

vax



The Bulletin on AIDS Vaccine Research

[EN SAVOIR PLUS]

Informations de Keystone

Nombreuses mises à jour d'études au congrès 2009 pour étayer la recherche de futurs vaccins-candidats anti-VIH

IL A ABONDAMMENT NEIGÉ du 22 au 27 mars à Keystone dans le Colorado pour faire bonne mesure au tourbillon d'actualités communiquées par les chercheurs rassemblés à l'occasion des Symposia Keystone « Immunobiologie du VIH: de l'infection au contrôle immunitaire et prévention du VIH/SIDA ».

Cette édition marquait le 25^e anniversaire des Symposia Keystone sur le VIH/SIDA qui ont vu le jour en 1984, trois ans après la description des premières infections VIH. Les intervenants de la session d'ouverture n'ont pas caché qu'au bout de 28 ans, il y avait encore fort à faire pour juguler la pandémie. « Nous nous sommes peut-être débarrassés de l'iceberg, mais il demeure une masse de glace sous l'eau qui est l'épidémie actuelle du SIDA », a dit Didier Trono de l'École Polytechnique Fédérale de Lausanne dans son discours d'introduction. Selon Françoise Barré-Sinoussi, prix Nobel de médecine 2008 et directrice de laboratoire à l'Institut Pasteur, les récentes déconvenues dans les essais de vaccins anti-VIH illustrent la nécessité de réorienter la recherche dans de nouvelles directions. « Il faut revenir à la recherche fondamentale », a-t-elle expliqué.

À en croire les multiples communications présentées cette année, les chercheurs ont déjà entendu son appel. Des études de vaccins-candidats sur des modèles animaux à l'analyse en cours des résultats des essais cliniques, toute une série d'informations nouvelles devrait en

effet servir à étayer le développement de futurs vaccins-candidats.

Résultats progressivement mis à jour de l'essai STEP

Susan Buchbinder, investigateur principal de l'essai STEP, a communiqué de nouvelles informations sur ce désormais fameux test de concept de phase IIb du vaccin-candidat MRKAd5 de Merck à base d'adénovirus de sérotype 5. L'administration du MRKAd5 s'est accompagnée d'une susceptibilité accrue à l'infection VIH chez certains sujets, notamment chez les homosexuels non circoncis qui possédaient une immunité préalable au virus Ad5 utilisé comme vecteur pour transmettre les fragments de VIH au système immunitaire. Le virus Ad5 naturellement circulant est celui du rhume commun, mais le vaccin MRKAd5 ne pouvait pas déclencher d'infection VIH ou Ad5.

À Keystone, Susan Buchbinder a décrit les tentatives d'application de certaines théories susceptibles d'expliquer le risque apparemment accru de contamination VIH dans ce groupe de volontaires vaccinés.

Découverte intéressante, les volontaires de l'essai STEP dotés de la plus forte immunité préexistante au vecteur Ad5 et receveurs du placebo sans principe actif au lieu du MRKAd5 présentaient le risque le plus faible d'infection VIH de tous les participants. Cette observation

a conduit à émettre l'hypothèse qu'un facteur inconnu diminuait peut-être la susceptibilité à l'infection VIH des individus en possession d'une forte immunité Ad5. De l'avis de Susan Buchbinder, cette association semble néanmoins erronée à en croire plusieurs analyses.

Il fallait aussi déterminer si les volontaires vaccinés au MRKAd5 couraient un risque majoré de contracter le VIH en raison d'un herpès génital dû au virus de l'herpès simplex de type 2 (VHS 2), autre maladie sexuellement transmissible. L'herpès génital a pratiquement doublé le risque de contracter le VIH chez les volontaires de l'essai STEP, mais n'explique pas pourquoi le risque d'infection a été renforcé chez les seuls volontaires vaccinés.

DANS CE NUMÉRO

EN SAVOIR PLUS

- ▶ Informations de Keystone

NOUVELLES DU MONDE

- ▶ Rapport du CAVD sur les avancées dans la recherche d'un vaccin anti-VIH
- ▶ VIH en flagrant délit vidéo de transmission

QUESTION DE FOND

- ▶ Comprendre le virus transmis

Susan Buchbinder a ensuite dévoilé les nouvelles données issues du suivi prolongé des participants à l'essai STEP d'octobre 2007 à janvier 2009, c'est-à-dire la période après laquelle ces derniers ont su s'ils avaient reçu le MRKAd5 ou le placebo (procédure appelée « levée d'aveugle »). Les chercheurs étaient initialement préoccupés à l'idée qu'après la levée d'aveugle, les volontaires risquaient de changer de comportement et que les données collectées ne seraient par conséquent plus fiables. Selon Susan Buchbinder, bien qu'il y ait eu une baisse d'activité sexuelle à haut risque immédiatement après la levée d'aveugle, celle-ci est rapidement revenue au niveau précédemment observé au cours de l'essai.

Le taux d'infection VIH parmi les homosexuels est resté élevé avec 48 nouvelles infections contractées au cours de cette période dont

26 parmi les receveurs du vaccin-candidat et 22 parmi ceux du placebo. Susan Buchbinder a montré que le risque accru de contracter le VIH chez les sujets vaccinés semblaient disparaître au fil du temps. Elle a cependant souligné que, malgré l'assurance de la durée limitée de cet effet, il fallait interpréter les résultats avec précaution en raison du petit nombre de volontaires de ces groupes. Elle a aussi ajouté que 12 autres femmes avaient contracté le VIH (une seule avait été contaminée lors de l'annonce des premiers résultats) et que l'infection se répartissait équitablement entre les receveurs du MRKAd5 et du placebo.

Recherche de nouveaux anticorps

Dennis Burton, professeur au Scripps Research Institute, a présenté les résultats de travaux entrepris par IAVI et le Neutralizing Antibody Consortium (NAC) qu'il dirige pour identifier de nouveaux anticorps neutralisants à large spectre (voir *VAX*, février 2007, *Question de fond* « Comprendre les anticorps neutralisants »). Dans le cadre de cette étude dénommée « protocole G », IAVI collecte des échantillons sanguins d'individus infectés depuis au moins trois ans. Les biologistes les analysent ensuite en laboratoire pour identifier une série de virus et en isoler les anticorps. Ils étudient alors les anticorps pour voir s'ils sont capables de neutraliser un large éventail de variants du VIH.

Jusqu'à présent, deux anticorps neutralisent particulièrement bien le VIH par rapport aux quatre anticorps neutralisants précédemment identifiés. « Ces anticorps suscitent un grand intérêt », explique Burton. D'autres analyses montreront précisément comment ces anticorps parviennent à neutraliser le VIH et constitueront peut-être des cibles supplémentaires pour les vaccins-candidats.

Primo-immunisation ADN inefficace

Dan Barouch, professeur associé de médecine au Beth Israel Deaconess Medical Center, a fait part des résultats d'une étude sur les macaques rhésus destinée à tester l'association d'un vaccin-candidat ADN et d'une préparation à vecteur adénoviral.

Le vaccin-candidat à adénovirus de Barouch dénommé Ad5HVR48 est entière-

ment composé d'Ad5 à l'exception d'une seule de ses protéines qui a été remplacée par la protéine correspondante d'une autre souche d'adénovirus (Ad48) dont la prévalence est moins importante à travers le monde.

L'étude a mobilisé 30 macaques rhésus également répartis en cinq groupes dont chacun a été soumis à un mode d'administration différent des vaccins. Tous les animaux ont reçu une forte dose de virus de l'immunodéficience simienne (VIS), équivalent du VIH chez les singes. Immédiatement après l'exposition au VIS, les animaux receveurs de l'association vaccinale ADN/Ad5HVR48 ont manifesté de plus fortes réponses des cellules T que ceux vaccinés avec le seul Ad5HVR48. Dan Barouch a néanmoins été surpris de constater que le résultat final était en fait différent. Les singes vaccinés avec le seul Ad5HVR48 ont eu en moyenne une charge virale (nombre de virus circulant dans le sang) moins élevée que ceux vaccinés avec l'association.

Après 500 jours, quatre singes sur 12 du groupe ADN/Ad5HVR48 contre 10 sur 12 du groupe vacciné avec le seul Ad5HVR48 et un des six singes receveurs du placebo étaient encore vivants.

L'association testée par Dan Barouch est semblable aux vaccins-candidats développés par le Vaccine Research Center (VRC) qui ont de fortes chances de faire l'objet d'un essai dénommé HVTN 505 sur 1 200 volontaires. L'US Food and Drug Administration examine actuellement le bien fondé de cet essai à plus petite échelle du test de concept de phase IIb dénommé PAVE 100. Scott Hammer, principal investigateur de l'essai, a souligné que ces résultats ne pouvaient être appliqués directement à la primo-immunisation suivie d'un rappel ADN/Ad5 de VRC. Il existe de nombreuses différences entre les vaccins-candidats, et d'autres études de primo-immunisation suivie d'un rappel effectuées sur des singes par VRC ont donné des résultats différents de ceux de Dan Barouch et de ses confrères. — *Kristen Jill Kresge* ■

Cet article est adapté d'un article d'Andreas von Bubnoff et Richard Jefferys paru dans le numéro de mars-avril 2009 de IAVI Report.

Nous nous sommes peut-être débarrassés de l'iceberg, mais il demeure une masse de glace sous l'eau qui est l'épidémie actuelle du SIDA.

— *Didier Trono*

vax

RÉDACTEUR-EN-CHEF

Kristen Jill Kresge

RÉDACTEUR SCIENTIFIQUE EN CHEF

Dr Andreas von Bubnoff

RÉDACTEUR SCIENTIFIQUE

Regina McEney

DIRECTEUR DE PRODUCTION

Nicole Sender

TRADUCTION

Lexcelera

ABONNEMENT GRATUIT :

Si vous souhaitez recevoir gratuitement *VAX* par e-mail ou modifier votre abonnement, cliquez sur le lien approprié dans l'encadré jaune situé en haut à gauche de la page d'accueil, à l'adresse www.iavireport.org. Si vous souhaitez recevoir plusieurs exemplaires imprimés de *VAX* afin de pouvoir les distribuer et/ou les utiliser dans le cadre de vos programmes, vous pouvez le faire par le biais de ces mêmes liens.

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 espagnol et en portugais en format PDF (www.iavireport.org) ou sous forme de bulletin électronique.

Fondée en 1996, IAVI est une organisation mondiale à but non lucratif 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.

VAX est imprimé à l'aide d'encre à base de soja sur du papier porteur du label certifié FSC.

Copyright 2009



Rapport du CAVD sur les avancées dans la recherche d'un vaccin anti-VIH

LES TRAVAUX DE LA COLLABORATION for AIDS Vaccine Discovery (CAVD), réseau international de recherche créé en 2006 par la Fondation Bill & Melinda Gates pour accélérer le développement d'un vaccin anti-VIH, ont fait pour la première fois l'objet d'un bilan cumulé. Le rapport, disponible sur www.cavd.org, donne un aperçu des progrès scientifiques et opérationnels (juridiques et économiques) réalisés au cours des 30 derniers mois par le réseau CAVD qui comprend maintenant plus de 400 investigateurs dans 21 pays. Les fonds alloués au CAVD dépassent à présent 327 millions de dollars et représentent la plus large part de l'aide octroyée par la Fondation à la recherche et au développement du vaccin anti-VIH.

Conformément à son Plan scientifique stratégique, le réseau CAVD soutient les objectifs de l'Entreprise mondiale pour un vaccin contre le VIH dont de nombreux chercheurs et décideurs avaient envisagé la création en 2003 comme un moyen de promouvoir la coopération pluridisciplinaire pour concevoir et tester les vaccins-candidats. Lors de sa mise en place, le modèle CAVD comprenait 16 institutions subventionnées mais il s'est élargi pour en inclure 19 qui collaborent avec d'autres organisations à travers le monde. En outre, deux institutions subventionnées dans le cadre du programme des grands défis en santé mondiale de la Fondation Gates collaborent avec le réseau CAVD.

Histoire Vivante de la Recherche du Vaccin Anti-Vih

IAVI REPORT LANCE ce mois-ci une série spéciale sur l'histoire de la recherche et du développement du vaccin anti-VIH racontée par les chercheurs et les décideurs les plus impliqués dans ce domaine. Chaque chapitre de *l'Histoire vivante de la recherche du vaccin anti-VIH* comprendra un podcast vidéo à voir ou télécharger sur www.iavireport.org ainsi que des articles en version imprimées ou en ligne du *IAVI Report*.

Le premier volet de cette série présente Anthony Fauci, directeur du National Institute of Allergy and Infectious Diseases auprès des US National Institutes of Health. Au nombre des tout premiers précurseurs de la recherche sur le SIDA et acteur essentiel du développement du vaccin depuis la découverte du VIH, Anthony Fauci dresse une rétrospective unique des moments charnières d'orientation de la

VIH en flagrant délit vidéo de transmission

À L'AIDE D'UN SYSTÈME D'IMAGERIE HAUT DÉBIT EN 3D et d'une version du VIH dotée d'une protéine verte fluorescente, une équipe de virologistes et de physiciens a récemment réussi à suivre et filmer en temps réel le processus de contamination d'une cellule par une autre infectée par le VIH. Le film a suivi l'une des protéines du VIH dénommée Gag lors de la transmission du VIH par une cellule T CD4⁺ déjà infectée à une autre cellule cible (<http://www.youtube.com/GreenVSLab>).

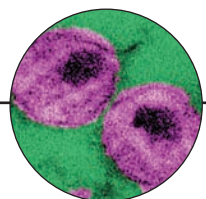
Ces films en couleurs fluorescentes montrent ce qui arrive lors de l'entrée en contact de cellules infectées par le VIH avec des cellules saines et avec quelle rapidité les protéines Gag, grâce aux synapses virologiques ou zones d'adhésion formées au point de jonction des cellules T CD4⁺, passent de la cellule infectée à la cellule saine.

Les virologistes de la Mount Sinai School of Medicine de New York qui ont mis au point la version fluorescente du VIH et les physiciens de UCLA-Davis experts en imagerie haut débit ont produit ensemble 12 films sur ce processus. Certains ne montrent que quelques secondes de la vie du virus tandis que d'autres sont des prises de vue espacées dans le temps et couvrent plusieurs jours. Bien que ces films ne puissent faire concurrence aux superproductions hollywoodiennes, l'un d'eux a été visionné 150 000 fois en une semaine sur YouTube.

Selon Benjamin Chen, virologue du Mount Sinai et créateur du VIH fluorescent, un microscope vidéo capable de prendre des clichés en 3D des cellules infectées une fois par seconde ou quasi a montré que la protéine Gag du VIH s'accumule à la synapse virologique en formant une sorte de bouton. Les protéines virales pénètrent ensuite dans l'endosome de la cellule cible, sous-compartiment limité par une membrane ou organelle que de nombreux autres virus utilisent pour s'introduire dans les cellules mais que le VIH ne semblait guère favoriser.

D'après Benjamin Chen, le film de la transmission du VIH de cellule à cellule pourrait fournir des indications intéressantes pour l'élaboration de nouvelles stratégies de développement de vaccins et de médicaments anti-VIH. — *Regina McEnery*

recherche du vaccin anti-VIH et livre ses réflexions sur les nouvelles directions suivies. Des versions en ligne et imprimées de ce premier épisode sont disponibles dans le numéro de mars-avril de *IAVI Report*. D'autres chapitres seront consacrés à certains domaines de la recherche du vaccin au cours des mois à venir.



« Nous vivons l'une des pandémies les plus dévastatrices auxquelles les hommes aient jamais été confrontés » – Anthony Fauci

Comprendre le virus transmis

Quelles leçons les chercheurs tirent-ils de l'ennemi contre lequel le vaccin anti-VIH est appelé à lutter, c'est-à-dire du virus transmis à l'origine de l'infection ?

BIEN QUE DE NOMBREUX FACTEURS aient entravé le développement du vaccin anti-VIH, l'étonnante diversité du virus reste l'un des obstacles majeurs. Pour comprendre son ampleur, il suffit de la comparer à la diversité annuelle du virus de l'influenza A ou de la grippe à travers le monde qui est à peu près équivalente à celle du VIH chez un seul individu après six ans de séropositivité. Avec 33 millions de séropositifs dans le monde, la diversité du VIH est époustouflante. La conception et le développement d'un vaccin anti-VIH en mesure de maîtriser une telle diversité est, semble-t-il, une perspective accablante. C'est pourquoi les chercheurs tournent à présent leur attention vers l'ennemi que le vaccin préventif est appelé à bloquer, c'est-à-dire le virus transmis à l'origine de l'infection.

Dépistage précoce

Cependant, dépister les tout premiers instants de l'infection VIH est une affaire délicate. Le VIH est en premier lieu une maladie sexuellement transmissible et il est donc impossible aux chercheurs d'étudier concrètement sa survenue. De plus, la plupart des individus ne savent pas immédiatement qu'ils sont porteurs du VIH. Il est par conséquent difficile pour les chercheurs d'obtenir des échantillons sanguins tout de suite après l'infection.

Pour surmonter cet obstacle, ils pratiquent de plus fréquentes prises de sang dans des cohortes de séronégatifs à haut risque de contamination VIH. Les couples sérodiscordants dont un seul partenaire est séropositif constituent un groupe particulièrement utile à étudier. Ces couples sont éminemment intéressants parce qu'ils permettent aux chercheurs d'étudier à la fois le virus transmis à l'origine de l'infection chez le

partenaire nouvellement atteint ainsi que la population virale présente dans l'organisme du partenaire transmetteur.

Les chercheurs ont rassemblé de grandes cohortes de couples sérodiscordants

au Rwanda et en Zambie. Les prises de sang fréquentes — mensuelles au lieu de trimestrielles — des partenaires sains de ces cohortes ont permis aux chercheurs d'identifier de nouvelles infections VIH dans des délais beaucoup plus proches du moment de la transmission. La fréquence accrue du dépistage et des prises de sang renforce le conseil psychosocial et favorise la promotion de l'usage des préservatifs au sein des couples.

La description progressivement plus précise du virus transmis de personne à personne est une nouvelle bienvenue pour les chercheurs du vaccin.

La technique aide aussi les chercheurs à recueillir des informations sur la transmission du VIH. Les chercheurs peuvent maintenant procéder à une analyse historique des échantillons sanguins de chaque personne et revenir dans le temps à l'aide de modèles prévisionnels de l'évolution du virus afin de déterminer avec une grande certitude les caractéristiques génétiques du virus déclencheur de l'infection.

Le virus transmis

La description progressivement plus précise du virus transmis de personne à personne est une nouvelle bienvenue pour les chercheurs du vaccin. Des preuves suggèrent à présent que le virus transmis responsable de la nouvelle infection n'a pas la même diversité que le VIH dans l'organisme d'un individu infecté depuis longtemps.

Lors de l'analyse des prélèvements sanguins de 200 individus nouvellement contaminés par le VIH, les chercheurs ont constaté que 81 % d'entre eux étaient porteurs d'un seul et même virus. Cette observation a été confirmée par la suite dans un groupe de couples sérodiscordants. Sur les 20 couples sérodiscordants étudiés, 90 % des infections avaient été déclenchées par un seul

virus malgré la grande diversité du VIH circulant dans l'organisme des partenaires transmetteurs.

Ce constat a conduit les chercheurs à poser l'hypothèse de l'existence d'un goulet d'étranglement dans la transmission du VIH et, même si l'individu transmetteur est porteur de plusieurs variants du virus, seuls certains sont capables de traverser les muqueuses et de déclencher l'infection. Ce goulet de transmission limite effectivement le nombre de variants du VIH chez une personne nouvellement infectée.

Ces observations ont des répercussions importantes sur la conception du vaccin anti-VIH car elles indiquent éventuellement qu'un vaccin préventif ne devrait maîtriser qu'un petit nombre de variants viraux pour empêcher à jamais la survenue de l'infection. Néanmoins, comme le virus à l'origine de l'infection mute et varie rapidement, il faudrait que le vaccin préventif agisse dans un délai très bref avant que la diversité du virus ne devienne problématique.

Quelques exceptions

Selon les chercheurs, en dépit du goulet d'étranglement qui semble se créer au moment de la transmission sexuelle, une fois sur quatre, deux ou plusieurs virus réussissent à contaminer un individu nouvellement infecté. En étudiant ces cas, les chercheurs ont découvert un lien entre la présence d'infections génitales et le nombre de virus transmis qui déclenchent l'infection chez un individu. Cela donne à penser que les maladies sexuellement transmissibles agissent sur le goulet d'étranglement de la transmission.

De nouvelles données suggèrent que le nombre de variants viraux transmis responsables de l'infection peut grandement varier en fonction du mode de transmission. Par exemple, dans des cohortes d'usagers de drogues injectables ou d'homosexuels, les chercheurs ont observé que l'établissement de l'infection est due à un plus grand nombre de variants viraux que dans la transmission hétérosexuelle.

Les chercheurs procèdent à présent à l'analyse génétique des propriétés du virus transmis à l'origine de l'infection afin de découvrir des indications susceptibles d'améliorer la conception du vaccin. — Regina McEnery ■

