

Les vaccins contre le SIDA : espoirs et défis

DAVID BALTIMORE • CAROLE HEILMAN

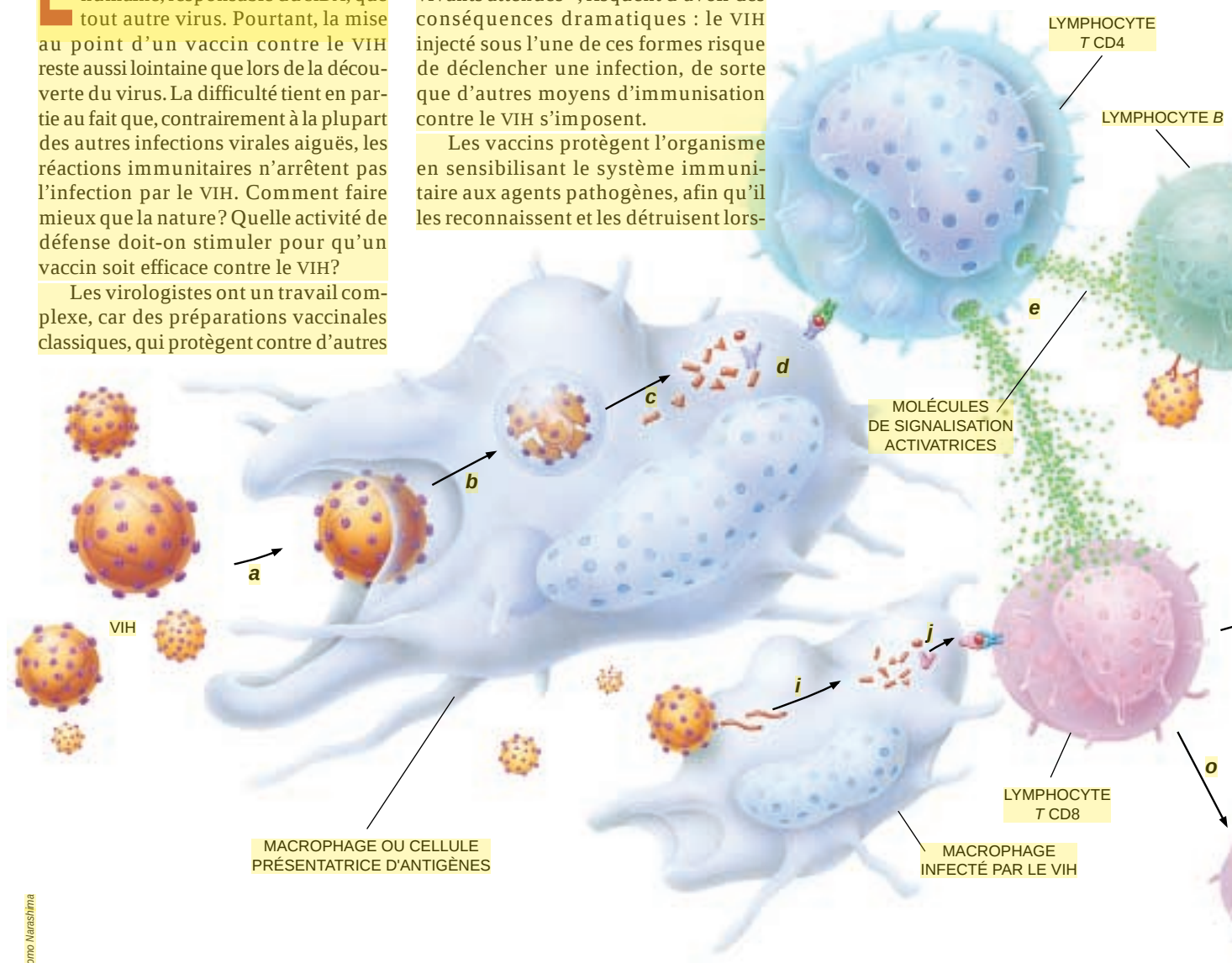
Contrairement à de nombreux vaccins antiviraux, ceux qui protégeront contre le VIH ne devront pas seulement faire produire des anticorps par l'organisme ; ils devront activer d'autres éléments du système immunitaire.

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.

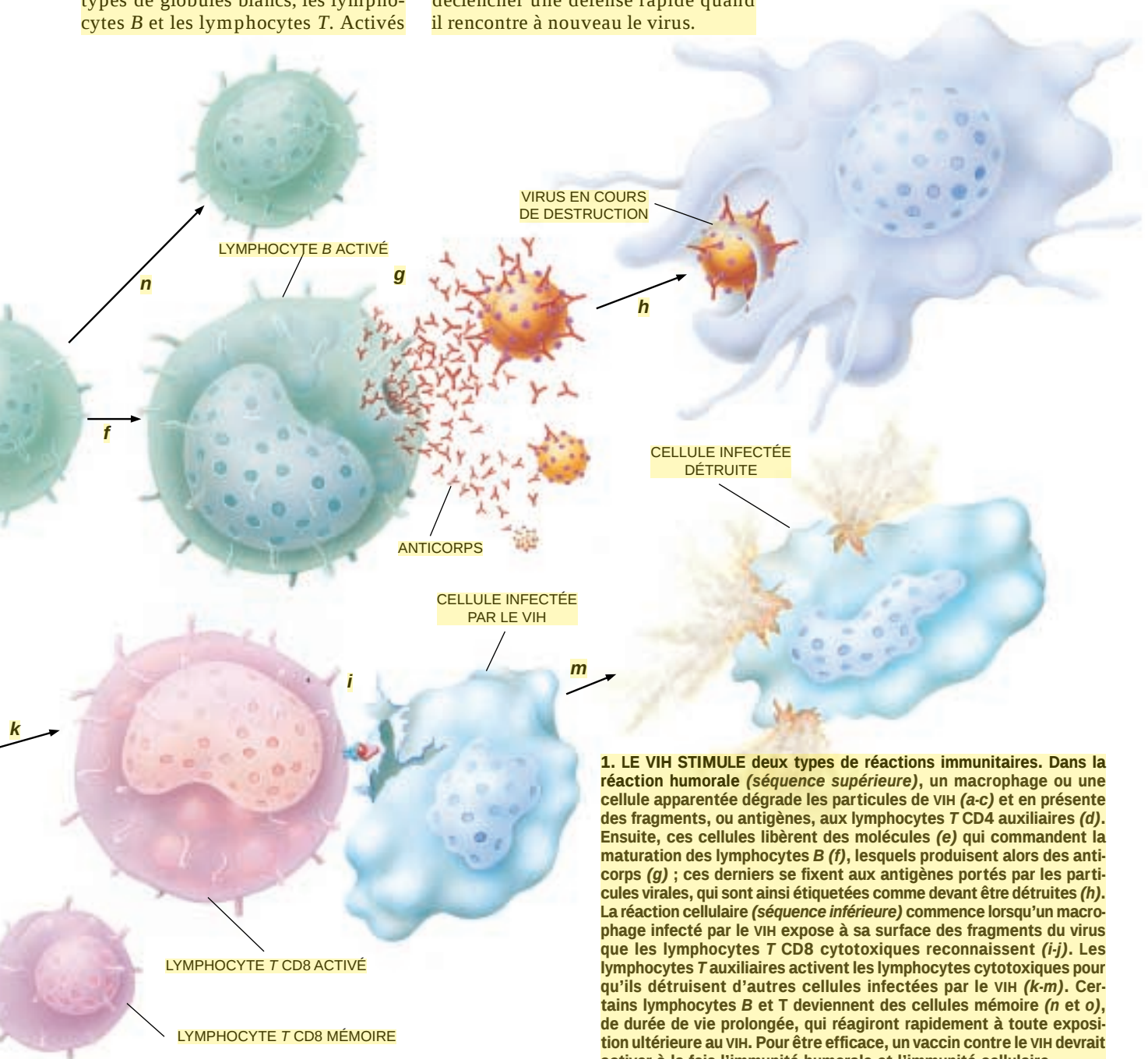
La plupart des vaccins activent ce que l'on nomme l'immunité humorale, c'est-à-dire la production d'anticorps protecteurs ; ces molécules se fixent sur un site spécifique de l'agent infectieux, l'antigène, ce qui active des cellules immunitaires qui détruisent les virus circulants.

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

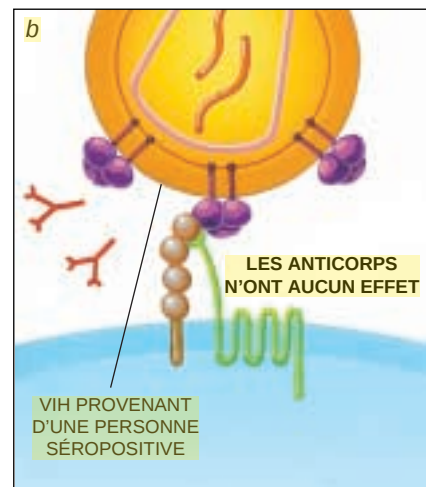
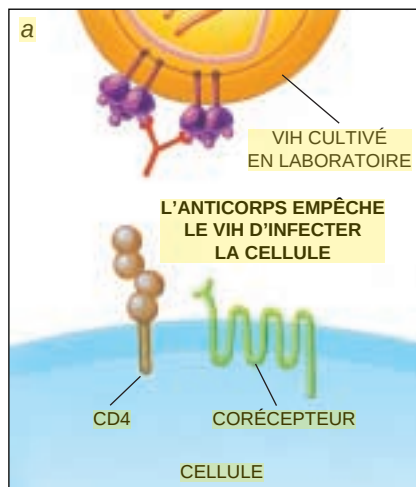
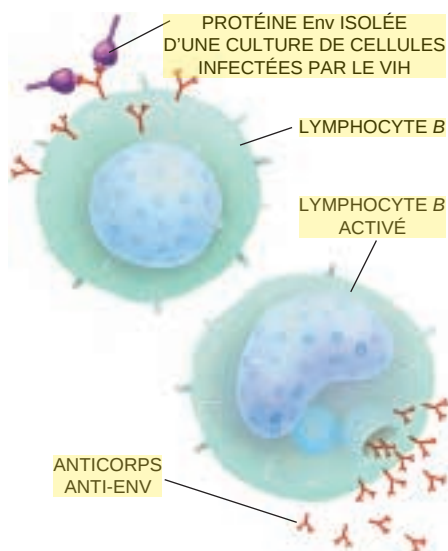
par un contact avec leur antigène spécifique, les lymphocytes *B* produisent des anticorps. En outre, les lymphocytes *T* *CD4* auxiliaires stimulent les lymphocytes *B* pour qu'ils synthétisent davantage d'anticorps ou qu'ils deviennent des lymphocytes *B* mémoire. Ces derniers ne produisent pas d'anticorps 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.



Tono Narashima

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).

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