

vax

The Bulletin on AIDS Vaccine Research

[EN SAVOIR PLUS]

La mode du renouveau

Le monde de la recherche d'un vaccin anti-SIDA envisage des moyens inédits de stimuler l'innovation et de recruter des chercheurs à l'esprit novateur

PETER KWONG SE SOUVIENT CLAIEMENT d'un séminaire qui l'a aidé à s'orienter vers la recherche du vaccin anti-VIH. C'était en 1991 et Kwong, alors en doctorat de biologie à l'Université de Columbia, faisait partie d'un groupe de 25 étudiants venus écouter le biologiste australien Peter Coleman expliquer comment il utilisait la technique relativement nouvelle de la biologie structurale—branche de la biologie moléculaire axée sur l'architecture et la forme des molécules—pour étudier le virus de la grippe.

Les recherches innovantes de Coleman devaient finalement donner naissance à une nouvelle classe de médicaments antiviraux contre la grippe mais, au début des années 1990, l'utilité de la cristallographie aux rayons X pour déterminer la forme et la structure des protéines n'était encore qu'hypothétique. Impressionné par cette méthode, Kwong a finalement commencé à se demander si la biologie structurale et la cristallographie seraient utiles pour concevoir des vaccins et notamment celui contre le VIH.

Il a donc décidé d'approfondir la question et, aujourd'hui, en qualité de chef du département de biologie structurale du Vaccine Research Center (VRC) auprès du National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) des US National Institutes of Health, il se sert de la cristallographie aux rayons X pour étudier l'un des anticorps (protéines Y qui se lient aux virus pour les empêcher d'infecter les cellules de l'organisme) capable de neutraliser diverses souches de VIH. L'anticorps qu'étudie Kwong s'appelle b12. « La recherche fondamentale,

c'est de la magie, mais tout est magique en science jusqu'à ce qu'on l'ait découvert », confie-t-il.

Nul ne sait si les travaux de Kwong permettront ou non aux chercheurs d'élaborer des vaccins-candidats susceptibles d'induire des anticorps chez les sujets vaccinés. Cependant, ses recherches se fondent sur l'une des nombreuses nouvelles méthodes utilisées pour résoudre les multiples défis biologiques ardues que rencontre le développement du vaccin anti-VIH. À la suite de plusieurs revers récents, dont le plus notoire est l'échec du vaccin-candidat de Merck dans l'essai STEP, les chercheurs du vaccin essaient de redoubler d'efforts pour trouver de nouveaux moyens d'attirer des chercheurs plus jeunes comme Kwong et d'encourager les idées originales.

Néanmoins, cette quête de sang neuf et d'idées inédites se heurte à des obstacles pratiques. Le taux d'investigateurs, dans le domaine du VIH mais aussi dans l'ensemble des universités, qui concourent pour l'obtention de leur première bourse de recherche générale (ou RO1) est passé de 35 % en 1965 à 25 % en 2003. Dans cet intermède, l'âge moyen des investigateurs principaux qui était de 35 à 40 ans en 1983 a atteint 50 ans en 2003, selon Jose Esparza, conseiller pour le vaccin anti-VIH auprès de la Fondation Bill & Melinda Gates.

Jose Esparza et certains de ses confrères soutiennent qu'en raison de la raréfaction de jeunes chercheurs novices en quête de subventions en début de carrière, le rythme des progrès scientifiques, comme la découverte d'un vaccin anti-VIH, va



considérablement ralentir. Pour éviter cet inconvénient, les agences et fondations qui financent la recherche du vaccin anti-VIH mettent en place de nouveaux moyens pour encourager les jeunes chercheurs à s'engager dans ce domaine en débloquant des fonds pour mieux stimuler la créativité.

La chasse à l'innovation

NIAID est chef de file en matière de stimulation de l'innovation. Il a consacré 497 millions de dollars, sur un budget VIH/SIDA de 1,5 milliard, à la recherche du vaccin anti-VIH en 2008 et a fait du développement du vaccin sa priorité absolue. En mars dernier, aiguillonné par les mauvais résultats de l'essai STEP, NIAID a organisé un sommet d'une journée auquel assistaient 200 chercheurs pour débattre des changements de priorités dans la recherche du vaccin anti-VIH et des innombrables défis à résoudre pour le développement du vaccin

DANS CE NUMÉRO

EN SAVOIR PLUS

- ▶ La mode du renouveau

NOUVELLES DU MONDE

- ▶ Nouveaux responsables à la tête des CDC, du PEPFAR et de l'ONUSIDA

QUESTION DE FOND

- ▶ Comprendre l'énigme de l'activation immunitaire dans le VIH/SIDA

RÉDACTEUR-EN-CHEF

Kristen Jill Kresge

RÉDACTEUR SCIENTIFIQUE EN CHEF

Dr Andreas von Bubnoff

RÉDACTEUR SCIENTIFIQUE

Regina McEney

DIRECTEUR DE PRODUCTION

Nicole Sender

RÉDACTEUR-EN-CHEF DÉLÉGUÉ

Dr Simon Noble

TRADUCTION

Excelera

ABONNEMENT GRATUIT :

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 imprimés 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 espagnol et en portugais en format PDF téléchargeable (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.

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



(voir VAX, avril 2008, *En savoir plus*, « Équilibrer le budget du vaccin anti-SIDA »).

À cette issue, NIAID a annoncé l'octroi de deux nouvelles subventions destinées à stimuler les méthodes créatives de découverte et de développement du vaccin. Le Programme de recherche et de

découverte du vaccin investira 10 millions de dollars dans le financement de 20 à 30 projets et le Programme en faveur des tactiques très innovantes pour interrompre la transmission du VIH dénommé HIT-IT dégagera 4,5 millions pour 5 à 10 projets. Ces deux programmes subventionnés, qui seront financés cette année, ont été créés pour répondre aux questions les plus pressantes que se posent les chercheurs aujourd'hui. Parmi celles-ci, figurent l'amélioration de la compréhension du mode de réponse du système immunitaire à l'infection naturelle et à la vaccination, les nouveaux mécanismes et voies à cibler pour les vaccins et le perfectionnement de la modélisation animale pour évaluer les vaccins-candidats ainsi que d'autres domaines en core.

L'année dernière, la Fondation Bill & Melinda Gates, plus grand bailleur de fonds privé de la recherche du VIH/SIDA, a attribué des subventions de 100 000 dollars sur cinq ans à 105 chercheurs dans le cadre de son Programme d'exploration des grands défis (Grand Challenges Explorations Program). Ces subventions seront octroyées aux chercheurs qui croisent des idées novatrices dans divers domaines dont celui du vaccin anti-VIH et, comme le programme HIT-IT, ciblent des projets risqués et hors du commun qui, à l'ordinaire, attirent difficilement les fonds publics et privés.

IAVI possède aussi depuis deux ans un Fonds en faveur de l'innovation qui apporte un capital d'amorçage pour favoriser le développement au stade précoce de technologies nouvelles pour la recherche du vaccin anti-VIH. Ce Fonds en faveur de l'innovation, en partie abondé par une subvention de la Fondation Gates, a accordé six subventions depuis sa création en août 2007 auxquelles s'ajouteront neuf autres au cours des deux prochaines années.

Selon Kalpana Gupta, directrice des nouvelles alliances et initiatives de IAVI, bien que le Fonds en faveur de l'innovation alimentaire et finance les projets de chercheurs universitaires, il est principalement destiné à identifier des technologies innovantes dans l'industrie.

Cette nouvelle feuille de route a cependant été établie à un moment de grande incertitude écono-

mique. Le fort ralentissement de l'économie mondiale et la perspective d'une grande et longue récession laissent prévoir un assombrissement de l'environnement de la recherche qui lutte déjà avec des budgets restreints et est en proie à une concurrence accrue pour l'octroi de subventions. Si Anthony Fauci, directeur de NIAID, ne prévoit pas de réductions dans les budgets du SIDA dans un proche avenir, il ne table pas non plus sur de nouveaux financements. Il a d'ailleurs affirmé que les 14,5 millions de dollars récemment promis pour la mise en place des programmes HIT-IT et de recherche et de découverte d'un vaccin seront assurément attribués. Il a ajouté que NIAID s'engageait non seulement à poursuivre la recherche du vaccin mais à la renforcer, notamment en science fondamentale. Cela signifie que des fonds provenant d'autres postes du budget SIDA de NIAID considérés « moins urgents » seront réalloués à la recherche du vaccin.

D'après Anthony Fauci, « la recherche du vaccin anti-VIH suscite évidemment beaucoup d'intérêt. Ce sont les associations philanthropiques qui s'y intéressent particulièrement. Néanmoins, face à une économie en chute libre, on ne sait pas si les gens ne rechigneront pas davantage à faire des dons aux associations philanthropiques. La question de savoir si le déclin économique réduira le soutien apporté par les associations aux projets risqués qui sont plus susceptibles de faire chou blanc que de réussir reste aussi problématique.

La prochaine génération

L'autre façon de stimuler l'innovation consiste aussi à encourager plus tôt les investigateurs à faire carrière dans la recherche du vaccin anti-VIH. En raison de leur tendance à manifester une curiosité naïve à l'égard de l'exploration, les jeunes chercheurs adoptent plus volontiers de nouvelles méthodes pour traiter les questions qui déconcertent leurs maîtres.

L'Entreprise mondiale pour un vaccin contre le VIH, alliance internationale de chercheurs et de bailleurs de fonds, s'emploie à identifier des solutions potentielles pour mieux attirer et retenir les jeunes chercheurs dans la recherche du vaccin anti-VIH à travers son Initiative en faveur des jeunes investigateurs en début de carrière (YECI).

« Nous ne sommes pas bailleurs de fonds », précise Alan Bernstein, directeur exécutif de l'Entreprise. « Nous n'avons ni la responsabilité ni la mission de prendre ces décisions directement mais, dans ce cas-là, notre tâche consiste à mettre en relief un problème ou une opportunité, à y répondre dans la mesure de nos moyens et à les présenter aux bailleurs de fonds ».

Les investigateurs ont pris conscience qu'ils devaient passer le flambeau à la nouvelle génération. Les problèmes scientifiques sont toujours présents et nécessitent des investigateurs jeunes, talentueux et créatifs pour les résoudre.

— Dan Barouch

Dan Barouch, professeur honoraire de médecine au Beth Israel Deaconess Medical Center à Boston et Thumbi Ndung'u, professeur associé chargé de la recherche sur le VIH/SIDA à l'Université de KwaZulu Natal à Durban, Afrique du Sud, viennent d'être nommés à la présidence du Comité YECI par l'Entreprise.

Le Center for HIV/AIDS Vaccine Immunology (CHAVI) et le réseau HIV Vaccine Trials Network (HVTN), tous les deux financés par NIAID, sont aussi en quête de chercheurs en début de carrière plus particulièrement intéressés par la recherche sur les primates non humains. L'année dernière, CHAVI et HVTN ont lancé un appel d'offres pour une étude pilote auprès de jeunes chercheurs pour « établir une corrélation plus solide entre les études sur les primates non humains et sur les hommes en répondant à des questions importantes pour la mise au point d'un vaccin sûr et efficace ».

Selon Dan Barouch, l'ironie du sort, c'est que les mauvais résultats de l'essai STEP ont donné aux jeunes chercheurs d'immenses possibilités. « L'avenir n'a jamais semblé aussi prometteur car l'échec

du vaccin-candidat de Merck montre qu'il faut renforcer la recherche », explique Dan Barouch, immunologiste spécialisé dans les vaccins à base de cellules T. « Les investigateurs ont pris conscience qu'ils devaient passer le flambeau à la nouvelle génération. Les problèmes scientifiques sont toujours présents et nécessitent des investigateurs jeunes, talentueux et créatifs pour les résoudre ».

Pour relever ces défis, notamment dans les pays les plus sévèrement touchés par l'épidémie, il faudra cependant investir à long terme pour éviter la fuite des cerveaux qui a empêché de nombreux pays africains de mettre en place leur propre infrastructure de recherche et de conserver leurs chercheurs, d'après Thumbi Ndung'u, virologiste formé à Harvard dont l'institut de recherche de Durban a été construit grâce au fonds alloués par la Fondation Doris Duke.

Selon Thumbi Ndung'u, « créer un bon institut de recherche prend du temps. Dans la plupart des cas où des subventions ont été accordées aux investigateurs pour travailler en Afrique, on n'a pas mis les bénéficiaires sur la sellette pour assurer le développement et le maintien de la voie ainsi ouverte ».

Dans les pays développés dotés d'une bonne infrastructure de recherche, les budgets se resserrent simplement. « Il devient de plus en plus difficile d'entrer dans les grands laboratoires parce qu'ils n'ont pas d'argent », reconnaît Galit Alter qui a été formée par l'immunologiste d'Harvard Marcus Altfeld, directeur du programme sur l'immunité innée du Partners AIDS Research Center et y possède à présent son propre laboratoire de recherche.

« L'effet le plus important du sommet de NIAID a été d'encourager les investigateurs à ne pas abandonner », souligne Galit Alter. « Même si les budgets sont serrés, il y a vraiment une raison de participer à cette recherche : c'est la survie des plus forts. Ce sont les créateurs qui survivront ».

Alan Bernstein espère que les recommandations du Comité YECI susciteront l'adhésion dans le domaine du vaccin anti-VIH et ailleurs. « Ces problèmes ne sont pas seulement ceux de la recherche du vaccin anti-VIH », poursuit-il. « Les jeunes sont particulièrement confrontés à des défis ces temps-ci dans la recherche biomédicale. Si la communauté scientifique ne se renouvelle pas elle-même, elle sera en difficulté ». — Regina McEnergy ■

NOUVELLES DU MONDE

Nouveaux responsables à la tête des CDC, du PEPFAR et de l'ONUSIDA

D'INNOMBRABLES NOUVEAUX PERSONNELS et changements politiques influant sur la santé mondiale et le VIH/SIDA ont récemment été déployés et de nombreuses nominations au sein des agences du gouvernement américain ont coïncidé avec l'entrée en fonction du Président Barack Obama le 20 janvier.

L'administration Obama a nommé Richard Besser, pédiatre qui fait autorité dans la prévention des catastrophes, directeur des Centers for Disease Control and Prevention (CDC), la principale agence de santé publique américaine. Un directeur permanent sera choisi par le Secrétaire à la Santé et aux Services humanitaires. Besser remplace Julie Gerberding, longtemps médecin spécialiste du SIDA qui a démissionné le 20 janvier après six ans passés à la direction des CDC.

Un autre changement important s'est produit ce mois-ci dans l'administration de la santé publique aux États-Unis avec la démission de Mark Dybul, Coordinateur mondial de la lutte contre le SIDA qui a mené le Plan d'urgence de lutte contre le SIDA (PEPFAR) pour l'ancien Président George W. Bush. Le Département d'État américain dont dépend le Coordinateur a confirmé avoir demandé à Mark Dybul de remettre sa démission. Selon un représentant du Département d'État, on ne sait pas encore dans quels délais le remplaçant de Mark Dybul sera nommé. Généralement loué, le PEPFAR a fourni à 1,7 million de personnes atteintes du

VIH dans les pays en développement un traitement antirétroviral qui leur a sauvé la vie. Mis pour la première fois en place par George Bush en 2002, ce programme a été reconduit l'année dernière et doté de 45 milliards de dollars dont 9 milliards de dollars pour la lutte contre le paludisme et la tuberculose (voir VAX, août 2008, *Nouvelles du monde* « Modification du PEPFAR »).

Ces mutations au sein des agences et départements américains coïncident avec le récent changement de direction à l'ONUSIDA, programme des Nations Unies en faveur du VIH/SIDA. Début décembre, l'agence a nommé Michel Sidibé, Directeur exécutif adjoint des Programmes, à la tête de l'ONUSIDA en remplacement de Peter Piot, médecin belge qui a participé à la création de l'ONUSIDA et en était le directeur depuis 1995. Le Malien Michel Sidibé est depuis longtemps en poste à l'ONU et a notamment passé 14 ans à l'UNICEF.

Peter Piot est maintenant Président du Conseil d'administration de l'Entreprise mondiale pour un vaccin contre le VIH et sera pendant cinq mois l'un des principaux conseillers de la Fondation Bill & Melinda Gates. Il projette de lancer par la suite un institut de santé mondiale à l'Imperial College de Londres qui se consacrera à la lutte contre le SIDA, la tuberculose, le paludisme et d'autres maladies mortelles qui affectent les pays pauvres.

— Regina McEnergy ■

Comprendre l'énigme de l'activation immunitaire dans le VIH/SIDA

Pourquoi l'activation chronique du système immunitaire au cours de l'infection à VIH favorise-t-elle vraiment l'évolution vers la maladie ?

EN ACTIVANT À LA FOIS SA BRANCHE INNÉE ET ADAPTATIVE, le système immunitaire peut en maintes occasions maîtriser un agent pathogène invasif (voir VAX, juillet 2008, *Special Issue*, « Understanding the Immune System and AIDS Vaccine Strategies »). Le VIH est néanmoins unique parce qu'il attaque directement les cellules du système immunitaire et détruit lentement les défenses de l'organisme. Dès que le système immunitaire adaptatif est averti de la présence du VIH, il y répond en produisant des cellules T CD4⁺ spécifiques contre ce virus. Celles-ci sont les chefs d'orchestre qui coordonnent l'action des lymphocytes T CD8⁺ appelées « T killers » (ou cellules T tueuses) en raison de leur capacité à éliminer les cellules porteuses de virus. Tout en jouant un rôle bénéfique dans la suppression du VIH, ces cellules T constituent aussi la cible privilégiée du VIH qui les détruit. Plus le système immunitaire produit de cellules T CD4⁺ en réponse au VIH, plus ce virus dispose de cibles à infecter et à tuer enclenchant ainsi un cycle de destruction.

Dès que le VIH a détruit un nombre important de cellules immunitaires, la capacité de l'organisme à le contrôler est gravement compromise. Une personne est diagnostiquée porteuse du SIDA lorsque le nombre de cellules T CD4⁺ chute en-dessous d'un certain niveau (moins de 200 par ml de sang). Une personne en proie à un affaiblissement du système immunitaire de cette ampleur devient aussi susceptible de contracter de nombreuses autres infections bactériennes et virales. On appelle « infections opportunistes » ces maladies dont souffrent les porteurs du SIDA.

Au cours de l'infection à VIH, les malades perdent de multiples cellules T car elles sont directement infectées et tuées

par le virus. Les chercheurs supposent cependant que le VIH utilise d'autres mécanismes pour induire ce dysfonctionnement immunitaire. Ils ne comprennent pas entièrement ces méca-

nismes mais, selon certains d'entre eux, la présence du VIH engendrerait une stimulation excessive du système immunitaire. Le VIH est une infection chronique et il n'existe quasiment pas de preuve qu'un quelconque individu ait été en mesure de débarrasser son organisme du virus. Aussi longtemps que le VIH demeure dans l'organisme, le système immunitaire est en état permanent d'activation ou d'alerte-destruction afin d'élaborer les réponses immunitaires capables de juguler la rapide diffusion du virus. Que cette activation immunitaire chronique renforce la capacité du VIH à susciter la maladie, c'est-à-dire la pathogénèse du VIH, fait largement consensus parmi les chercheurs. Néanmoins, si ces derniers émettent plusieurs hypothèses sur le mode d'activation chronique du système immunitaire, les mécanismes précis employés par le VIH font encore l'objet d'études.

Indices fournis par les primates non humains

Selon les études effectuées sur les primates non humains porteurs du VIS, équivalent simien du VIH, cette activation chronique du système immunitaire joue probablement un rôle crucial dans la pathogénèse. Les macaques rhésus, singes les plus souvent mis à contribution dans la recherche du vaccin anti-VIH, développent une maladie proche du SIDA à la suite de l'infection à VIS. Certaines espèces comme les mangabey noirs et les singes verts d'Afrique ne présentent cependant pas de symptômes semblables à ceux du SIDA ou d'autres pathologies nuisibles après l'infection à VIS (voir VAX, septembre 2008, *Question de fond* « Comprendre le contrôle de la réplication virale »). Tout en ayant un taux élevé de virus circulant dans le sang, les mangabey noirs conservent un nombre normal de cellules T CD4⁺. Fait curieux, les chercheurs ont également observé que leur système immunitaire n'est pas activé de façon chronique comme chez les macaques rhésus ou chez les porteurs du VIH. C'est peut-être en partie la raison pour laquelle, ils évitent le SIDA. Les chercheurs projettent donc d'entreprendre de nouvelles études pour voir si l'amplification artificielle de l'activation immunitaire chez ces animaux engendrera une évolution vers la maladie.

Causes de l'activation immunitaire

Selon les études effectuées sur les porteurs du VIH, lors des tout premiers stades de l'infection, le virus contamine et tue rapidement les cellules T dans les muqueuses en éliminant le plus grand nombre de cellules T CD4⁺ dans l'intestin (voir VAX, avril 2006, *Question de fond* « Comprendre les premiers stades de l'infection VIH »). Chez la plupart des séropositifs au VIH, la perte précoce de nombreuses cellules immunitaires présentes dans l'intestin est irréversible même après le commencement d'une thérapie antirétrovirale. Certains chercheurs supposent que cette réduction massive du nombre de cellules T permet à des bactéries pathogènes, normalement à demeure dans l'intestin, de se diffuser, de circuler plus librement dans l'organisme et d'accroître ainsi la charge du système immunitaire. À leur avis, c'est l'un des facteurs qui pourrait provoquer une forte activation du système immunitaire chez les porteurs du VIH.

Il est également possible que le VIH interfère avec une sous-population de cellules T responsables de la régulation et du contrôle du système immunitaire. Ces cellules T régulatrices jouent un rôle important dans la suppression des réponses immunitaires après l'élimination de l'infection et empêchent aussi le système immunitaire de faire trop de zèle en attaquant les propres cellules de l'organisme. On en sait encore peu sur la fonction des lymphocytes régulateurs dans l'infection à VIH mais ce domaine fait l'objet d'une recherche active et pourrait approfondir la compréhension de l'activation du système immunitaire dans la pathogénèse du VIH.

Bien que l'objectif idéalement visé soit le développement d'un vaccin anti-VIH à même d'empêcher totalement l'infection à VIH, un vaccin partiellement efficace et capable de contrôler le virus aux premiers stades de l'infection permettrait au système immunitaire d'éviter de graves dommages et à l'organisme de mieux maîtriser le VIH. Il serait ainsi possible d'agir en partie sur les causes de l'activation chronique du système immunitaire et de retarder l'évolution vers la maladie des porteurs du VIH infectés à la suite d'une exposition naturelle au virus malgré la vaccination. — Regina McEnery et Kristen Jill Kresge ■

