

UNE NOUVELLE FAÇON DE CONCEVOIR DES VACCINS

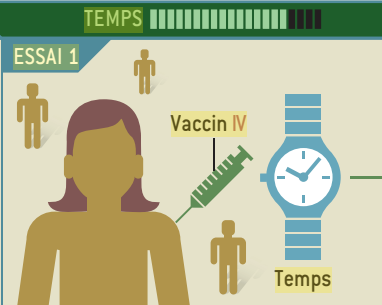
Quelle que soit leur approche dans la mise au point des vaccins, les biologistes commencent par tester différentes préparations simples. Dans l'exemple présenté ici, un seul des quatre mélanges déclenche les réactions recherchées : la production par l'organisme des anticorps et des lymphocytes T. Bien sûr, ces mélanges doivent être sans danger pour l'homme.

Recherche préliminaire

Vaccin I	Vaccin II	Vaccin III	Vaccin IV
			
☐ Production d'anticorps	☐ Production d'anticorps	☒ Production d'anticorps	☒ Production d'anticorps
☐ Production de lymphocytes T	☐ Production de lymphocytes T	☐ Production de lymphocytes T	☒ Production de lymphocytes T
☒ Sans danger	☒ Sans danger	☒ Sans danger	☒ Sans danger

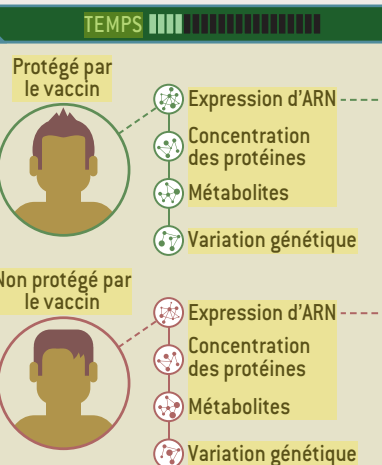
Approche classique

Puisque le système immunitaire produit des anticorps et des lymphocytes T de plusieurs façons – pas toutes efficaces –, le vaccin sélectionné doit être testé sur un grand nombre de sujets. Dans le cas présenté ici, les résultats de la première étude clinique sont décevants ; les essais suivants, qui prennent plus de temps, indiquent que l'association de deux composants (des adjuvants) améliore la protection.



Approche de la biologie des systèmes

La formulation du vaccin candidat est d'abord testée chez quelques volontaires sains. Des automates créent une signature spécifique de leurs réactions immunitaires en mesurant l'expression de l'ARN (le nombre de copies d'ARN de chaque gène activé), la concentration des différentes protéines et des métabolites (les produits de dégradation), ainsi que la variation génétique. Après ces tests, les biologistes améliorent leur formulation vaccinale, testent le nouveau vaccin, l'améliorent encore, et ainsi de suite jusqu'à ce qu'il déclenche une cascade de réactions immunitaires qui protègent vraiment le sujet vacciné.



Les biologistes ont aujourd'hui confirmé qu'une approche « système » peut être utile pour la mise au point d'un vaccin. Nous avons obtenu la signature immunologique correspondant à un vaccin efficace (YF-17D) et des signatures immunologiques de singes vaccinés avec succès. Il reste cependant quelques inconnues à lever avant d'expérimenter un nouveau vaccin contre le VIH. Comment expliquer, par exemple, l'échec du vaccin des Laboratoires Merck en 2007, qui pourtant semblait prometteur ?

Le vaccin des Laboratoires Merck (nommé MRKAd5/HIV-1) n'est pas le premier à avoir été testé contre le VIH. Les essais cliniques précédents cherchaient à déclencher une production massive d'anticorps qui auraient éliminé les particules virales avant qu'elles ne colonisent l'organisme. Toutefois, deux des trois stratégies envisagées pour produire de tels vaccins ne pouvaient être appliquées. L'utilisation d'une version atténuée du VIH est trop dangereuse (en raison d'un risque de réactivation de la virulence) et celle de particules virales inactivées ne déclen-

che pas la production d'anticorps efficaces. Il reste à utiliser des fragments du VIH lui-même, seuls ou associés à d'autres virus (pour stimuler la réponse immunitaire). Hélas, ce type de vaccins n'a pas produit jusqu'à présent d'anticorps efficaces. Les résultats d'un essai vaccinal réalisé en Thaïlande, publiés en 2009, ont laissé entrevoir une production d'anticorps assez efficace, mais pas suffisamment pour protéger tous les sujets qui seraient vaccinés.

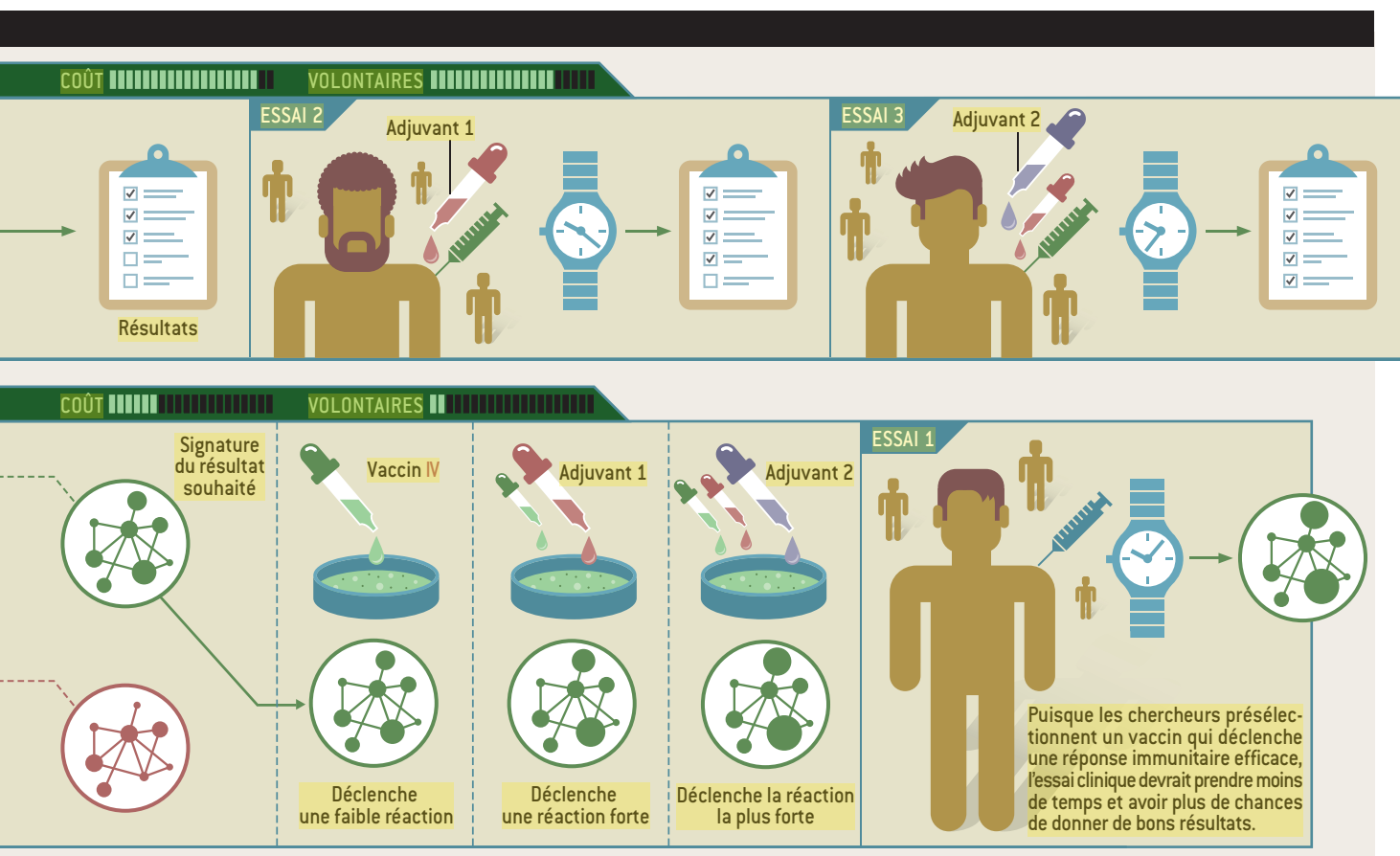
Les leçons d'un échec

Les Laboratoires Merck ont choisi une approche différente. Plutôt que de chercher à stimuler la production d'anticorps, ces biologistes se sont tournés vers l'autre fer de lance du système de protection : les lymphocytes T cytotoxiques. Le vaccin des Laboratoires Merck utilisait des antigènes spécifiques du VIH combinés à un virus anodin, un adénovirus de type 5 (les adénovirus sont responsables de la plupart des rhumes). Les immunologistes ont compris que même s'ils réussaient à déclencher une réponse

cytotoxique, cette dernière n'empêcherait pas le virus d'infecter des cellules. En revanche, le vaccin tuerait les cellules infectées, ce qui éviterait que l'infection s'emballe : en théorie, ce vaccin permettrait aux personnes contaminées par le VIH de contenir le virus indéfiniment.

Cette approche semblait très prometteuse. C'était le premier essai à grande échelle d'un vaccin spécifiquement conçu pour activer des lymphocytes T cytotoxiques afin de tuer des cellules infectées par le VIH. Pourtant, le vaccin ne protégeait pas les personnes vaccinées. Bien qu'il ait déclenché une réponse spécifique des lymphocytes T contre les cellules infectées par le VIH chez plus de 75 pour cent des sujets, les charges virales ne différaient pas entre les sujets vaccinés et ceux du groupe placebo. Plus surprenant encore, les sujets vaccinés ayant des anticorps anti-Ad5 (en raison d'une exposition préalable à un adénovirus de type 5) semblaient plus sensibles à l'infection que ceux du groupe placebo.

Pour analyser le vaccin des Laboratoires Merck, nous nous sommes associés à Julie



McElrath, du Centre de recherche sur le cancer Fred Hutchinson à Seattle. Nous avons découvert que le vaccin MRKAd5/HIV-1 activait des milliers de gènes pendant les 24 heures qui suivaient l'injection, ce qui confirmait une très forte activation des lymphocytes T. Nous avons aussi constaté que ces gènes concernaient les principaux acteurs du système immunitaire inné. Mais en examinant des échantillons de sang prélevés sur des sujets ayant des anticorps anti-Ad5 (appartenant au groupe qui présentait une susceptibilité accrue à l'infection par le VIH), nous avons constaté que leur système immunitaire inné était très affaibli.

Cette déficience imprévue a probablement favorisé l'infection des personnes vaccinées exposées ultérieurement au virus. Nous essayons de confirmer cette hypothèse et de comprendre pourquoi la puissante activation des lymphocytes T n'a procuré aucune protection.

L'approche de la biologie des systèmes semble plus adaptée pour tester les vaccins expérimentaux et évaluer leur protection. L'objectif est de concevoir des vaccins dont on sait par avance qu'ils déclencheront les

réactions immunitaires souhaitées (voir l'encadré ci-dessus). Les biologistes ont déjà accompli des progrès notables, par exemple en comprenant comment certains adjuvants stimulent le système immunitaire.

Prochaines étapes

Nous avons examiné les réseaux de gènes activés par un grand nombre d'adjuvants. Certains d'entre eux activent des gènes stimulant les lymphocytes T, tandis que d'autres favorisent la production d'anticorps. En combinant nos connaissances sur les adjuvants et la signature moléculaire d'une « réaction immunitaire idéale », nous pensons optimiser la conception de vaccins contre certains agents pathogènes.

Les agents pathogènes responsables des épidémies de sida, de paludisme et de tuberculose ont jusqu'à présent tenu en échec les vaccins classiques. En utilisant la nouvelle approche de la biologie des systèmes, nous espérons mieux comprendre les réactions du système immunitaire et concevoir des vaccins plus efficaces contre ces fléaux.

✓ BIBLIOGRAPHIE

T. Querec *et al.*, Systems biology approach predicts immunogenicity of the yellow fever vaccine in humans, *Nature Immunology*, vol. 10, n° 1, pp. 116-125, 2009.

R.-P. Sékaly, The failed HIV Merck vaccine study: a step back or a launching point for future vaccine development?, *Journal of Experimental Medicine*, vol. 205, n° 1, pp. 7-12, 2008.

H. Saïdi *et al.*, HMGB1-dependent triggering of HIV-1 replication and persistence in dendritic cells as a consequence of NK-DC cross-talk, *PLoS ONE*, vol. 3(10), e3601, 2008.