaine, et 90 pour cent trouveraient utile de parler de sexualité avec un médecin. Plus de 90 pour cent des médecins demandent aux jeunes s'ils fument ; de franches discussions sur la sexualité seraient tout aussi nécessaires.

La lutte contre l'injection de drogues par voie intraveineuse devrait également être privilégiée. Les stratégies de substitution, tel le traitement par la méthadone pour les héroïnomanes, réduisent la transmission du VIH qui résulte de l'échange des seringues. On peut aussi fournir des seringues stériles à ceux qui continuent à s'injecter des drogues. Des programmes d'échange de seringues (qui soulèvent bien des controverses) se sont révélés efficaces contre la transmissions des infections virales : plusieurs études ont montré que l'échange des seringues usagées contre des seringues neuves diminue la transmission du VIH sans augmenter l'usage des drogues.

En France, plusieurs programmes, qui ont commencé en 1993, visent à faciliter l'accès des toxicomanes à des



DES MANIFESTANTS tentent de sensibiliser la population par des pancartes : «Des aiguilles propres bloquent le SIDA.» Diverses études ont montré que l'échange des seringues usagées contre des seringues stériles limite la transmission du VIH sans augmenter la consommation de drogue.

seringues neuves. Selon la Direction générale de la santé, les toxicomanes ont accès, chaque année, à 17 millions de seringues : une dizaine de millions sont vendues en pharmacie, quatre millions sont vendues dans des boîtes nommées Stéribox et trois millions sont distribuées par diverses associations, dans le cadre de programmes d'échange (éventuellement contre des seringues usagées). En facilitant l'accès à des seringues neuves, les autorités sanitaires s'attaquent au VIH, mais aussi au virus de l'hépatite B. Toutefois si, il y a dix ans, 40 pour cent des toxicomanes utilisant des seringues étaient séropositifs et si cette proportion ne dépasse pas 20 pour cent aujourd'hui, la proportion des toxicomanes infectés par le virus de l'hépatite B n'a pas diminué, et reste égale à 75 pour cent.

Enfin, les campagnes d'information spécifiquement destinées aux toxicomanes sont aussi efficaces : un programme financé par l'Institut américain contre la toxicomanie a suivi 641 personnes qui se droguaient par injection ; on les encourageait à suivre une cure de désintoxication et à utiliser, en attendant, des seringues stériles. Au bout de quatre ans, 90 de ces personnes avaient été infectées par le VIH, soit la moitié du chiffre prévu si aucune campagne n'avait été menée.

Les limites des mesures préventives

Une unique séance d'information est moins efficace qu'une série de cours : les jeunes, en particulier, ne modifient leur comportement que s'ils apprennent exactement comment utiliser le

préservatif et comment en exiger l'usage. Un unique message ne suffit pas pour sensibiliser toutes les communautés confrontées à l'épidémie de SIDA. Les informations doivent être adaptées aux origines ethniques, aux préférences culturelles et sexuelles de chaque population.

On dispose aujourd'hui de traitements efficaces, mais ils doivent être commencés le plus tôt possible après la contamination ; des traitements précoces peuvent même réduire le risque de transmission du virus des femmes enceintes à leur bébé. Toutefois, le dépistage obligatoire n'est guère

envisageable : d'après un sondage fait à Los Angeles en 1995, 86 pour cent des personnes interrogées n'auraient pas subi de test de dépistage si celui-ci n'avait pas été anonyme.

De nouvelles méthodes visant à protéger les personnes à risques, notamment les femmes ayant des partenaires séropositifs, sont nécessaires : depuis l'apparition du préservatif féminin, la proportion des femmes ayant une maladie sexuellement transmissible a diminué (par rapport à ce qu'elle était lorsque seul le préservatif masculin était disponible).

La prévention est peut-être moins exaltante que la mise au point de traitements efficaces ou d'un vaccin, mais, aujourd'hui, les actions préventives encourageant des changements de comportements restent la meilleure des armes contre une épidémie qui touche 16 000 personnes de plus, chaque jour, dans le monde. La recherche d'un vaccin contre le VIH doit être poursuivie, mais, même lorsqu'il existera, son efficacité ne sera sans doute pas absolue, et tous ceux qui en ont besoin n'y auront peut-être pas accès. Changer les comportements restera un moyen essentiel pour limiter l'épidémie mondiale ; c'est une question de vie ou de mort.

Thomas COATES dirige le Centre d'études sur la prévention contre le SIDA de l'Université de San Francisco et l'Institut de recherches sur le SIDA, à San Francisco également. Chris COLLINS, ancien collègue de T. Coates, est conseiller politique pour les actions de prévention contre le SIDA, à Washington.

Les vaccins contre le SIDA : espoirs et défis

DAVID BALTIMORE • CAROLE HEILMAN

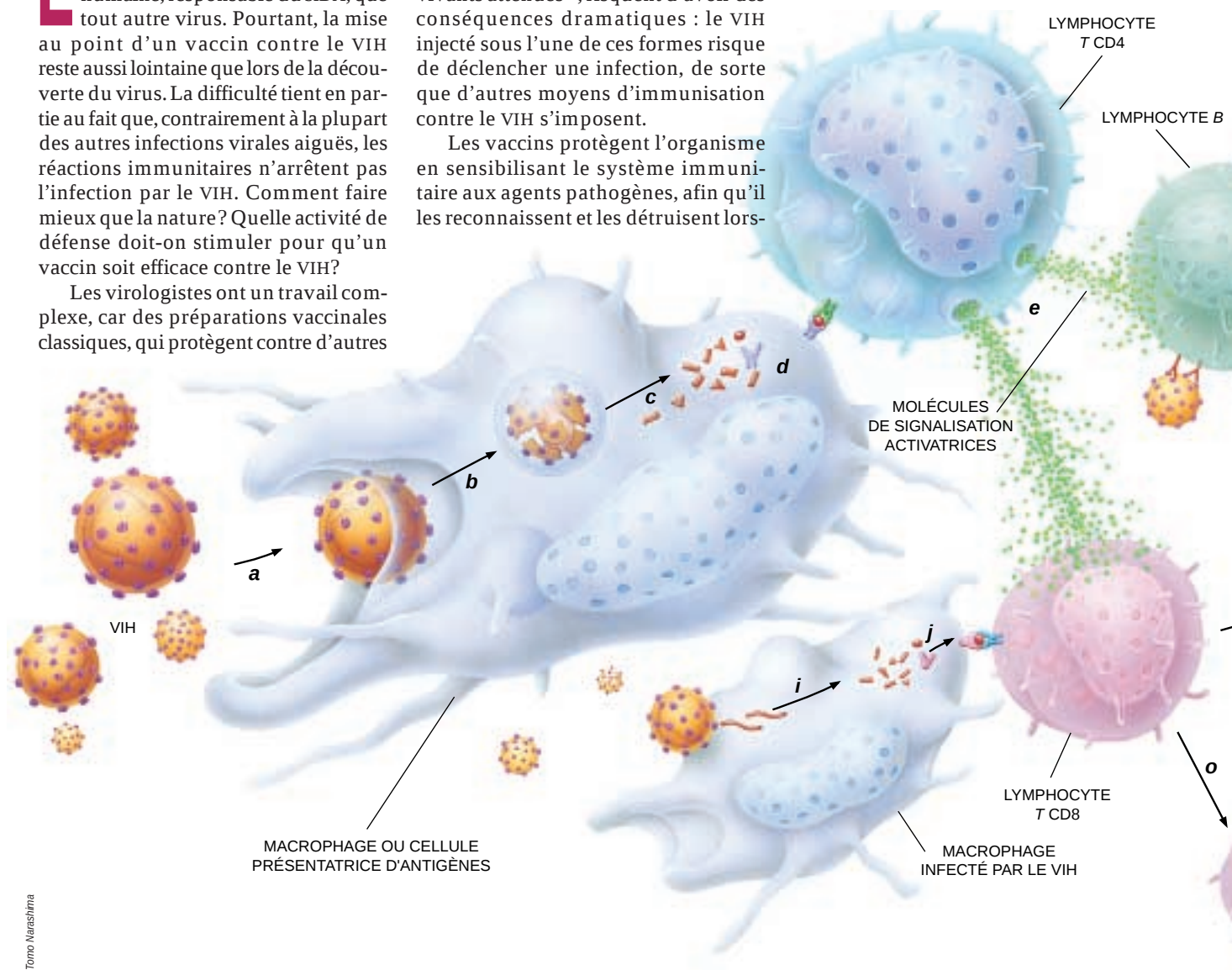
Contrairement à de nombreux vaccins antiviraux, ceux qui protégeront contre le VIH ne devront pas seulement faire produire des anticorps par l'organisme ; ils devront activer d'autres éléments du système immunitaire.

Les biologistes connaissent mieux le VIH, le virus de l'immunodéficience humaine, responsable du SIDA, que tout autre virus. Pourtant, la mise au point d'un vaccin contre le VIH reste aussi lointaine que lors de la découverte du virus. La difficulté tient en partie au fait que, contrairement à la plupart des autres infections virales aiguës, les réactions immunitaires n'arrêtent pas l'infection par le VIH. Comment faire mieux que la nature ? Quelle activité de défense doit-on stimuler pour qu'un vaccin soit efficace contre le VIH ?

Les virologistes ont un travail complexe, car des préparations vaccinales classiques, qui protègent contre d'autres

maladies infectieuses – par exemple, des virus entiers inactivés ou des virus vivants atténués –, risquent d'avoir des conséquences dramatiques : le VIH injecté sous l'une de ces formes risque de déclencher une infection, de sorte que d'autres moyens d'immunisation contre le VIH s'imposent.

Les vaccins protègent l'organisme en sensibilisant le système immunitaire aux agents pathogènes, afin qu'il les reconnaisse et les détruise lors-



qu'il les rencontrera ultérieurement. Dans le cas du VIH, un vaccin ne sera efficace que s'il élimine les virus entrant dans l'organisme et s'il détruit rapidement toute cellule infectée.

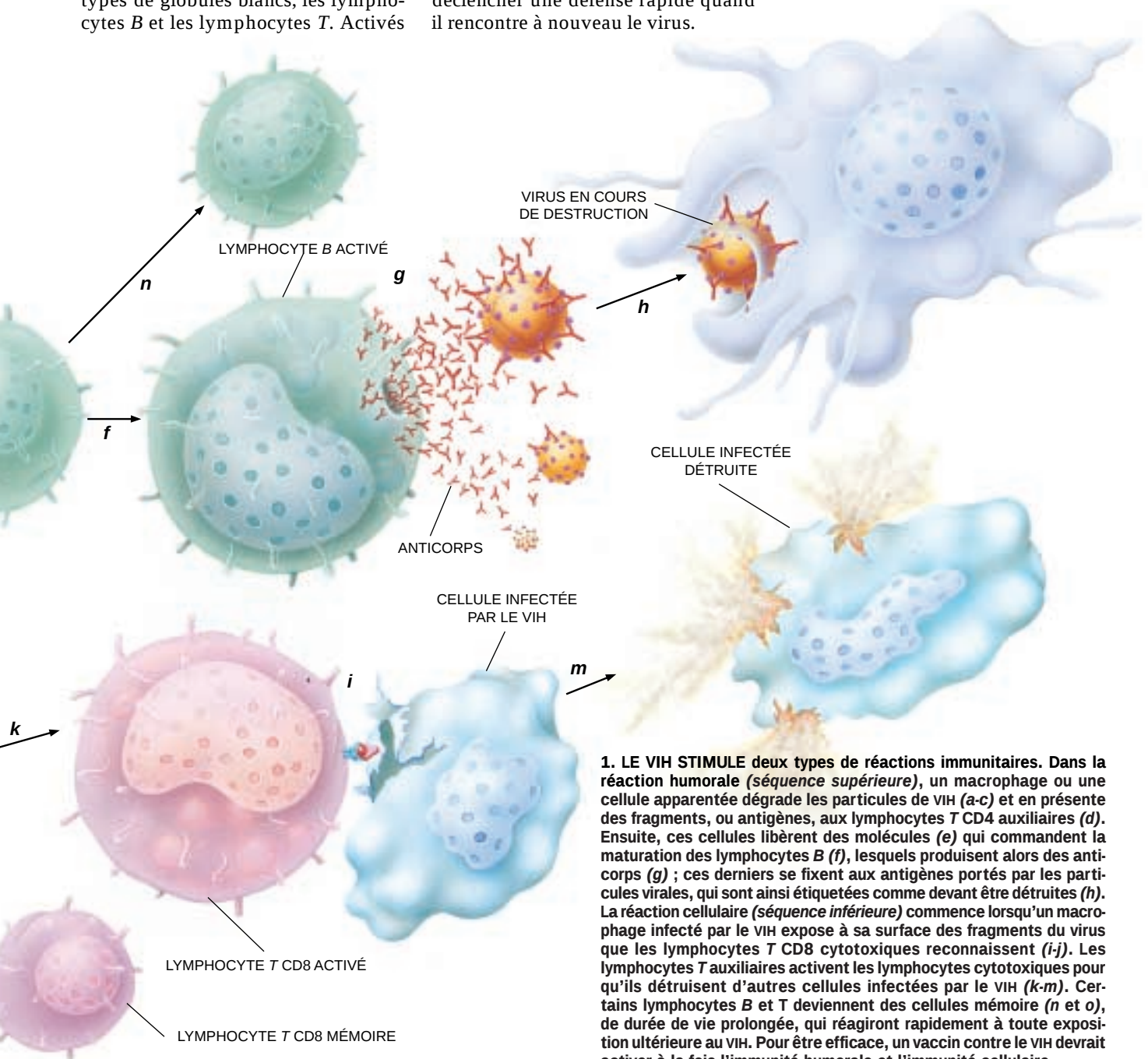
La plupart des vaccins activent ce que l'on nomme l'immunité humorale, c'est-à-dire la production d'anticorps protecteurs ; ces molécules se fixent sur un site spécifique de l'agent infectieux, l'antigène, ce qui active des cellules immunitaires qui détruisent les virus circulants.

Les antigènes présents sur un virus qui envahit l'organisme ou ceux qui ont été placés dans un vaccin activent deux types de globules blancs, les lymphocytes *B* et les lymphocytes *T*. Activés

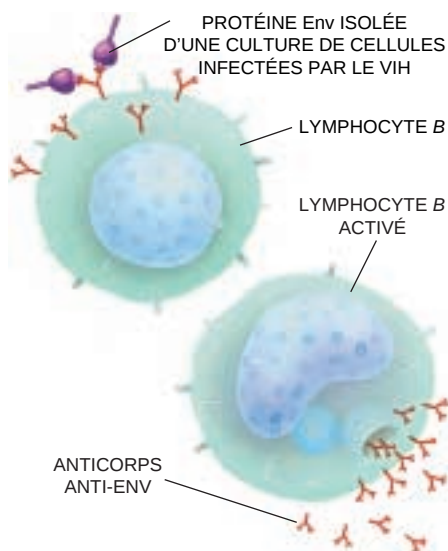
par un contact avec leur antigène spécifique, les lymphocytes *B* produisent des anticorps. En outre, les lymphocytes *T* *CD4* auxiliaires stimulent les lymphocytes *B* pour qu'ils synthétisent davantage d'anticorps ou qu'ils deviennent des lymphocytes *B* mémoire. Ces derniers ne produisent pas d'anticorps immédiatement, mais gardent le souvenir de leur rencontre avec l'antigène et produisent rapidement des anticorps, lors d'une éventuelle nouvelle rencontre avec l'agent pathogène. Après une vaccination, la production régulière d'anticorps et la présence des lymphocytes *B* mémoire permettent à l'organisme de déclencher une défense rapide quand il rencontre à nouveau le virus.

Aucun vaccin n'a encore été conçu pour stimuler la seconde facette du système immunitaire, l'immunité cellulaire. Pourtant, de nombreux immunologistes visent précisément cet objectif dans le cas du VIH, car les vaccins qui activent seulement la production d'anticorps anti-VIH ne protègent pas contre toutes les souches virales existantes.

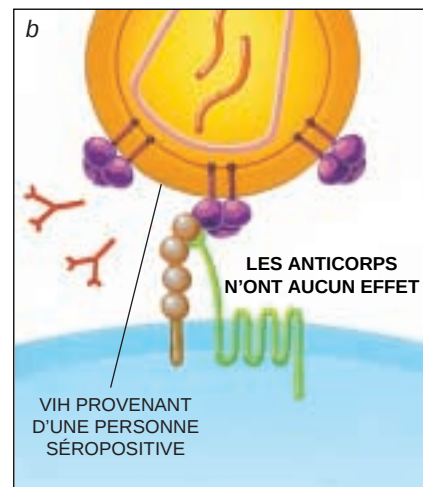
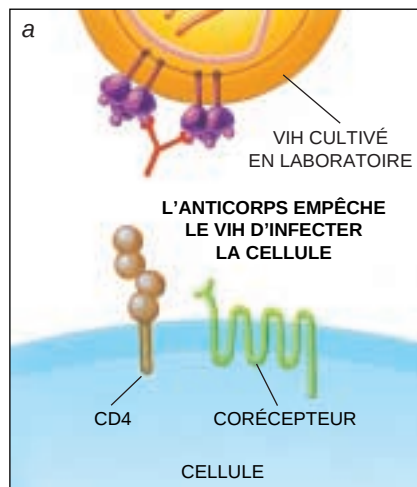
Dans l'immunité cellulaire, des globules blancs nommés lymphocytes *T* *CD8* cytotoxiques se multiplient dans le sang, éliminant les cellules où ils détectent la présence du virus. Certains de ces lymphocytes deviennent aussi des cellules mémoire,



1. LE VIH STIMULE deux types de réactions immunitaires. Dans la réaction humorale (*séquence supérieure*), un macrophage ou une cellule apparentée dégrade les particules de VIH (a-c) et en présente des fragments, ou antigènes, aux lymphocytes *T* *CD4* auxiliaires (d). Ensuite, ces cellules libèrent des molécules (e) qui commandent la maturation des lymphocytes *B* (f), lesquels produisent alors des anticorps (g) ; ces derniers se fixent aux antigènes portés par les particules virales, qui sont ainsi étiquetées comme devant être détruites (h). La réaction cellulaire (*séquence inférieure*) commence lorsqu'un macrophage infecté par le VIH expose à sa surface des fragments du virus que les lymphocytes *T* *CD8* cytotoxiques reconnaissent (i-j). Les lymphocytes *T* auxiliaires activent les lymphocytes cytotoxiques pour qu'ils détruisent d'autres cellules infectées par le VIH (k-m). Certains lymphocytes *B* et *T* deviennent des cellules mémoire (n et o), de durée de vie prolongée, qui réagiront rapidement à toute exposition ultérieure au VIH. Pour être efficace, un vaccin contre le VIH devrait activer à la fois l'immunité humorale et l'immunité cellulaire.



2. LA PROTÉINE Env PURE, isolée d'un virus cultivé en laboratoire, pourrait être un agent vaccinant. La protéine déclenche la production d'anticorps anti-Env par les lymphocytes B (à gauche). De surcroît, les anticorps empêchent des virus de laboratoire d'infecter des



cellules en culture (a), peut-être en empêchant le virus de se lier à ses récepteurs de surface ou en favorisant l'élimination du virus. Malheureusement, ces anticorps n'empêchent pas des virus isolés chez des personnes séropositives d'infecter des cellules en culture (b).

Tono Narashima

prêtes à entrer en action lors d'une nouvelle exposition à l'agent pathogène. Contrairement aux anticorps, les lymphocytes *T* cytotoxiques reconnaissent les cellules infectées plutôt que l'agent infectieux lui-même. En revanche, à l'instar des lymphocytes *B* de l'immunité humorale, les lymphocytes *T* cytotoxiques sont partiellement activés par des signaux émis par les lymphocytes *T* auxiliaires. On suppose que les vaccins les plus efficaces contre le VIH seront ceux qui stimuleront à la fois la composante humorale et la composante cellulaire du système immunitaire, déclenchant la production d'anticorps et activant les lymphocytes *T* cytotoxiques.

La recherche de tels vaccins est difficile, parce qu'on connaît encore mal le fonctionnement du système immunitaire. Tant qu'on ne saura pas comment faire pour que l'organisme produise et conserve des lymphocytes mémoire et des lymphocytes *T* cytotoxiques, la mise au point de vaccins contre le VIH ne pourra se faire que par des approximations successives et restera hasardeuse.

La stimulation de la production d'anticorps

Les vaccins qui stimulent la production d'anticorps protecteurs luttent efficacement contre diverses maladies, telles que la poliomyélite, la rougeole et la grippe. Aujourd'hui, les vaccins contre le VIH qui ont été le plus étudiés contiennent une partie de la protéine Env, présente à la surface du virus.

Comme le virus utilise cette protéine comme une sorte de clé pour entrer dans les cellules humaines, des anticorps se fixant sur sa partie active devraient empêcher le virus de s'ancrer sur les cellules et d'y pénétrer.

La protéine Env, aussi nommée gp160, est composée de deux sous-unités : la gp120, une protéine entourée de sucres qui dépasse de la membrane du virus et interagit avec les récepteurs de surface des lymphocytes *T* humains, et la gp41, une petite protéine qui ancre la gp120 dans la membrane. Les protéines gp120 et gp160 ont toutes deux été testées comme vaccins potentiels contre le VIH chez des volontaires.

Lors de ces essais, les protéines ont déclenché la production d'anticorps, résultat qui laissa espérer qu'un vaccin efficace contre le VIH était en vue. En outre, les anticorps obtenus neutralisaient effectivement des VIH vivants *in vitro*, bloquant ainsi leur capacité d'infecter des lymphocytes humains en culture.

Malheureusement, ces anticorps ne reconnaissent que des souches de VIH très semblables à celles qui ont servi à la fabrication des vaccins. Les protéines gp120 et gp160 présentes dans les préparations proviennent de souches de VIH cultivées en laboratoire, et les anticorps produits contre ces protéines ne neutralisent que les souches de VIH cultivées en laboratoire, pas les souches de VIH isolées directement chez des personnes infectées (ces virus dits «sauvages» conservent leur capacité d'infecter des lymphocytes en culture).

Pourquoi ces anticorps sont-ils inefficaces ? La structure de la protéine Env

des souches virales produites en laboratoire semble plus lâche que celle de la protéine des virus isolés chez les personnes séropositives, qui est repliée sur elle-même. Les anticorps dirigés contre les souches de VIH de laboratoire reconnaissent peut-être des parties de la protéine Env qui ne sont pas naturellement exposées sur les virus sauvages, ces sites de reconnaissance étant enfouis au sein d'une forme beaucoup plus compacte de la protéine. Ainsi, les anticorps dirigés contre les souches de laboratoire ne reconnaissent pas leurs cibles sur les VIH isolés chez les personnes séropositives.

Quelques équipes tentent de mettre au point des vaccins contenant la protéine Env de virus sauvages, dans la conformation qu'elle adopte chez les personnes séropositives. Toutefois, ces vaccins aussi risquent d'être inefficaces : la protéine Env de tels isolats, très compacte, est dissimulée par des sucres, et les lymphocytes *B* ne rencontreront peut-être pas assez d'antigènes pour produire une variété suffisante d'anticorps. Effectivement, on sait que les personnes infectées par le VIH produisent peu de types d'anticorps contre les éléments de surface du VIH. Lorsque la protéine Env se fixe sur une cellule, elle se déforme un peu. Un vaccin qui contiendrait la protéine gp120 sous la forme qu'elle adopte quand elle se fixe à ses récepteurs déclencherait sans doute une production d'anticorps capables d'empêcher le VIH d'infecter les cellules humaines.

On espère également des progrès de l'examen de certaines personnes infectées par le VIH, qui restent en

bonne santé, leur organisme contrôlant efficacement la réplication virale. Certains de ces survivants à long terme produisent une petite quantité d'anticorps qui, une fois isolés, neutralisent les VIH isolés chez d'autres personnes séropositives. De surcroît, ces anticorps neutralisent les virus isolés chez de nombreuses personnes, propriété indispensable pour qu'un vaccin contre le VIH soit efficace contre un large spectre de souches de VIH. Ces anticorps ne sont toutefois pas la panacée : d'après les essais effectués sur des cellules en culture, ils n'empêchent le VIH de pénétrer dans les cellules cibles qu'à des concentrations extrêmement élevées.

Des protéines pures ne semblent pas être idéales pour stimuler la production d'anticorps : quand elles sont isolées, les molécules de gp120 ont une conformation inconstante et les molécules de gp160 s'agglutinent en un agrégat inefficace. Les chercheurs testent aujourd'hui deux nouvelles stra-

tégies vaccinales, où les protéines Env seraient présentées dans une conformation plus naturelle.

L'une des options consiste à utiliser des particules virales entières inactivées. Sous cette forme, le VIH est incapable de se multiplier, mais il devrait présenter au système immunitaire de la personne vaccinée des conformations plus naturelles des protéines Env. Dans ces conditions, les lymphocytes B produiraient des anticorps mieux adaptés et plus nombreux.

La fabrication d'un vaccin contenant des virus inactivés exige une procédure d'inactivation rigoureuse, car tout virus, voire tout matériel génétique viral résiduel, est potentiellement dangereux. *A contrario*, un traitement excessivement puissant rend le vaccin moins efficace, la protéine gp120, faiblement fixée au virus, risquant de se détacher au cours du procédé d'inactivation. Cette option n'aboutira que si l'on parvient à stabiliser la protéine gp120.

Les protéines Env peuvent également être présentées au système immunitaire dans des «pseudovirions», des structures artificielles, limitées par une membrane composée de molécules lipidiques, tout comme les virus. Ces structures, chargées uniquement de la protéine gp160, seraient plus sûres que les virus entiers inactivés, car elles seraient dépourvues des gènes conférant son pouvoir infectieux au VIH. Aujourd'hui, les pseudovirions obtenus ne sont pas assez stables, mais des pseudovirions plus solides seront bientôt testés.

La stimulation des lymphocytes T cytotoxiques

Pourrait-on préparer des vaccins qui activeraient les lymphocytes T cytotoxiques? Même si des protéines de surface, voire des particules virales entières inactivées, déclencheraient une production suffisante d'anticorps effi-

Stratégies vaccinales à l'étude

Constituants du vaccin	État des recherches	Avantages	Inconvénients
Vaccins déclenchant la production d'anticorps			
 Protéines virales de surface , telle gp120	Essais de phase I et II qui examinent l'innocuité	Dénué de risques et facile à préparer	Les anticorps produits après ce type de vaccination ne reconnaissent pas les antigènes des virus présents chez les personnes séropositives
 VIH entier inactivé	Pas d'essais en cours chez l'homme	Devrait présenter les protéines virales de surface dans une configuration relativement naturelle ; facile à préparer	Léger risque que la préparation contienne quelques virus actifs ; les virus inactivés risquent de perdre leurs protéines et de devenir inefficaces
 Pseudovirions (virus artificiels)	Les essais de phase I vont bientôt commencer	Présente les protéines virales de surface dans une configuration relativement naturelle	La stabilité à long terme est médiocre
Vaccins déclenchant des réactions cellulaires			
 Vecteur vaccinal vivant (virus – autres que le VIH – modifiés pour porter des gènes codant des protéines du VIH)	Essais de phase II	On peut contrôler la quantité et la nature des protéines virales produites	Difficile à préparer ; les vaccins étudiés déclenchent une réaction immunitaire faible
 ADN nu contenant un gène du VIH ou plusieurs	Essais de phase I	Facile à préparer et peu coûteux	Risque que l'intégration de gènes du VIH dans les cellules de l'organisme ait des conséquences délétères
 Peptides viraux (fragments de protéines virales)	Essais de phase I	Facile à préparer	Ne déclenche pas de réactions immunitaires intenses
Vaccins déclenchant l'immunité humorale et l'immunité cellulaire			
 Combinaison d'éléments tels que la protéine gp120 et le vecteur canarypox	Essais de phase II	Devrait stimuler les deux composantes du système immunitaire	Difficile à préparer
 VIH vivant atténué	Pas d'essais en cours chez l'homme ; testé sur les primates non humains	C'est le constituant qui ressemble le plus au VIH ; devrait perturber la capacité de réplication du virus	Le virus pourrait déclencher la maladie

caces, elles stimuleraient peu l'immunité cellulaire. Celle-ci ne se déclenche que lorsque les cellules immunitaires infectées découpent les protéines virales ingérées, notamment la protéine Env et les protéines de la multiplication ou de l'assemblage du virus, produisant des peptides antigéniques (un peptide est un court enchaînement d'acides aminés) ; ces derniers sont envoyés par une protéine de transport vers la membrane de la cellule infectée, où ils sont présentés, à l'extérieur, aux lymphocytes *T* cytotoxiques.

Pour qu'un vaccin stimule l'immunité cellulaire, certaines cellules doivent produire des peptides viraux et les présenter à leur surface : l'organisme déclencherait alors une réaction immunitaire contre toutes les cellules qui présentent des peptides viraux, y compris les cellules réellement infectées par le VIH.

Le vaccin Sabin contre la poliomyélite, constitué de poliovirus vivants, active les lymphocytes *T* cytotoxiques contre les cellules infectées, sans pour autant causer la poliomyélite, car le virus est atténué en laboratoire par des mutations génétiques. Toutefois, on n'a pas encore identifié de mutation qui transformerait le

VIH en un agent vaccinant parfaitement inoffensif.

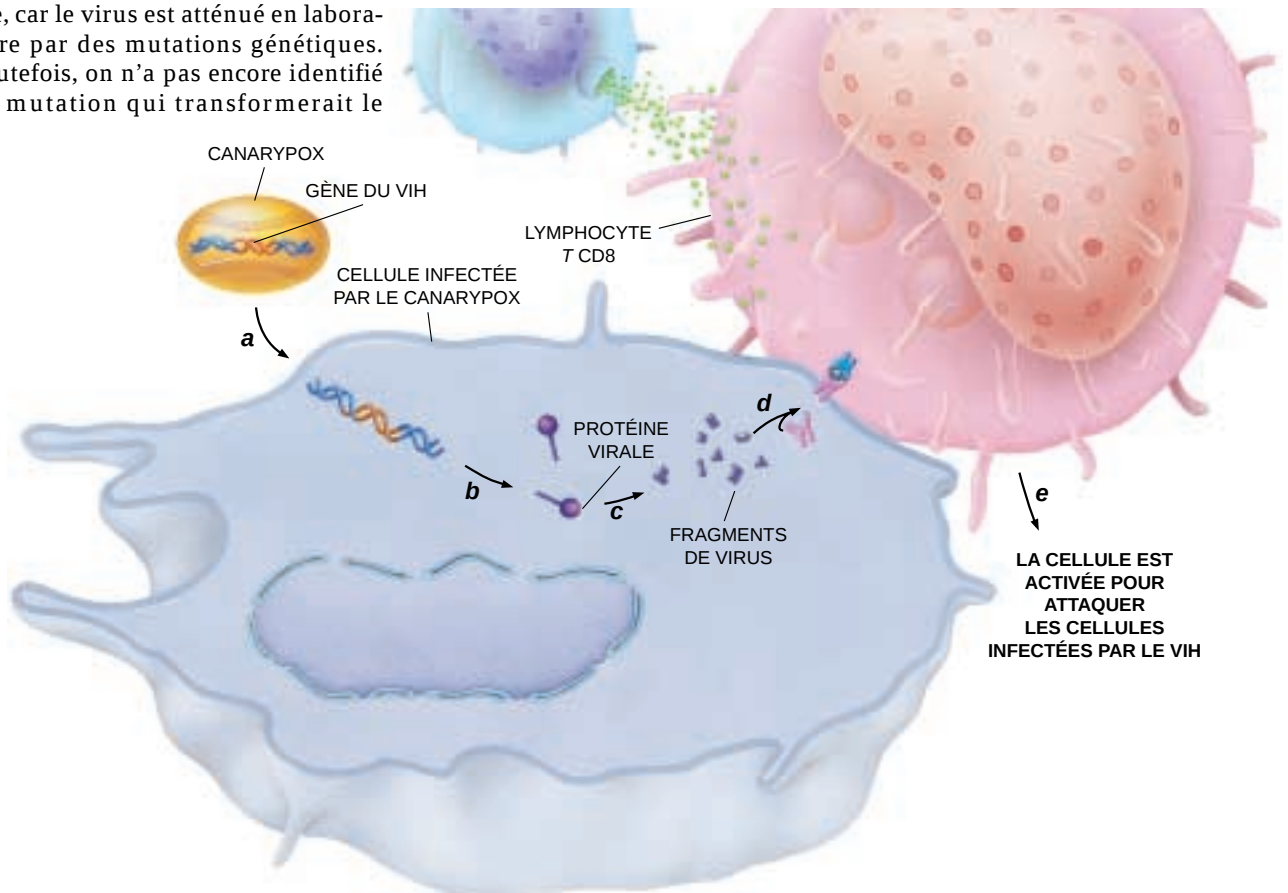
On cherche d'autres méthodes qui obligeraient les cellules immunitaires à produire des protéines du VIH et à les présenter à leur surface. L'une de ces approches, la réalisation d'un vecteur vaccinal vivant repose sur la capacité de différents virus d'envahir les cellules : on introduit certains gènes du VIH dans un virus inoffensif, puis on laisse ce virus vecteur transporter ces gènes dans les cellules de l'organisme : les cellules infectées produisent des protéines du VIH en plus des protéines du vecteur. Ces protéines virales sont ensuite découpées et convoyées vers la surface cellulaire, où elles activent les lymphocytes *T* cytotoxiques circulants. Les lymphocytes *T*, stimulés par ces antigènes, prolifèrent et sont prêts à tuer toutes les cellules qui portent ces antigènes, notamment les cellules réellement infectées par le VIH.

Les vecteurs vaccinaux vivants les plus étudiés contiennent un virus aviaire, le canarypox. Ce virus non pathogène, apparenté au virus de la

variole, pénètre dans les cellules humaines, mais ne se multiplie pas, car il est incapable d'assembler de nouvelles particules virales. Les généticiens ont fabriqué des virus canarypox qui portent les gènes des protéines Env, gp120 et de diverses protéines internes du VIH, telles Gag (une protéine du cœur) et de la protéase.

Des vaccins à base de canarypox modifiés ont été testés chez l'homme : ils sont inoffensifs et ont déclenché des réactions immunitaires modérées, où les lymphocytes *T* cytotoxiques ont été activés. Pour obtenir une réponse immunitaire plus vigoureuse, les biologistes préparent des virus qui produiraient de plus grandes quantités et une plus grande variété de protéines de VIH. Des rappels fréquents maintiendraient élevé le nombre de lymphocytes *T* cytotoxiques activés.

On essaie aussi de déclencher les réactions immunitaires au moyen de fragments de protéines virales. Comme les peptides antigéniques dérivant de protéines virales activent les lymphocytes *T* cytotoxiques, on espère que ces



Tomo Narashima

3. UN VACCIN CONTENANT UN VIRUS CANARYPOX MODIFIÉ devrait stimuler l'immunité cellulaire contre le VIH. Ces vaccins apportent des gènes du VIH dans les cellules humaines (a). Ces gènes viraux sont traduits en protéines (b), qui sont ensuite découpées en fragments (c),

lesquels sont exposés à la surface des cellules (d). Ces fragments stimulent les lymphocytes *T* CD8 cytotoxiques spécifiques du VIH, qui détruisent alors toute cellule portant des antigènes viraux, notamment les cellules réellement infectées par le VIH (e).

peptides fonctionneront peut-être comme un vaccin. Toutefois, ils ne déclenchent qu'une réaction immunitaire cellulaire ou humorale faible : sont-ils dégradés avant d'atteindre les cellules cibles ou ne sont-ils pas présentés correctement par les cellules qui les ingèrent ? On cherche des adjuvants, c'est-à-dire des composés qui, ajoutés aux vaccins, stimuleraient davantage les réactions immunitaires.

Enfin, une nouvelle approche consiste à déclencher les réactions immunitaires cellulaires par injection d'ADN viral «nu», c'est-à-dire du matériel génétique qui n'est ni transporté ni protégé par des protéines ou par des lipides. On a d'abord cru que l'ADN nu serait dégradé trop rapidement pour servir de vaccin. En réalité, l'ADN pénètre dans les cellules et commande la production de protéines virales. Par des essais menés sur la souris et sur les primates, on a observé que les vaccins à base d'ADN produisent des lymphocytes *T* cytotoxiques qui reconnaissent les protéines du VIH. Dans certaines expériences, ce type de vaccin protège les animaux contre une infection ultérieure par le VIH. D'autres études conduites chez l'animal et les premiers essais chez l'homme visent à évaluer l'innocuité et l'efficacité des vaccins à ADN nu.

Les stratégies combinées

Les stratégies les plus efficaces devront stimuler les deux composantes du système immunitaire. Par exemple, on pourrait injecter d'abord un vaccin contenant un virus canarypox porteur du gène *Env* pour stimuler l'immunité cellulaire ; quelques mois plus tard, on administrerait de la protéine gp120 pure pour activer la production d'anticorps (ce serait une sorte de vaccin de rappel). Dans cette stratégie combinée, le vecteur canarypox active les lymphocytes *T* cytotoxiques, puis la protéine gp120 renforce les réactions immunitaires en déclenchant la production d'anticorps.

Les premiers essais chez l'homme ont montré que ce type de vaccination combinée active à la fois l'immunité humorale et l'immunité cellulaire, mais que les anticorps produits ne sont efficaces que contre des souches de VIH de laboratoire, et que l'activation des lymphocytes *T* cytotoxiques est faible. La prochaine génération de vaccins

combinés contiendra des virus canarypox qui porteront davantage de gènes du VIH et qui, par conséquent, produiront plus de protéines virales ; le vaccin de rappel contiendra des protéines gp120 produites à partir de VIH isolés chez des personnes séropositives. Ces vaccins, en cours de production, seront bientôt testés chez l'homme.

D'autres équipes continuent à chercher un vaccin à base de virus vivant atténué. Un vaccin de ce type imitant parfaitement le VIH actif devrait théoriquement être efficace pour activer l'immunité cellulaire, l'immunité humorale et peut-être même d'autres modes de protection encore inconnus. En éliminant systématiquement tous les gènes de la réplication virale, les immunologistes espèrent mettre au point un variant du virus capable de déclencher une réaction immunitaire efficace, sans risque que la personne vaccinée soit infectée.

Récemment, des médecins américains se sont portés volontaires pour participer au premier essai clinique d'un vaccin à VIH vivant atténué : on suivra les réactions immunitaires des volontaires et l'on étudiera l'innocuité à long terme du vaccin. Les volontaires pensent que les promesses de cette approche l'emportent sur les risques potentiels pour leur santé. Toutefois, cet essai est très controversé, et beaucoup de virologistes (auxquels nous nous associons) pensent que les virus VIH atténués devraient être parfaitement étudiés chez les primates avant d'être testés chez l'homme.

Les singes et le SIDA

Des vaccins à base de virus de l'immunodéficience simienne (le VIS, un virus apparenté au VIH qui infecte les singes) vivant atténué ont été testés chez le macaque et chez d'autres primates. Les singes infectés par des souches pathogènes du VIS ont un syndrome du type SIDA. Grâce à ce modèle, les virologistes peuvent tester l'innocuité des vaccins à base de virus vivant atténué ; ils vérifient aussi si ce vaccin protège les animaux lorsqu'ils sont exposés ultérieurement à des souches pathogènes du VIS. Plusieurs vaccins à VIS atténué se sont révélés très efficaces, bloquant la prolifération d'un virus sauvage.

On comprend encore mal les mécanismes de la protection vaccinale chez les macaques : les animaux qui sont



Fred Whitehead, Animals Animals

4. LE MACAQUE RHÉSUS est utilisé pour l'étude des vaccins. Des animaux vaccinés avec une forme simienne du VIH, vivante et atténuée, ont résisté à une infection ultérieure par le virus simien naturel. Toutefois, le vaccin lui-même a déclenché la maladie chez certains singes.

effectivement protégés contre le VIS n'ont pas nécessairement des concentrations élevées en anticorps neutralisants ni en lymphocytes T cytotoxiques activés. Les effets protecteurs résulteraient d'une interaction des anticorps et des lymphocytes auxiliaires et cytotoxiques activés, voire d'autres aspects de l'immunité. Des travaux complémentaires devront préciser comment les vaccins contre le VIS protègent les animaux.

Les premiers essais semblaient avoir établi l'innocuité d'une vaccination avec le VIS vivant atténué, mais le nombre d'animaux vaccinés évoluant vers un syndrome de type SIDA, même en l'absence d'une contamination par un virus sauvage, ne cesse d'augmenter. D'autres études, faites sur un plus grand nombre d'animaux, sont en cours, mais les premiers résultats semblent indiquer que les vaccins à virus vivant atténué ne confèrent pas une immunité totale et qu'ils pourraient même déclencher la maladie. La plus grande prudence est de mise avant de tester de tels vaccins chez l'homme.

Si le système immunitaire des personnes infectées par le VIH n'élimine pas le virus, pourquoi un vaccin activant les mêmes réactions immunitaires bloquerait-il l'infection ? Les vaccins avantageraient l'organisme, car le système immunitaire serait prêt à attaquer le VIH dès son apparition ; la défense serait immédiatement prête, l'organisme gagnerait un temps précieux et la vaccination lui permettrait peut-être de maîtriser l'agent infectieux.

À quand un vaccin efficace ?

On n'a pas encore la preuve de l'efficacité d'une vaccination. De surcroît, la grande variabilité génétique du VIH risque de réduire l'efficacité des vaccins en cours de mise au point : la protéine Env (et, dans une moindre mesure, d'autres protéines du virus) des différentes souches de VIH isolées chez des personnes séropositives dans diverses régions du monde ont des structures différentes. Ces variations rendront-elles inefficaces les vaccins anti-VIH ?

Il y a pourtant un espoir. À mesure que nos connaissances sur le VIH ont progressé, nous avons compris que, si les concentrations sanguines en VIH restent faibles, une personne séropositive peut ne jamais évoluer vers la phase SIDA. Cette découverte est encourageante, car un vaccin, même peu efficace, limiterait la charge virale, jugulerait partiellement l'infection et réduirait les symptômes.

Nous ne disposerons vraisemblablement pas d'un vaccin avant cinq ans. Même si la combinaison d'un vaccin par un canarypox modifié et d'un rappel avec de la gp120 semble stimuler l'immunité cellulaire et déclencher une production abondante d'anticorps à large spectre, les essais cliniques dureront encore plusieurs années. En attendant, les immunologistes continueront à étudier d'autres approches pour aider le système immunitaire à lutter contre le VIH.

David BALTIMORE, directeur de l'Institut de technologie de Californie, préside l'Institut américain de recherche sur les vaccins contre le SIDA. Carole HEILMAN dirige le département SIDA de l'Institut d'allergologie et des maladies infectieuses de Bethesda.



Prévenir l'infection après une exposition au VIH

SUSAN BUCHBINDER

Un traitement administré juste après l'exposition au virus réduirait les risques d'infection.

Existe-t-il une «pilule du lendemain» qui empêche l'infection de se développer après une exposition au VIH? Le médecin qui n'hésiterait pas à la prescrire à une femme qui vient d'être violée doit-il avoir la même attitude thérapeutique quand il est consulté par une personne dont le partenaire est séropositif et dont le préservatif s'est déchiré au cours d'un rapport sexuel? Ou par une personne qui a eu des rapports sexuels non protégés avec un inconnu?

Contrairement à ce que l'on suppose, la réponse à ces questions n'est pas simple. Les données accumulées ne sont pas toutes cohérentes, mais plusieurs études semblent montrer que, dans certaines conditions, l'administration de médicaments anti-VIH après une exposition au virus préviendrait l'infection.

D'après des expériences réalisées en laboratoire, l'administration de médicaments anti-VIH soit avant, soit dans les 24 heures qui suivent l'exposition, peut protéger des animaux de laboratoire d'une infection par le VIH ou par un virus apparenté qui infecte les singes. La protection dépend du type et de la durée du traitement antiviral.

Pour notre espèce, un tel traitement serait également efficace. On diminue la transmission du VIH des futures mères à leur bébé en les traitant par la zidovudine (AZT) pendant la grossesse et pendant l'accouchement, et en administrant le médicament aux bébés juste après la naissance.

D'autres résultats encourageants viennent d'une étude menée auprès de professionnels de la santé qui ont été exposés au sang de patients séropositifs, après s'être piqués avec une seringue ou après s'être coupés. L'étude

a montré que les personnes qui avaient reçu de la zidovudine après l'exposition étaient moins fréquemment infectées que celles qui n'avaient pas été traitées. Toutefois, cette analyse n'était pas assez rigoureuse pour prouver l'efficacité d'un traitement préventif après exposition.

Quelques protocoles de prévention après une exposition au VIH

Médicament	Type
Bithérapie de référence :	
Zidovudine (Retrovir, AZT)	Inhibiteur de la transcriptase inverse
et	
Lamivudine (Epivir, 3TC)	Inhibiteur de la transcriptase inverse
Autre bithérapie possible :	
Stavudine (Zerit, d4T)	Inhibiteur de la transcriptase inverse
et	
Didanosine (Videx, ddl)	Inhibiteur de la transcriptase inverse
Quand la personne contaminante a une infection par le VIH avancée, une charge virale élevée ou qu'elle a déjà été traitée par l'un des médicaments proposés pour la bithérapie, on peut ajouter :	
Nelfinavir (Viracept)	Inhibiteur de la protéase
ou	
Indinavir (Crixivan)	Inhibiteur de la protéase

CERTAINS TRAITEMENTS peuvent, s'ils sont administrés rapidement, réduire les risques d'infection après une exposition au VIH. Ils doivent généralement être poursuivis pendant quatre semaines.

L'efficacité n'étant pas démontrée, nous devons être certains que le traitement ne présente pas des risques inacceptables pour les personnes traitées. Nous connaissons les effets secondaires à court terme des médicaments anti-VIH sur les personnes séropositives, mais nous ne savons presque rien de leurs effets à long terme sur des personnes qui ne sont peut-être pas infectées. En outre, nous n'avons qu'une très vague idée de la durée optimale d'un tel traitement préventif après une exposition au VIH.

En dépit de ces incertitudes, on conseille généralement un traitement préventif aux professionnels de la santé qui ont été exposés à du sang ou à des liquides corporels contaminés par le VIH (en se piquant avec une aiguille, par exemple). Les médicaments recommandés appartiennent à l'arsenal thérapeutique utilisé chez les personnes séropositives : la zidovudine, la lamivudine et, éventuellement, un des inhibiteurs de la protéase (voir le tableau ci-contre). Ces composés sont efficaces contre le VIH quand ils sont combinés. D'autres traitements sont envisageables si la personne risque d'avoir été contaminée par une souche de virus résistant à l'une de ces substances ou si son état de santé l'exige.

Contrairement aux apparences, la «pilule anti-VIH du lendemain» n'est pas un traitement simple : les traitements imposent deux prises de médicaments par jour pendant quatre semaines. Les personnes qui suivent ce traitement préventif ont souvent des effets secondaires temporaires, notamment des maux de tête, des nausées, une grande fatigue et une anémie. De surcroît, elles doivent en accepter les risques potentiels à