

EN SAVOIR PLUS :

Deux immunisations valent-elles mieux qu'une ?

Les chercheurs essaient de déterminer si la conjugaison de deux vaccins différents est susceptible d'induire de meilleures réponses immunitaires contre le VIH

Nous utilisons chaque jour des objets tout en n'ayant qu'une compréhension limitée de leur fonctionnement. Parmi eux, ce sont les voitures, les téléphones portables et les ordinateurs qui nous viennent immédiatement à l'esprit. Il y a toutefois quelque part qui connaît leur fonctionnement exact. Ce n'est pas le cas de nombreux vaccins régulièrement administrés aux enfants et adultes à travers le monde. Les chercheurs ignorent en effet les mécanismes précis que ces vaccins pourtant agréés mettent en jeu.

Cette ignorance s'applique aussi aux vaccins-candidats anti-SIDA aux divers stades des essais cliniques. Les chercheurs doivent encore découvrir le vaccin capable de nous protéger contre le VIH, mais explorent actuellement différentes techniques pour y parvenir. Certains candidats testés dans les essais cliniques intègrent des protéines du VIH, des vecteurs viraux (voir *VAX* de septembre 2004, *Question de fond* « Comprendre les vecteurs viraux ») ou de l'ADN pour transférer les fragments de VIH (ou fragments antigéniques) à l'organisme afin d'induire des réponses immunitaires contre le virus. Dans une certaine mesure, chacun d'entre eux induit une réponse immunitaire mais, afin de les améliorer, les chercheurs testent aujourd'hui conjointement diverses méthodes à travers leur stratégie de *prime boost*, c'est-à-dire de

primo-injection suivie d'un rappel hétérologue, et tentent ainsi d'établir si l'administration consécutive de vaccins différents peut accroître les réponses immunitaires.

Bien qu'ils ne connaissent pas exactement le mode de fonctionnement de cette stratégie vaccinale, elle repose sur une logique simple. La primo-injection donne naissance à un certain nombre de cellules immunitaires qui, reconnaissant le VIH, permettent ensuite à l'organisme d'élaborer une réponse immunitaire plus rapide à la seconde vaccination. Or la conjugaison primo-injection/rappel hétérologue semble fonctionner. « La plupart des stratégies vaccinales comportent une primo-injection suivie de rappels », explique Larry Corey, responsable du HIV Vaccine Trials Network (HVTN) de Seattle. C'est cependant le même vaccin qu'on administre généralement à plusieurs reprises, notamment contre la varicelle et la rougeole.

Le recours à deux vaccins différents pour la primo-injection et le rappel est à présent le mode d'administration privilégié de la plupart des candidats anti-VIH dans les essais cliniques. Par cette double immunisation, les chercheurs espèrent susciter un renforcement de l'immunogénicité (voir *Question de fond*, page 4) et une éventuelle amplification de la réponse immunitaire compte tenu de la diversité des cellules immunitaires que chaque préparation stimule. Selon Hildegund Ertl du Wistar Institute de Philadelphie, un vaccin anti-SIDA efficace naîtra probablement de la conjugaison de deux candidats administrés par une primo-injection suivie d'un rappel hétérologue. « C'est sur cette stratégie que je mise à présent », dit-elle.

Processus d'essai/erreur

La plupart des stratégies de primo-injection/rappel hétérologue en cours d'évalua-

tion associent un vaccin à base d'ADN à un vecteur viral comme l'adénovirus ou la vaccine d'Ankara modifiée (MVA) pour transférer des fragments de VIH au système immunitaire. Plusieurs combinaisons distinctes ont été testées et de multiples autres sont encore prévues. La quasi-moitié des 30 essais cliniques en cours comprend en effet ces immunisations successives. Il est cependant étonnant que les chercheurs aient si peu de connaissances sur le mode de fonctionnement de la primo-injection/rappel hétérologue ou sur les causes de l'efficacité supérieure de certaines combinaisons par rapport à d'autres. La découverte du duo vaccinal approprié relève souvent d'un simple processus d'essai/erreur.

L'ordre d'administration des candidats retenus est l'une des premières questions que les chercheurs se posent. « La réponse est avant tout dictée par l'expérimentation », explique Tomas Hanke de l'Université d'Oxford qui a effectué les études inaugurales sur les vaccins-candidats ADN et à vecteur MVA. « Nous voulions essayer ces combinaisons sans vraiment connaître d'emblée les motifs de leur ordre de préséance ».

Le choix des vecteurs dans la stratégie de primo-injection/rappel hétérologue tient toujours de la devinette. Selon Peggy Johnston de la Division SIDA du National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID), c'est de « l'empirisme riche en réflexion ». « Nous faisons des essais et observons ce qui se produit, mais avec une arrière-pensée », confie-t-elle.

Dans ce numéro :

EN SAVOIR PLUS :

- Deux immunisations valent-elles mieux qu'une ?

NOUVELLES DU MONDE :

- Nouveaux critères de recrutement des volontaires africains

QUESTION DE FOND :

- Comprendre l'immunogénicité : Comment les chercheurs mesurent-ils les réponses immunitaires induites par le vaccin-candidat anti-VIH ?

Perdu en traduction

Selon les données collectées jusqu'à présent, la stratégie de primo-injection/rappel hétérologue est efficace chez les animaux, mais ne garantit pas qu'il en sera de même chez l'homme. Certaines associations ADN/MVA ont bien fonctionné chez les souris et les singes mais pas très bien chez l'homme. Lors des essais cliniques, les premières combinaisons ADN/MVA développées par les chercheurs d'Oxford Hanke et Andrew McMichael n'ont induit de fortes réponses immunitaires que chez de rares volontaires.

David Ho du Aaron Diamond AIDS Research Center de New York effectue actuellement des essais cliniques sur une nouvelle association ADN/MVA. Lors des essais précliniques sur des souris et des lapins, la combinaison s'est révélée dix fois plus efficace que l'administration séparée des vaccins-candidats eux-mêmes et les essais de phase I attestent déjà de la tolérance et de l'immunogénicité de tous les éléments constitutifs. Ho est optimiste et lancera bientôt les essais de phase II.

D'autres unités de recherche élaborent des stratégies de primo-injection/rappel hétérologue à l'aide de différents vecteurs viraux plutôt que d'opter pour des candidats ADN. Dan Barouch de l'Université de Harvard teste diverses combinaisons à base d'adénovirus sur des singes. Il a découvert que la conjugaison de certaines souches ou sérotypes d'adénovirus distincts ont une immunogénicité supérieure à d'autres. Les chercheurs du Vaccine Research Center (VRC) auprès de NIAID testent également à l'heure actuelle une stratégie de primo-injection/rappel hétérologue avec deux candidats à base d'adénovirus de type 5 (Ad5) et d'Ad35 dans un essai de phase I (voir VAX de juin 2007, *Nouvelles du monde*).

Premiers résultats

Bien que la plupart des preuves à l'appui de l'efficacité de l'administration en deux volets de préparations différentes proviennent d'essais précliniques, certaines combinaisons ont déjà montré leur tolérance chez l'homme et semblent présenter une bonne immunogénicité en phase I des essais. Giuseppe Pantaleo du Centre hospitalier universitaire de Lausanne est l'un des coordinateurs de l'essai européen de phase I sur le vaccin dénommé NYVAC associant un candidat ADN et un candidat à vecteur poxvirus. Cette combinaison induit de

meilleures réponses immunitaires que le candidat à poxvirus administré seul. Le recrutement de volontaires pour l'essai de phase III a déjà commencé.

Une autre association de vaccins ADN en primo-injection et d'Ad5 en rappel hétérologue semble prometteuse. Selon Corey, les résultats des études de phase II sur les candidats ADN/Ad5 développés par VRC laissent à penser que 70 % des volontaires vaccinés élaborent des réponses immunitaires contre le VIH. Cette combinaison vaccinale sera bientôt testée dans un essai de preuve de concept de phase IIb dénommé PAVE 100 (voir VAX de septembre 2005, *Question de fond* « Comprendre les essais de 'preuve de concept' »). Cet essai se déroulera dans de multiples centres affiliés à HVTN, au United States Military HIV Research Program (USMHRP) et à IAVI.

Il faudrait idéalement un seul vaccin et la seule raison pour laquelle nous recourons à une stratégie de primo-injection/rappel hétérologue, c'est qu'il n'existe pas

Selon Schlesinger

Les résultats de cet essai clinique préliminaire sont encourageants, mais nul n'a pu constater que la technique de primo-injection/rappel hétérologue était plus efficace chez l'homme qu'un seul vaccin administré de façon répétée. « Nous n'avons rien trouvé pour démontrer que la stratégie de primo-injection/rappel hétérologue exerce un effet de synergie chez l'homme et nous avons testé plus de préparations que quiconque », ajoute John Shiver des laboratoires Merck. Merck mène actuellement deux essais de phase IIb en Amérique du Nord et du Sud, dans les Caraïbes, en Australie et en Afrique du Sud qui reposent sur des rappels successifs de son vaccin-candidat Ad5.

Mécanisme mystérieux

Malgré ce constat, la stratégie de primo-injection/rappel hétérologue semble dans de nombreux cas induire des réponses immunitaires plus fortes mais il reste à savoir de quelle manière. « Personne ne sait exactement ce qui est le mieux », précise Sarah Schlesinger de l'Université Rockefeller qui collabore avec Ho. À son avis, le mystère serait en partie dû à la difficulté de mesurer directement les effets de la primo-injection.

Selon Pantaleo, en activant des mécanismes très différents et en ciblant peut-être divers types de cellules immunitaires, chaque candidat améliorerait les réponses immunitaires. Or certaines preuves suggèrent que la technique de primo-injection/rappel hétérologue induit des réponses cellulaires de type plus varié que le rappel du même vaccin.

Pour la plupart de ces combinaisons vaccinales, il est extrêmement difficile de connaître le mécanisme précis qui permet d'induire une meilleure réponse immunitaire, notamment en raison des connaissances insuffisantes des chercheurs sur l'immunogénicité de chacun des éléments constitutifs des vaccins. « Nous en savons peu sur le mécanisme responsable de l'immunogénicité de l'ADN », conclut Gary Nabel, directeur de VRC.

Impossibilité de comparer des choux et des carottes

La difficulté de comprendre quelles combinaisons de vaccins-candidats sont les plus efficaces est un autre défi posé aux chercheurs car la comparaison des résultats des différentes études n'est pas évidente. Les unités de recherche utilisent des vecteurs viraux légèrement différents ou des fragments de VIH distincts (antigènes) dans le vecteur viral ou dans le candidat ADN. Cette disparité complique beaucoup la comparaison des essais qui semblent faussement tester des vaccins similaires. Selon Johnston, « on suppose à tort que l'ADN est de l'ADN et la vaccine d'Ankara de la vaccine d'Ankara et ce n'est pas vrai ».

Ces légères variations sont en partie susceptibles d'engendrer la grande disparité des résultats des études sur des combinaisons semblables de vaccins-candidats. C'est pourquoi Nabel et d'autres chercheurs préconisent la normalisation des antigènes utilisés, c'est-à-dire l'insertion des mêmes fragments de VIH dans les dif-

férents ADN ou vecteurs viraux. Cette homogénéité permettrait d'éliminer les variables entre les vaccins-candidats concernés et aiderait les chercheurs à découvrir exactement la combinaison la plus efficace. C'est la raison pour laquelle HVTN vient d'entamer une série d'essais

qui testent différents vecteurs viraux mais avec la même fragment antigénique.

En outre, si l'association de deux vaccins-candidats différents s'avère supérieure, son administration sera sans doute plus compliquée et plus coûteuse qu'un monovaccin. Il n'existe actuellement

aucun vaccin agréé contre une quelconque maladie qui se compose de deux préparations différentes. Selon Schlesinger, « il faudrait idéalement un seul vaccin et la seule raison pour laquelle nous recourons à une stratégie de primo-injection/rappel hétérologue, c'est qu'il n'existe pas ».

NOUVELLES DU MONDE :

Nouveaux critères de recrutement des volontaires africains

Les chercheurs d'IAVI, des US Centers for Disease Control and Prevention (CDC) et du US Military HIV Research Program (USMHRP) ont récemment présenté les résultats d'une étude au Congrès mondial du vaccin 2007 de Seattle et ont annoncé qu'ils utiliseraient de nouveaux critères médicaux pour sélectionner les volontaires potentiels aux essais de vaccin anti-SIDA en Afrique de l'Est et du Sud. Les volontaires en bonne santé sont généralement soumis à plusieurs analyses de laboratoire avant leur recrutement dans un essai de vaccin préventif contre le VIH. Les chercheurs peuvent ainsi évaluer le capital de santé des éventuels volontaires (voir *VAX* de mars 2005, *Question de fond* « Comprendre les études cliniques »). Les résultats de ces analyses sont ensuite comparés à un référentiel qui définit les critères de santé acceptables. C'est sur ce fondement que certains volontaires sont exclus des essais.

Cependant, la plupart des normes référencées sont établies à partir d'enquêtes effectuées seulement sur les populations d'Amérique du Nord et d'Europe. Une étude de deux ans sur 5 500 individus bien portants d'Ouganda, du Kenya, du Rwanda, et de Zambie a montré que, pour certaines analyses, la norme américano-européenne différait chez les Africains en bonne santé. Dans le cadre de cette étude, les chercheurs ont utilisé des prélèvements sanguins de sujets séronégatifs au VIH pour apprécier les différentes normes sanguines ainsi que la fonction rénale et hépatique.

La fixation de normes en correspondance avec les populations locales permettra d'améliorer le recrutement des participants aux essais cliniques, notamment ceux portant sur des vaccins anti-VIH, car on éliminera un moins grand nombre de volontaires éventuels en pure perte. Cette requalification pourrait accélérer et faciliter le recrutement des volontaires.

Dans un essai de vaccin anti-VIH précédemment conduit par USMHRP en Ouganda, 58 % des volontaires potentiels ont été dans l'incapacité de participer en raison de la non-conformité des résultats de leurs analyses avec les normes établies. Lors d'un autre essai d'USMHRP mené dans le même centre mais avec les nouveaux critères de sélection fixés pour cette population, les chercheurs n'ont éliminé que 23 % des volontaires.

Ces normes locales aideront les chercheurs à différencier les anomalies mises à jour par les analyses de laboratoire des possibles effets secondaires suscités par le vaccin-candidat ou par une autre intervention à l'essai. Les Africains présentent souvent des résultats différents à de nombreuses analyses de laboratoire en raison de leur exposition à un plus grand nombre de parasites et d'agents pathogènes qui affectent le fonctionnement de leur système immunitaire.

Subvention accordée à l'AVAC pour promouvoir la recherche de la prévention contre le VIH

L'AIDS Vaccine Advocacy Coalition (AVAC) a récemment reçu une subvention quinquennale de 14 millions de dollars de la Fondation Bill & Melinda Gates pour soutenir son action internationale en faveur du SIDA. Ce nouveau financement permettra à AVAC de ne plus s'axer exclusivement sur le vaccin anti-SIDA mais d'élargir son champ d'action à la recherche de moyens de prévention du VIH. AVAC projette à présent d'intensifier la promotion de plusieurs essais cliniques, notamment sur les microbicides et la prophylaxie préexposition, c'est-à-dire l'usage d'antirétroviraux pour prévenir l'infection VIH.

Il y a actuellement plusieurs essais d'efficacité de phase III en cours qui testent séparément les microbicides et la prophylaxie préexposition. AVAC envisage donc de collaborer avec les collectivités engagées dans ces expériences et affectées par ces recherches afin de les préparer aux résultats de ces essais. L'organisation implantée

à New York œuvrera également pour que les bénéfices de la recherche profitent à tous à travers le monde.



Rédacteur en chef

Dr Simon Noble

Rédacteurs scientifiques en chef

Kristen Jill Kresge

Dr Andreas von Bubhoff

Directeur de production

Nicole Sender

Traduction

Lexcelera

Tous les articles sont de Kristen Jill Kresge.

L'article *En savoir plus* est l'adaptation d'un article du Dr Andreas von Bubhoff publié dans *IAVI Report* (mars 2007)

VAX est un projet dirigé par Kristen Jill Kresge.



Abonnement :

Si vous souhaitez recevoir *VAX* par e-mail, envoyez-nous votre demande en spécifiant la langue choisie à l'adresse suivante : iavireport@iavi.org. Si vous souhaitez recevoir plusieurs exemplaires écrits de *VAX* (en version anglaise uniquement) afin de pouvoir les distribuer et/ou les utiliser dans le cadre de vos programmes, envoyez-nous votre demande en indiquant le nombre d'exemplaires souhaité ainsi que vos coordonnées postales à l'adresse suivante : iavireport@iavi.org. Pour plus d'information, veuillez consulter le site www.iavireport.org.

VAX est un bulletin mensuel du « IAVI Report », la lettre d'information sur la recherche de vaccins anti-VIH publiée par l'Initiative internationale pour un vaccin contre le VIH (International AIDS Vaccine Initiative - IAVI). *VAX* est actuellement disponible en anglais, en français, en allemand, en espagnol et en portugais en format PDF (www.iavireport.org) ou sous forme de bulletin électronique. Fondée en 1996, IAVI est une organisation non gouvernementale présente dans 24 pays à travers le monde qui a pour mission d'accélérer la recherche d'un vaccin préventif anti-VIH/SIDA. IAVI et son réseau de partenaires mènent des recherches et développent des vaccins-candidats. IAVI œuvre également pour que le vaccin anti-VIH soit une priorité mondiale et pour garantir un accès universel au vaccin.

Pour plus d'information, veuillez consulter le site www.iavi.org.

Copyright © 2007

Comment les chercheurs mesurent-ils les réponses immunitaires induites par le vaccin-candidat anti-VIH ?

C'est en phase III des essais cliniques que les chercheurs apprécient l'efficacité des vaccins-candidats préventifs contre le VIH. Un candidat est efficace s'il protège les personnes vaccinées de l'infection VIH ou, dans le cas d'un vaccin partiellement efficace, s'il ralentit ou empêche la progression de la maladie chez les sujets qui deviennent ultérieurement séropositifs par exposition au virus (voir *VAX* de mai 2007, *Question de fond* « Comprendre ce qu'est un vaccin anti-SIDA partiellement efficace et comment il peut freiner la propagation du VIH »).

Aux stades très précoces de l'évaluation clinique ou au cours des essais de phase I et II, les chercheurs apprécient en premier lieu la tolérance des vaccins-candidats et leur immunogénicité, c'est-à-dire l'ampleur des réponses immunitaires qu'ils induisent chez les sujets vaccinés. L'ensemble de ces informations permet aux chercheurs de hiérarchiser les vaccins-candidats pour les soumettre à une autre étude.

Détection des anticorps

Les chercheurs évaluent généralement deux principaux types de réponses immunitaires. La première se traduit par la présence d'anticorps neutralisants spécialisés contre le VIH en mesure de s'accrocher au virus et de le désactiver (voir *VAX* de février 2007, *Question de fond* « Comprendre les anticorps neutralisants »). On emploie des tests comme ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) pour déceler et dénombrer les anticorps spécialisés contre le VIH induits en réaction au vaccin-candidat. On réalise le test ELISA en exposant un échantillon du plasma sanguin d'un sujet vacciné aux antigènes du VIH, c'est-à-dire aux fragments de VIH présentes dans le vaccin, dans un récipient en plastique. Tous les anticorps présents vont se lier à l'antigène VIH. Les anticorps liés peuvent ensuite être séparés des autres anticorps du sang et il est ainsi possible de faire une numération des anticorps spécialisés contre le VIH. Le test ELISA sert en règle générale au dépistage du VIH (voir *VAX* de novembre 2005, *Question de fond* « Comprendre le dépistage du VIH »). D'autres tests particuliers permettent aussi d'évaluer la capacité des anticorps spécialisés contre le VIH à neutraliser le virus avec succès.

Dénombrement des cellules

L'autre catégorie de réponse immunitaire est l'immunité cellulaire qui comprend deux types de cellules immunitaires spécialisées dénommées T CD4⁺ et T CD8⁺. La plupart des vaccins-candidats en cours d'essais cliniques induisent essentiellement des réponses immunitaires cellulaires et différents tests servent à quantifier et qualifier ces réponses.

Observation des immunotaches

Le test ELISPOT est le plus couramment utilisé pour évaluer l'immunogénicité des vaccins-candidats anti-VIH. Il détecte les cellules T CD4⁺ et T CD8⁺ qui produisent des cytokines, protéines secrétées par les cellules immunitaires en réaction à un virus ou à une bactérie. Parfois surnommées « messagères du système immunitaire », les cytokines sont capables d'inhiber la réplication d'un virus. L'interaction d'un antigène VIH (présent dans le vaccin-candidat) avec une cellule immunitaire peut donner lieu à la sécrétion de différentes cytokines que les chercheurs détectent à l'aide du test ELISPOT. Les chercheurs utilisent généralement le test ELISPOT pour déceler la présence d'une cytokine spécifique appelée interféron gamma (ou IFN- γ), mécanisme de défense des cellules T CD4⁺ et T CD8⁺ contre les virus.

Au cours des essais cliniques, les laboratoires d'immunologie pratiquent des tests ELISPOT sur les prélèvements sanguins de volontaires qui ont reçu le vaccin-candidat en cours d'expérimentation. À partir de ces échantillons, les chercheurs isolent des leucocytes ou globules blancs appelés cellules mononucléaires du sang périphérique qui jouent un rôle important à l'égard du système immunitaire. On ajoute ensuite ces cellules dans le récipient en plastique contenant les anticorps. Lorsque les cellules mononucléaires du sang périphérique sont stimulées par les antigènes du VIH, elles secrètent différentes cytokines, notamment IFN- γ , qui se lient aux anticorps déjà présents. D'autres anticorps marqués avec un produit chimique très coloré sont ensuite adjoints de façon à ce que la moindre cellule immunitaire productrice de cytokine soit signalée par une tache sombre. La présence de taches montre que certaines cellules T CD4⁺ et T CD8⁺ répondent à l'antigène VIH intégré dans le vaccin-candidat.

En comptant les taches, les chercheurs

sont en mesure de dénombrer les cellules productrices d'IFN- γ par exemple. C'est ce qu'on appelle le dénombrement des cellules formant des taches ou immunotaches. Bien que le test ELISPOT serve le plus souvent à déceler la production d'IFN- γ , il permet aussi d'isoler de nombreuses autres cytokines secrétées par les cellules immunitaires. Si, lors du test d'un sujet vacciné, le nombre d'immunotaches dépasse le seuil fixé par les chercheurs avant le début de l'essai, ceux-ci considèrent que le volontaire a répondu au vaccin-candidat. Pour de multiples essais de vaccins anti-VIH dans les pays en développement, les tests ELISPOT sont pratiqués dans le laboratoire d'immunologie associé au centre d'essai clinique.

Corrélation

Les tests ELISPOT ne sont qu'un des moyens de constater l'activation du système immunitaire par un vaccin-candidat. La difficulté d'interprétation des résultats de ces tests réside dans le fait que les chercheurs ne savent pas encore si la production d'IFN- γ ou de toute autre cytokine par les cellules immunitaires est en corrélation avec une protection même partielle contre le VIH. Les réponses immunitaires précises en corrélation avec la protection contre le VIH n'ont toujours pas été identifiées (voir *VAX* de décembre 2006, *Question de fond* « Comprendre les corrélats immunitaires de protection »). Les résultats du test ELISPOT ne constituent qu'une indication sur la fonction immunitaire. À l'heure actuelle, les chercheurs étudient des vaccins déjà agréés pour d'autres maladies qui induisent des réponses immunitaires cellulaires afin d'établir si le test ELISPOT permet ou non d'apprécier précisément l'immunogénicité.

Malgré leur imprécision, les résultats du test ELISPOT aident les chercheurs à comparer l'immunogénicité de différents vaccins-candidats et donc à décider lesquels feront l'objet d'essais cliniques ultérieurs. Un autre test de laboratoire dénommé « cytométrie en flux » permet d'analyser la capacité des cellules immunitaires à produire immédiatement plusieurs cytokines. Les chercheurs commencent aussi à employer des tests pour évaluer l'aptitude des cellules immunitaires à supprimer directement le virus. Les chercheurs utilisent cette batterie de tests pour mieux hiérarchiser l'immunogénicité des différents vaccins-candidats.