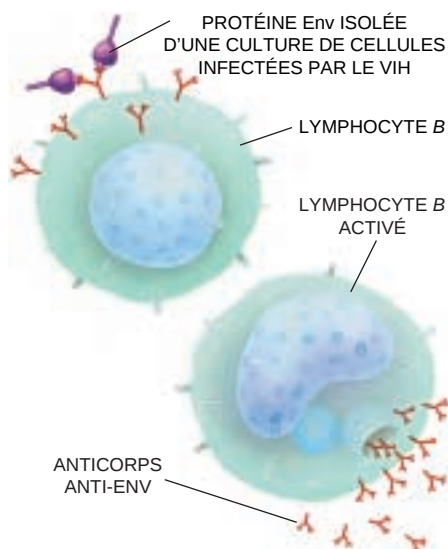
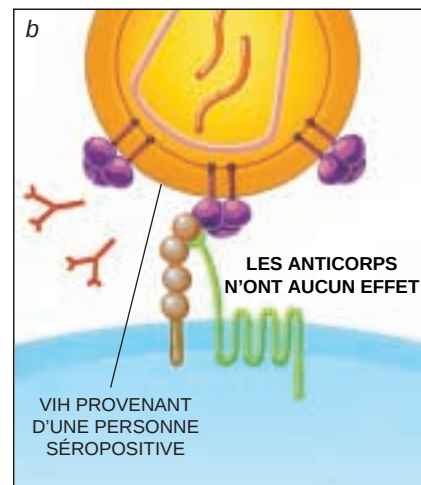
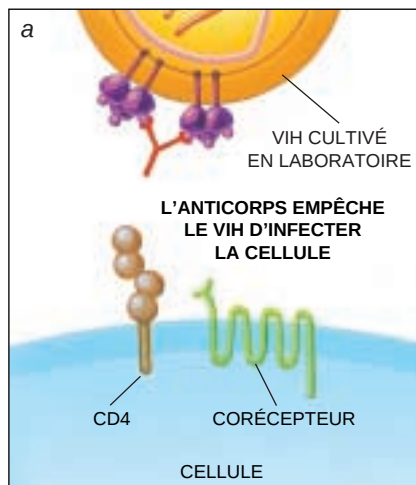




2. LA PROTÉINE Env PURE, isolée d'un virus cultivé en laboratoire, pourrait être un agent vaccinant. La protéine déclenche la production d'anticorps anti-Env par les lymphocytes B (à gauche). De surcroît, les anticorps empêchent des virus de laboratoire d'infecter des



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

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