

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                                                                                                                                      |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Vaccins déclenchant la production d'anticorps</b>                                                                                                                                                        |                                                                         |                                                                                                                      |                                                                                                                                                    |
|  <b>Protéines virales de surface</b> , 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         |
|  <b>VIH entier inactivé</b>                                                                                              | 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 |
|  <b>Pseudovirions</b> (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                                                                                                             |
| <b>Vaccins déclenchant des réactions cellulaires</b>                                                                                                                                                        |                                                                         |                                                                                                                      |                                                                                                                                                    |
|  <b>Vecteur vaccinal vivant</b> (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                                                             |
|  <b>ADN nu</b> 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                                           |
|  <b>Peptides viraux</b> (fragments de protéines virales)                                                                 | Essais de phase I                                                       | Facile à préparer                                                                                                    | Ne déclenche pas de réactions immunitaires intenses                                                                                                |
| <b>Vaccins déclenchant l'immunité humorale et l'immunité cellulaire</b>                                                                                                                                     |                                                                         |                                                                                                                      |                                                                                                                                                    |
|  <b>Combinaison d'éléments</b> tels que la protéine gp120 et le vecteur canarypox                                        | Essais de phase II                                                      | Devrait stimuler les deux composantes du système immunitaire                                                         | Difficile à préparer                                                                                                                               |
|  <b>VIH vivant atténué</b>                                                                                               | 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.

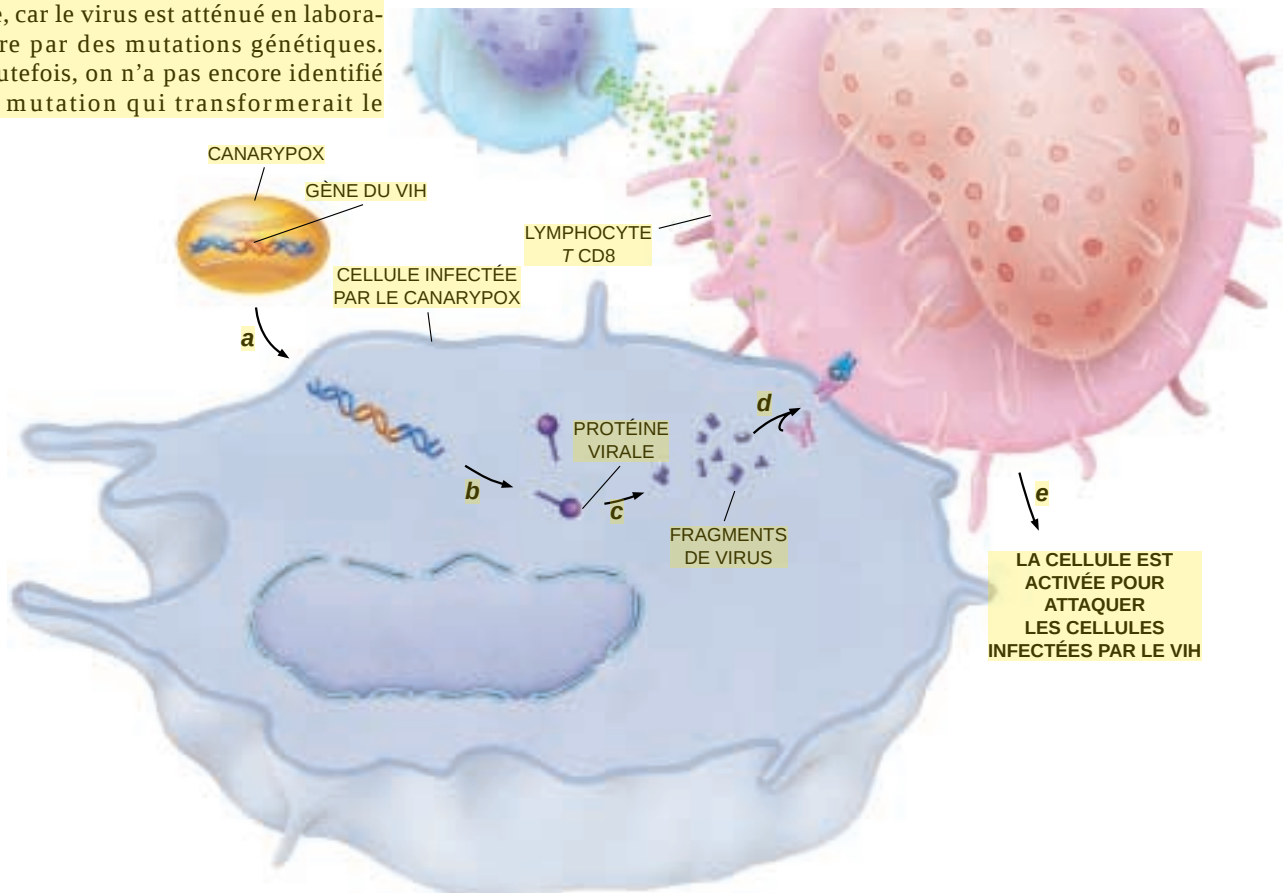
On cherche d'autres méthodes qui obligeraient les cellules immunitaires à produire des protéines du VIH et à les présenter à leur surface. L'une de ces approches, la réalisation d'un vecteur vaccinal vivant repose sur la capacité de différents virus d'envahir les cellules : on introduit certains gènes 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.

---