

La recherche vaccinale sur le VIH en temps de Covid : état des connaissances

Chaque année à l'approche du 1er décembre, journée mondiale de lutte contre le VIH-Sida, parmi les demandes récurrentes des journalistes qui nous sont adressées, une question revient sans cesse : où est le vaccin contre le VIH ? Cette question est bien entendu accompagnée de gros titres sensationnalistes sur la sortie d'un vaccin imminent ou sur les soi-disant espoirs déçus voire bafoués de la Recherche. Ce phénomène s'est davantage amplifié

depuis la crise sanitaire du SARS-CoV2/COVID-19 et la mise sur le marché d'un vaccin ARNm en un temps record. Afin de continuer notre mission d'information, nous souhaitons revenir sur les connaissances actuelles et les dernières données pour expliquer les points d'étapes qui ont marqué la recherche vaccinale ainsi que l'intérêt des chercheurs pour les personnes contrôles du VIH.

L'histoire et l'avenir de la vaccination VIH

Malgré les succès incontestables obtenus par les thérapies antirétrovirales sur l'évolution de la pandémie d'infection à VIH dans le monde, il est difficile de se résoudre à voir tous les ans le nombre de personnes séropositives au VIH augmenter d'un million et demi de nouveaux cas et de voir 850 000 personnes en mourir. La recherche d'un vaccin demeure plus que jamais d'actualité. Mais nous connaissons tous l'immense difficulté que cela représente.

Quelles différences et similitudes entre VIH et SARS-CoV-2 ? Le VIH cible les lymphocytes T CD4 et cause une maladie, le sida ; il pénètre les cellules cibles avec une protéine de surface dite Env, tandis que le SARS-CoV-2 cible les cellules épithéliales des poumons, provoque une maladie appelée COVID-19 et pénètre dans les cellules cibles avec une protéine de surface appelée Spike. Le VIH a une diversité énorme et infecte son hôte de manière persistante. Le SARS-CoV-2 a une variabilité limitée et l'infection est aigue et temporaire. La protéine Env du VIH est fortement glycosylée, c'est-à-dire couverte de molécules sucrées qui rendent les sites de neutralisation peu accessibles par les anticorps, tandis que la protéine Spike du SARS-CoV-2 est faiblement glycosylée et peut aisément être neutralisée par les anticorps. Alors que les anticorps neutralisants sont très peu produits naturellement par le système immunitaire contre le VIH ils le sont rapidement et facilement contre le SARS-CoV-2. Et donc s'il n'existe pas de vaccin efficace contre le VIH à ce jour, il en existe de nombreux, très efficaces contre le SARS-CoV-2.

La méthode traditionnelle pour trouver un vaccin au début de l'histoire de l'infection à VIH était empirique. Elle consistait à sélectionner différentes molécules prometteuses et de les tester contre le virus. Lorsqu'une molécule semblait efficace, on essayait de déterminer les mécanismes de protection que cette molécule conférait. Comme rien n'a pu être obtenu par cette méthode, la recherche a opté pour une refonte de sa méthode. La méthode rationnelle consiste à déterminer quels mécanismes peuvent neutraliser le virus puis de construire une stratégie pour obtenir ce mécanisme par une conception rationnelle.

Ainsi, depuis 1981, six études d'efficacité de vaccins ont été conduites et elles ont toutes sauf une, conduit à des échecs. La seule exception est l'essai RV144 en Thaïlande qui a conduit à une faible efficacité. La reproduction récente de cette étude a conduit à un échec. Un essai de ce type est encore en cours à l'heure actuelle. Mais depuis peu la donne a changé. L'extraordinaire efficacité de la PrEP rend les études vaccinales bien plus difficiles à monter puisque, pour des raisons éthiques, il est impensable de continuer à tester des vaccins chez des personnes potentiellement exposées sans leur offrir ce que l'on sait faire de mieux actuellement, la PrEP. Cela conduirait à des essais d'une taille et d'une durée infaisables. Aussi faut-il changer de méthode, en conduisant des recherches sur des marqueurs de protection induits que l'on peut mesurer dans les modèles pré-cliniques puis dans les premiers essais afin de mesurer l'efficacité potentielle d'un vaccin sans exposer les personnes.

Pour appliquer la méthode rationnelle au VIH, on a commencé par rechercher des anticorps neutralisants produits naturellement chez des personnes séropositives au VIH (IAVI protocole G). Dans un échantillon de 2000 donneurs, il a été possible d'en trouver chez 10% d'entre eux mais seulement 1% étaient des anticorps à fort pouvoir de neutralisation. Il a été montré que ces anticorps neutralisent bel et bien les sites sensibles et invariants de la protéine Env du VIH. De nombreuses études sur ces anticorps ont permis d'en étudier l'efficacité mais surtout les modes de sélection dans l'immunité naturelle. Leur processus de maturation est particulièrement long et, comparé aux anticorps neutralisants du SARS-CoV-2, on voit bien qu'ils ont nécessité un nombre de mutations de maturation dans les lymphocytes B bien supérieurs à ce qu'il faut pour produire les anticorps contre le SARS-CoV-2.

Des essais pour mesurer l'efficacité de protection de ces anticorps contre le VIH ont été montés. L'essai AMP de phase IIb mené sur près de 5000 personnes sur un an et demi permet de mesurer les titres d'anticorps nécessaires pour obtenir une neutralisation efficace. Ils sont conduits en utilisant VRC01, le premier anticorps fortement neutralisant, isolé en 2011 dans l'échantillon de volontaires de IAVI. On estime ainsi que la protection serait de 94% si l'on peut atteindre un titre de 1:300 par une vaccination produisant des anticorps contre au moins 3 sites de neutralisation.

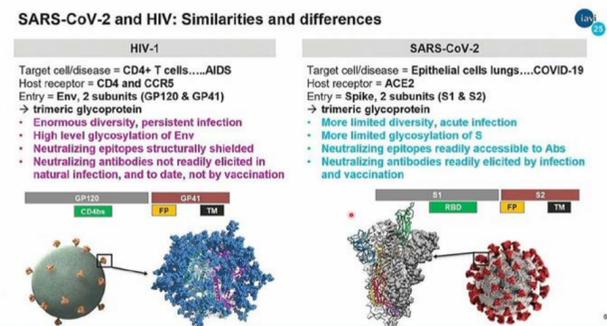
Parmi les approches actuelles conduisant à fabriquer un vaccin capable d'induire des anticorps neutralisants, une piste particulièrement prometteuse est celle qui consiste à analyser à travers les anticorps que l'on connaît quel a été le parcours de maturation progressive dans les cellules B qui a abouti au meilleur résultat. Cela a permis de comprendre que le parcours est effectivement long et il suggère qu'une vaccination progressive, favorisant par étapes successives la maturation de cellules B capables de produire ces anticorps pourrait réussir. Cette approche consiste donc à utiliser dans un premier temps un vaccin ciblant les cellules B naïves les plus appropriées. Ces cellules pourront alors dans un deuxième temps être renforcées par une deuxième vaccination appropriée pour sélectionner les cellules B mémoire appropriées. Puis une autre vaccination de renforcement peut affiner la maturation afin d'obtenir des anticorps neutralisants ainsi par stimulations successives le long processus de maturation naturel qui existe chez les rares personnes porteuses de ces anticorps.

De nombreuses recherches et découvertes ont validé ce schéma, depuis la découverte du VRC01 en 2011 jusqu'à l'isolation de cellules B précurseurs de la classe VRC01 en 2018. Cela a permis la mise au point d'une protéine eOD-GT8 (engineered Outer Domain Germline-Targeting version 8) sous forme d'une nanoparticule composée de 60 unités représentant le site de liaison CD4 de la protéine Env. Puis l'organisation d'un essai clinique IAVI G001 de phase I pour tester cet immunogène. L'essai a donné d'excellents résultats démontrant qu'il était possible de sélectionner les cellules germinales appropriées précurseurs de la classe VRC01. La prochaine étape est donc la constitution d'un immunogène susceptible de renforcer ces cellules pour obtenir l'induction d'anticorps neutralisants d'une classe puis dans une autre étape, des anticorps neutralisants de plusieurs classes.

Une collaboration nouvelle avec le laboratoire Moderna a été initiée pour accélérer ce processus de recherche afin de mettre au point des vaccins à ARNm capables d'induire les réponses recherchées. C'est ainsi que sont lancés trois essais : IAVI G002 aux Etats Unis pour tester un ARNm capable de générer la protéine GT8 de sélection des lignées cellulaires appropriées, IAVI G003 pour le même test en Afrique et HVTN 302 qui testera un ARNm produisant une copie de la protéine naturelle. Ces essais permettront de voir quelle plate-forme est la plus efficace à produire une réponse appropriée attendue.

Les défis d'aujourd'hui ne sont plus tant de connaissance mais de technologie afin de trouver des solutions pour gagner du temps et arriver à des résultats qui font progresser vers la solution tant recherchée.

Retrouvez ce texte en intégralité avec les références sur reactup.fr



Slide de Mark Feinberg, International AIDS Vaccine Initiative présenté à la CROI 2022

Les super élites et les contrôleurs du VIH : de quoi parle-t-on ?

Lors de la AIDS 2022 qui s'est tenue cette année à Montréal, le Dr Gabriela Turk et le Pr Javier Martinez-Picado sont revenus sur l'état des connaissances chez les patients dits super élite et élite contrôleurs du VIH.

Dans le premier cas il s'agit de deux femmes (Patiente de San Francisco et Patiente Esperanza) dont le propre système immunitaire a de manière tout à fait extraordinaire, vaincu l'infection par le VIH. Chez ces deux patientes l'infection par le VIH a pu être diagnostiquée mais elles présentaient une séroconversion incomplète (western blot faible ou incomplet) en primo-infection (phase aiguë de l'infection), le maintien d'un niveau élevé de T CD4+ et de faibles fréquences de lymphocytes T CD8+ spécifiques du VIH, ceci en l'absence de toute prise d'ARV. Après plus de 10 années de suivi sans ARV, ces personnes semblent contrôler de manière extrême l'infection par le VIH. A ce jour il n'a pas été possible de détecter la moindre particule virale de VIH infectieuse capable de se multiplier lors des tests in vitro en laboratoire.

Dans le deuxième cas, les patients présentent une séroconversion complète, un réservoir viral bas et des charges virales sanguines très faibles voire indétectables. Contrairement aux deux premières patientes citées, il est facile de détecter des particules virales de VIH infectieuses chez les élites contrôleurs. La variabilité génétique des virus isolés est faible témoignant d'une réplication virale très résiduelle associée à une faible quantité de réservoir viral. Les patients élites contrôleurs sont un groupe hétérogène et pour l'instant aucun mécanisme précis n'a pu être identifié pour expliquer leur statut commun. L'explication est très probablement multi-factorielle. Toutefois il semblerait que l'immunité innée impliquant les cellules dites « Natural Killer NK » soit forte ainsi que des lymphocytes T CD8+ spécifiques du VIH efficaces, en réponse à l'infection. Le Pr Javier Martinez-Picado poursuit en nous indiquant que les virus isolés chez les élites contrôleurs présentent une protéine enveloppe avec une plus faible capacité fonctionnelle à fusionner avec la membrane de la cellule ciblée par le VIH. Il poursuit par des résultats montrant que les anticorps isolés chez ces individus sont deux fois plus réactifs que ceux retrouvés chez les patients ayant reçus une transplantation de cellules CCR5 delta 32. Ceci s'explique par la présence d'antigènes viraux résiduels chez les élites contrôleurs contrairement aux patients ayant atteint le stade de rémission/guérison hautement probable. Mais les résultats les plus surprenants sont ceux décrivant la taille du réservoir viral entre les patients super élites contrôleurs, les élites contrôleurs en comparaison avec les PVVIH sous ARV. La taille du réservoir viral mesuré ici par la quantité de provirus intégré (nombre de copies d'ADN du VIH par million de cellules sanguines circulantes) est 100 fois plus faible chez les super élites contrôleurs en comparaison de la taille du réservoir chez les patients élites contrôleurs. Les PVVIH sous ARV ont une taille de réservoir 10 fois plus élevée que celle observée chez les élites contrôleurs.

Des études supplémentaires sont plus que nécessaires afin d'identifier les sites d'intégration et les mécanismes moléculaires associés à cette intégration spécifique associée à une faible taille du réservoir viral chez les super élites et les élites contrôleurs. En guise de conclusion le Pr Javier Martinez-picado pose la question suivante : est-il possible d'induire un contrôle permanent (durable) de la latence afin de prévenir toute progression vers le SIDA ?

Pour en savoir plus, consultez l'article [AIDS 2022 Forum HIV cure sur reactup.fr](https://reactup.fr)

Les étapes d'un essai vaccinal

Les essais vaccinaux sont encadrés par les quatre grands principes de la bioéthique : la bienfaisance, la justice, la non-malfaisance et le respect de l'autonomie. Ces grands principes ont aidé à fixer un cadre afin de tester et d'assurer la sécurité d'un vaccin avant sa commercialisation.

Pour assurer la sécurité d'un vaccin, plusieurs étapes sont nécessaires. Tout d'abord, le vaccin est administré sur des cellules isolées (in vitro en laboratoire) puis, dans un second temps, chez l'animal. À l'issue de cette phase pré-clinique, si la balance bénéfices/risques du vaccin penche en faveur des bénéfices, des essais cliniques peuvent être effectués chez l'être humain. Les essais cliniques comportent 4 phases :

Phase 1 : étudier la tolérance et l'assimilation du traitement à très faibles doses dans l'organisme chez un petit groupe d'individus

Phase 2 : tester l'efficacité du traitement et déterminer la dose adéquate pour des centaines de volontaires ainsi qu'une évaluation de sa sécurité

Phase 3 : confirmer à plus grande échelle les données de tolérance et d'efficacité. Cette phase a pour but d'analyser l'effet protecteur du vaccin en observant dans quelle mesure les personnes vaccinées résistent à la maladie dans les semaines/mois après vaccination. Ces essais permettent aussi de détecter les effets indésirables rares.

Les 3 phases d'essais sont menées à l'aveugle ou non pour les volontaires et les scientifiques. Si la phase 3 est réalisée en double aveugle (à la fois pour les volontaires et les investigateurs) alors l'étude est considérée plus robuste selon les standards. Il arrive que pour certaines spécialités (maladies rares par exemple) il n'y ait pas assez de participants et dans ce cas l'étude ne peut se faire en double aveugle. Si le vaccin est jugé sûr et efficace, son fabricant peut demander une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) pour pouvoir le commercialiser. Un suivi, également appelé phase 4/5, permet de surveiller sa sécurité et son efficacité après sa commercialisation : c'est ce qu'on appelle une étude en vie réelle.

Une fois le vaccin mis sur le marché les professionnels de santé sont tenus d'informer et de déclarer toute situation imprévue par le fabricant (par exemple de nouveaux effets indésirables non répertoriés ou non identifiés durant les études cliniques avant mise sur le marché) : c'est ce qu'on appelle la phase de pharmacovigilance. Celle-ci durera tant que le vaccin reste prescrit. Le fabricant est alors amené à enquêter afin d'améliorer la formulation vaccinale et ou de revoir la bonne pratique d'administration (formation des professionnels de santé).

Le **Vaccine Research Institute** recherche des participants séro-négatifs pour des essais vaccinaux contre le VIH. Pour plus d'informations : <https://volontaires.vaccine-research-institute.fr/>

Glossaire

LYMPHOCYTES B MÉMOIRES

Les lymphocytes B sont les cellules du système immunitaire dont le rôle est de produire des anticorps. Chaque cellule reconnaît un antigène donné. L'ensemble de ces cellules forme un répertoire immunologique propre à chaque individu. Les cellules stimulées lors d'une infection sont progressivement éliminées, elles disparaissent par apoptose (mort cellulaire programmée). Quelques-unes subsistent en devenant des cellules mémoire.

LYMPHOCYTES B NAÏFS

Les lymphocytes naïfs sont des cellules qui n'ont pas encore rencontré l'antigène qui leur a été présenté par des lymphocytes T CD4+ programmé pour interagir spécifiquement avec les lymphocytes B. S'il s'avère que le lymphocyte B est capable de reconnaître l'antigène porté par le T CD4+ alors le lymphocyte B sera activé et commencera à produire des anticorps. Au cours de la stimulation et si l'antigène est présenté de manière durable, le lymphocyte B devient mature et les anticorps mûrissent eux aussi pour devenir de plus en plus neutralisants. Elles deviendront alors des cellules actives qui se multiplient rapidement, produisant une réaction immunitaire (anticorps spécifique) contre l'antigène rencontré.

ARN Thérapeutique et ARN Messenger

L'ARNm (Acide Ribonucléique Messenger) est une copie de l'ADN (Acide Désoxyribonucléique) contenant l'information nécessaire à la synthèse des protéines. Celle-ci s'effectuant hors du noyau de la cellule, l'ARNm permet donc de faire sortir l'information génétique nucléaire vers les usines de synthèse protéique située hors du noyau. De plus, il existe un nombre considérable d'opérations de modifications de l'ARN dans les cellules qui dépendent des messages codés par ces ARN, ce qui rend la tâche encore plus complexe. Les ARN messagers utilisés comme vaccin ou comme thérapeutique sont injectés dans une capsule lipidique qui leur permet d'atteindre des cellules cibles dans lesquelles ils fonctionnent de la même manière que les ARNm naturels, c'est à dire qu'ils servent soit à la synthèse de protéines stimulant l'immunité pour ce qui est des vaccins, soit à la synthèse de protéines à usage thérapeutique.

COMMENTAIRE DE LA RÉDACTION

Derrière ces avancées scientifiques, la question des financements reste un enjeu majeur pour soutenir les efforts de la recherche vaccinale anti-VIH.

Dans une époque où les fake news circulent à grande vitesse, il est également utile de rappeler que la veille scientifique, notamment au sein du TRT-5 CHV, la mobilisation des personnes vivant avec le VIH et le suivi des avancées thérapeutiques avec les chercheurs pour informer nos communautés et le grand public sont des moyens qui permettent de maintenir notre objectif commun.

N'oublions pas que toute avancée en matière de recherche doit aussi profiter au plus grand nombre. Jusqu'à présent nous avons abordé la population adulte plutôt masculine car les femmes et les enfants sont largement sous-représentés dans les études, même si des progrès restent à faire à force de marteler lors des conférences nationales et internationales l'absolue nécessité d'obtenir des résultats au sein de ces populations clés qui portent aussi un lourd fardeau.

C'est quoi les risques, comment s'en protéger ? reactup.fr

