

Rappelez-vous. Le SARS-CoV-2, le virus responsable du Covid-19 est découvert en décembre 2019. Dès le 5 janvier 2020, la séquence du génome est publiée et ouvre la porte à l'élaboration de plusieurs vaccins, selon diverses méthodes. Grâce notamment à des financements massifs, cela ne prendra que quelques semaines. À peine vingt mois plus tard, en août 2021, l'Organisation mondiale de la santé (OMS) recense 21 vaccins approuvés par au moins un pays, 89 en phase d'étude clinique et 184 candidats à l'étude. Une telle rapidité entre l'identification d'un agent pathogène et le déploiement d'un vaccin à grande échelle est inédite dans l'histoire de la médecine. Le temps moyen de développement était auparavant estimé entre dix et quinze ans, avec par exemple trente ans pour la varicelle et cinq pour celui contre Ebola (*voir La première bataille gagnée contre Ebola, par A. Maxmen, page 38*). Mais certaines maladies résistent encore et ne disposent pas encore de vaccin. C'est particulièrement le cas du sida, un grave trouble du système immunitaire, dont la progression dépend de plusieurs facteurs, immunologiques, virologiques, génétiques, environnementaux...

Près de quarante ans après la découverte du virus de l'immunodéficience humaine (VIH) au début des années 1980, récompensée par le prix Nobel de médecine décerné en 2008 à Françoise Barré-Sinoussi et Luc Montagnier, notre compréhension de la pathogenèse du VIH a énormément progressé. Cependant, ces décennies de recherche laissent un goût amer : 36 millions de personnes sont mortes du sida et 37 millions de personnes sont infectées et vivent aujourd'hui avec le VIH dans le monde. Il s'agit majoritairement du VIH-1,

— En bref —

> Découvert au début des années 1980, le VIH, responsable du sida, continue de défier les immunologistes qui cherchent à mettre au point un vaccin.

> Ce virus est en effet particulièrement redoutable, car il mute beaucoup et attaque directement le système immunitaire.

> Ces dernières années, de nombreuses percées, aussi bien en recherche fondamentale qu'en ingénierie moléculaire ont changé la donne.

> L'inspiration vient également de la cancérologie, dont les immunothérapies seraient adaptées pour lutter contre le VIH.

le VIH-2 étant cantonné en Afrique de l'Ouest. La véritable solution à cette pandémie est encore à venir : les antirétroviraux sont certes efficaces, mais ils ne guérissent pas. Et, malheureusement, le développement de vaccins reste un échec, qu'ils soient prophylactiques (c'est-à-dire qui empêcheraient l'infection), ou qu'ils soient thérapeutiques (afin de guérir les malades).

UN RETORS VIRUS

Comment expliquer un tel décalage par rapport au développement éclair d'un vaccin efficace contre le Covid-19 ? D'abord, le VIH et le SARS-CoV-2 sont deux virus bien distincts. Le premier affaiblit nos défenses en ciblant les lymphocytes T de type CD4, des cellules clés qui orchestrent notre système immunitaire, tandis que le second vise les cellules des poumons et d'autres organes moins impliqués dans la protection de l'organisme. Ensuite, le VIH, en tant que rétrovirus, intègre son génome de façon pérenne dans l'ADN des cellules infectées, ce qui n'est pas le cas du SARS-CoV-2, même si les deux ont un génome en ARN. Cette différence importante rend plus difficile la mise en place de réponses immunitaires efficaces contre le VIH, qu'elles soient naturelles ou induites par un vaccin.

De plus, la capacité du VIH à muter est bien supérieure à celle du SARS-CoV-2. De fait, l'apparition de variants du SARS-CoV-2 s'observe à l'échelle de la population, ce qui pose déjà des problèmes évidents en termes d'efficacité vaccinale. En comparaison, les variants du VIH émergent au sein de l'individu même (un malade héberge plusieurs virus différents), ce

Les variants du SARS-CoV-2 apparaissent à l'échelle de la population, ceux du VIH émergent au sein de l'individu même

qui démultiplie les difficultés pour le développement d'un vaccin efficace pour tous. On connaît aujourd'hui des centaines de sous-types du VIH, qui correspondent chacun à des quasi-espèces.

Rappelons également que le développement de vaccins contre le SARS-CoV-2 a largement bénéficié des progrès en vaccinologie accomplis ces vingt dernières années, et justement en grande partie grâce à la recherche sur le VIH, qui ont facilité la mise en œuvre rapide de nouvelles approches, comme celle de l'ARN messager.

Le contexte pandémique joue aussi un rôle important. Par rapport au SARS-CoV-2, la transmission du VIH entre individus est beaucoup plus faible et plus facilement contrôlable. Le Covid-19 a pris une ampleur inédite, affectant directement ou indirectement l'ensemble de la population mondiale sur les plans sanitaire et économique, obligeant à réagir en urgence pour contrer le virus et à mobiliser des moyens jamais employés jusqu'alors. En outre, l'ampleur de la pandémie a rendu les essais vaccinaux beaucoup plus rapides à effectuer : plus le nombre de cas est élevé, plus les tests d'efficacité vaccinale seront parlants.

Ensemble, ces facteurs expliquent la différence de temps pour obtenir un vaccin performant contre le SARS-CoV-2 et le VIH. Contre ce dernier, même s'il n'a pas encore abouti, le chemin parcouru pour la mise au point d'un vaccin est déjà long, et riche d'enseignements.

ANTICORPS DÉCEVANTS

Initialement, le développement d'un vaccin contre le VIH s'est concentré sur l'induction d'une immunité humorale neutralisante, c'est-à-dire

passant par des anticorps, des protéines produites par les lymphocytes B. Cette immunité était considérée comme l'objectif principal pour prévenir l'infection par des agents pathogènes. Malheureusement, des essais de phase 3 fondés sur ce principe n'ont pas été à la hauteur des espérances. L'objectif était de favoriser la production d'anticorps dirigés contre l'un des composants essentiels du VIH, sa protéine d'enveloppe Env, avec laquelle il se fixe aux cellules qu'il infecte. Cette protéine Env est un édifice complexe constitué de plusieurs protéines distinctes, notamment la gp120, celle visée par les anticorps de l'essai, et la gp41 (*voir la figure page suivante*).

À mesure que les immunologistes mettaient en évidence le rôle central des lymphocytes T dans le contrôle de la maladie, ils réorientaient rapidement leurs travaux et consacraient beaucoup d'efforts au développement de vaccins induisant cette fois-ci ce type de lymphocytes. L'idée était que de tels vaccins ne préviendraient peut-être pas l'infection par le VIH, mais ils devaient ralentir la progression de la maladie et réduire la transmission du virus par les individus vaccinés infectés. En 2007, la société Merck lança par exemple un essai ambitieux de phase 2 (connu sous le nom de STEP) d'un vaccin induisant des lymphocytes T anti-VIH chez 3 000 volontaires séronégatifs pour le VIH à haut risque d'infection. Cependant, après un an seulement de suivi, le géant pharmaceutique a renoncé, le vaccin n'ayant pas du tout répondu aux attentes : le taux d'infections était plus élevé chez les vaccinés que dans le groupe contrôle.

Ces échecs récurrents ont plongé la communauté VIH dans l'une de ses périodes les plus