

La science des vaccins anti-VIH/sida

Introduction pour les
groupes communautaires



Remerciements

La préparation de ce document scientifique n'aurait pas été possible sans l'appui d'organismes et d'individus engagés à ce que la recherche et le développement d'un vaccin contre le VIH soit enrichie et améliorée par les contributions actives de communautés et d'organismes informés. L'ICASO remercie Marlijn van Berne pour le cadre de travail et la première ébauche du document; Jane Rowley, Phumzile Yeni, Seth Greenberg (HVTN), Chris Collins (AVAC) et Emily Bass (IAVI) pour leur contribution, commentaires et participation à la préparation du document; et Len Milley pour son aide à la révision.

Cette publication est rendue possible grâce au soutien financier de l'Initiative internationale pour un vaccin contre le sida (IAVI), l'Initiative OMS-ONUSIDA pour un vaccin contre le VIH/sida et l'Agence canadienne de développement international (ACDI).

Des exemplaires du présent document sont disponibles en français, anglais et espagnol sur le site Internet de l'ICASO, à www.icaso.org.

Conseil international des ONG de lutte contre le sida (ICASO)

Secrétariat central

65 Wellesley St. E., Suite 403
Toronto, Ontario, Canada M4Y 1G7

TEL: (1-416) 921-0018

FAX: (1-416) 921-9979

COURRIEL: icaso@icaso.org

SITE INTERNET: www.icaso.org

LA SCIENCE DES VACCINS ANTI-VIH/SIDA - INTRODUCTION POUR LES GROUPES COMMUNAUTAIRES

Préparé pour le Conseil international des ONG de lutte contre le sida (ICASO).

Tous droits réservés © 2003 Graphisme : the art of design

Révision : Len Milley

L'ICASO travaille à renforcer la réaction communautaire au VIH/sida dans toutes les régions du monde.

Notre mission consiste à :

- mobiliser la participation des communautés et de leurs organismes à la lutte contre le VIH/sida;
- articuler et défendre les préoccupations et besoins des communautés et de leurs organismes;
- assurer que l'on renforce le travail des organismes communautaires - en particulier ceux qui ont des ressources moindres et qui font partie de communautés affectées - en matière de prévention du VIH ainsi que de soins, traitement et soutien des personnes vivant avec le VIH/sida et affectées autrement;
- promouvoir une implication accrue des personnes vivant avec le VIH/sida et affectées autrement, dans tous les aspects de la prévention, du traitement, des soins, du soutien et de la recherche; et
- promouvoir les droits de la personne dans l'élaboration et la mise en œuvre des politiques et programmes pour réagir à toutes les dimensions de l'épidémie.

TABLE DES MATIÈRES

1

INTRODUCTION

2

LE SYSTÈME IMMUNITAIRE

- i. Le fonctionnement du système immunitaire
- ii. Les organes du système immunitaire (schéma)
- iii. Les étapes d'une réponse immunitaire

3

EFFET DU VIH SUR LE SYSTÈME IMMUNITAIRE

- i. La structure du VIH (schéma)
- ii. La pénétration et la réplication du VIH (schéma)

4

UN VACCIN ANTI-VIH?

- i. Introduction
- ii. Approches vaccinales
 - i. Vaccins à sous-unité(s) recombinante(s)
 - ii. Vaccins à vecteur recombinant
 - iii. Vaccins ADN
 - iv. Vaccins multi-vecteurs
 - v. Vaccins vivants atténués
 - vi. Vaccins entiers inactivés

5

CONCLUSION

- i. Principaux défis

6

RESSOURCES SUPPLÉMENTAIRES

- i. Glossaire
- ii. Sites Internet
- iii. Références

La découverte d'un vaccin anti-sida est possible. Pour surmonter les défis, il faudra un effort soutenu et ciblé. Le développement d'un vaccin anti-sida qui sauvera des vies et des économies nationales sera l'un des plus grands accomplissements de notre monde. Ne pas y parvenir serait l'un de nos plus grands échecs. [trad.] - site Internet de l'IAVI, www.iavi.org

Dans un monde où à chaque jour 14 000 personnes contractent le VIH, la découverte d'une méthode efficace de prévention du VIH/sida est l'un de nos meilleurs espoirs à long terme, pour contrôler cette épidémie en plein essor. Pour relever ce défi, des scientifiques du monde entier ont intensifié leurs efforts de recherche, les communautés se sont impliquées davantage dans les essais cliniques, et de grands progrès ont été réalisés dans la compréhension du virus de l'immunodéficience humaine (VIH).

Le présent document d'information scientifique offre une introduction à la « science des vaccins anti-VIH/sida », un domaine où les chercheurs ont espoir de trouver un important moyen de protection contre l'infection et la maladie à VIH.

Le présent document ne procède pas à un examen exhaustif de ce domaine; il offre plutôt aux lecteurs des explications sur la science derrière la recherche d'un vaccin anti-VIH, en commençant par une introduction au système immunitaire (ce qui est crucial

pour comprendre la science vaccinale). Les vaccins touchent diverses composantes du système immunitaire. Certaines cellules immunitaires sont les cibles principales du VIH. En étudiant les moyens par lesquels le corps réagit habituellement à la maladie - et les façons dont le VIH peut perturber cette réaction - nous pourrions expliquer les défis de la découverte d'un vaccin anti-VIH.

Le document a été rédigé en langage simple afin de rendre l'ABC des vaccins anti-VIH accessible aux personnes non initiées à la science.

La présente publication fait partie d'une série de documents d'information préparés par le Conseil international des ONG de lutte contre le sida (ICASO). Les groupes communautaires qui souhaitent obtenir plus d'information sur le développement de vaccins anti-VIH/sida peuvent consulter la liste de ressources supplémentaires à la fin du document.

i. Le fonctionnement du système immunitaire

La meilleure façon de comprendre la réaction immunitaire à un organisme étranger - virus, bactérie ou autre - est de la comparer à une guerre microscopique qui s'enclenche dans le corps humain. À l'aide de cette métaphore, on peut considérer le système immunitaire comme une armée ou une force militaire qui défend son pays contre des menaces et invasions étrangères. Comme les soldats d'une armée qui défendent leur pays contre toute attaque ou invasion, les composantes du système immunitaire réagissent aux attaques sur le corps humain.

Le système immunitaire se compose d'une gamme complexe de protéines sanguines et de globules blancs qui travaillent ensemble pour réagir aux organismes étrangers et limiter leurs dommages ou les maladies qu'ils causent. Les globules blancs (qui se développent dans la moelle osseuse) forment trois « régiments » : les phagocytes (qui comprennent les macrophages) et deux types de lymphocytes (cellules T et B). Les phagocytes font partie du mécanisme de défense non spécifique du corps, tandis que les cellules T et B appartiennent à sa défense spécifique.

Les composantes du système immunitaire sont divisées en deux catégories, ou sections : l'immunité humorale et l'immunité à médiation cellulaire.

La première désigne les cellules B qui produisent des anticorps (voir ci-dessous pour plus de détail); la seconde, les cellules T et CD8. Ces concepts sont importants en science vaccinale, puisque chaque vaccin est plus ou moins capable de provoquer une réponse de la part d'une ou de l'autre section du système immunitaire. Les réactions humorales bloquent efficacement les particules de virus (ou d'autres intrus) qui n'ont pas encore pénétré dans les cellules. Il s'agit d'un important moyen de défense de première ligne. Mais une fois que le virus a infecté des cellules, les réactions à médiation cellulaire deviennent cruciales.

Bien que chacun de ces « régiments » ait une mission et une stratégie de défense précises, ils ont tous le même objectif : identifier et détruire tout intrus (organisme ou substance) qui pourrait être nuisible au corps, puis créer une « mémoire » immunologique de ces agents, afin qu'une défense puisse s'organiser rapidement et efficacement en cas d'invasion ultérieure. La réponse immunitaire comprend plusieurs étapes :

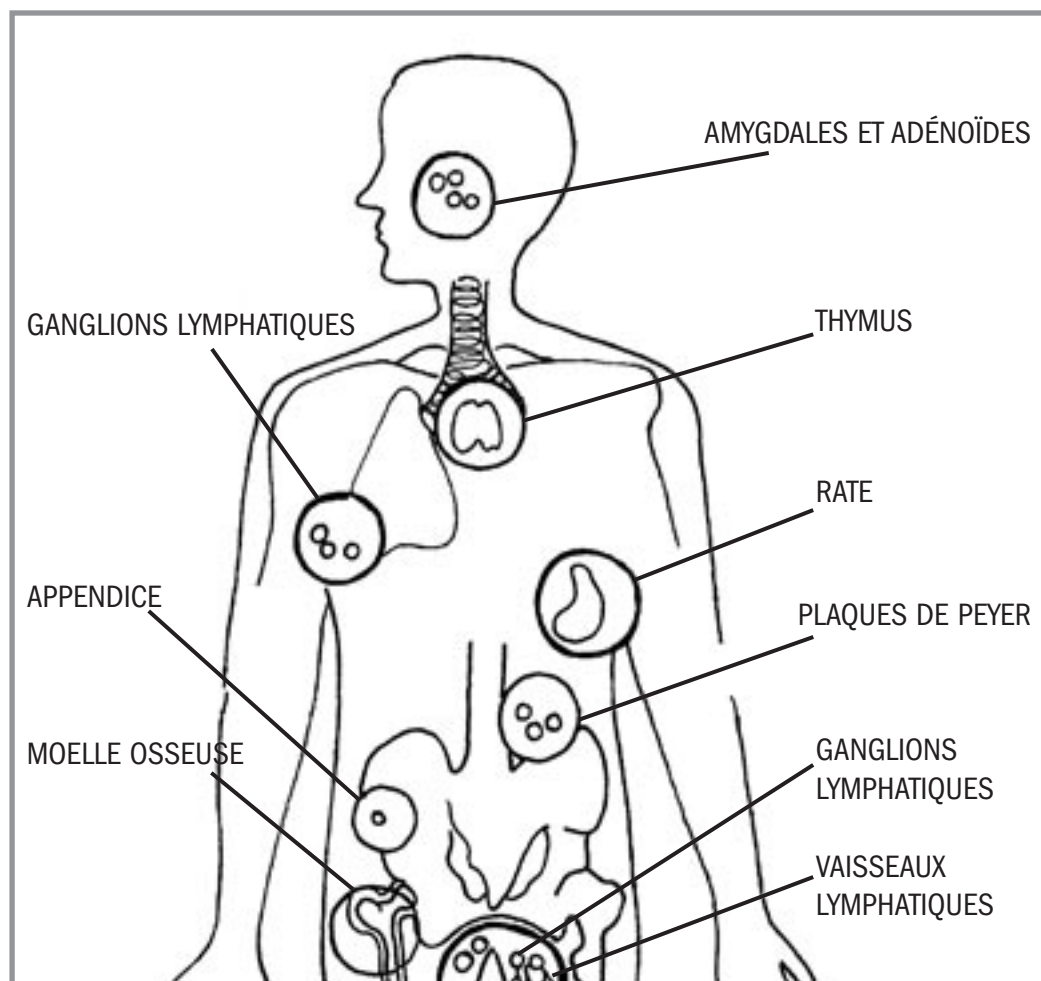
Étape 1 : Début du combat

Étape 2 : Multiplication des forces

Étape 3 : Attaque et victoire

Étape 4 : Fin des hostilités

ii. Les organes du système immunitaire



iii. Les étapes d'une réponse immunitaire

Étape 1 : Début du combat

Les phagocytes, que l'on pourrait appeler « espions » du système immunitaire, « patrouillent » constamment l'ensemble du corps (le sang, les tissus et le système lymphatique). Ils ont pour mission d'identifier tout objet, substance ou organisme étranger (et potentiellement dangereux). Les phagocytes sont aussi des « éliminateurs de déchets » du

système immunitaire. Lorsqu'ils détectent un ennemi, ils tentent immédiatement de l'engloutir et de le détruire. Bien qu'ils réussissent habituellement à détruire des poisons chimiques et des polluants environnementaux comme la poussière, la fumée et les particules d'amiante, ils sont incapables de s'attaquer à des intrus organiques, comme les

virus, les bactéries, les protozoaires et les champignons. Par conséquent, lorsque de tels agents (comme le virus de la grippe) envahissent le corps humain, les phagocytes produisent des signaux chimiques ou moléculaires appelant à la mobilisation des macrophages (une sorte spéciale de phagocytes), qui les aident à attaquer l'intrus.

Une fonction importante des macrophages est la mobilisation d'éléments du système immunitaire (lymphocytes T et cellules B) qui sont déployés pour réagir à des virus spécifiques. Pour ce faire, le macrophage engloutit le virus, puis il en exhibe des parties spécifiques, à sa surface - un mécanisme appelé « présentation de l'antigène ». Ces portions transformées de virus à la surface des macrophages servent de « drapeau rouge » informant les cellules T qu'un intrus a franchi les frontières du corps; le système immunitaire cellulaire est ainsi activé. Les cellules T tirent leur nom du « thymus », organe situé à la base du cou.

Le thymus produit de nombreuses cellules T, dont chacune a la capacité de reconnaître un ensemble particulier d'antigènes (c'est-à-dire toute substance identifiée par une composante du système immunitaire et qui en provoque une réaction - par exemple, les

anticorps et les cellules). Les antigènes reconnus par chaque cellule T dépendent des récepteurs à sa surface. Toutes les cellules T présentent une multitude de récepteurs à leur surface - un peu comme des serrures qui ont chacune leur clé. Les antigènes exhibés à la surface des macrophages sont ces clés. Il existe des millions d'antigènes, mais notre corps a l'impressionnante capacité de produire des cellules T qui s'attachent à plusieurs d'entre eux - ce qui permet l'organisation d'une réaction immunitaire soutenue. Selon les récepteurs qu'elle possède, une cellule T pourrait reconnaître un type de virus d'hépatite, la varicelle ou la grippe, par exemple. Certaines ont la capacité de reconnaître des antigènes sans même les avoir déjà « rencontrés »; ce sont des « cellules T naïves ». Il s'agit de troupes de cellules nouvelles et inexpérimentées, qui sont appelées au combat lorsqu'une infection ou une maladie nous affecte.

Il existe même des cellules T qui peuvent reconnaître des antigènes artificiels, fabriqués en laboratoire - que le corps humain n'a jamais rencontrés en plusieurs millions d'années d'évolution.

Les cellules T qui reconnaissent les antigènes se nomment « cellules CD4 » - elles tirent leur nom du récepteur CD4 à leur surface (on les appelle aussi cellules T auxiliaires ou

lymphocytes T4). Bien qu'elles ne tuent pas les intrus, les cellules CD4 sont les plus importantes du système immunitaire car elles sont responsables de l'envoi de signaux qui dirigent et mobilisent les troupes de lutte contre la

maladie. Elles sont en quelque sorte les « généraux » ou les « commandants » du système de défense du corps humain. Les CD4 joignent leurs forces aux macrophages, puis la phase suivante du combat s'amorce.

Rôle des cellules CD4 dans la réaction immunitaire

Les CD4 jouent un rôle crucial dans la réponse immunitaire. Elles protègent le corps humain contre l'invasion de bactéries, virus, champignons et parasites; et elles détruisent certaines cellules cancéreuses. Elles ont plusieurs tâches : elles gèrent la sécrétion de diverses substances essentielles à la défense de l'organisme, y compris des messagers chimiques (comme l'interféron et les interleukines); et elles influencent le développement et le fonctionnement des macrophages et des monocytes. Une infection opportuniste ne peut ébranler le corps humain que lorsque le nombre de CD4 est radicalement réduit.

Étape 2 : Multiplication des forces

Quand les CD4 reçoivent des renseignements sur l'identité du nouvel intrus, de la part des macrophages, elles commencent à se diviser et à lancer des signaux qui activent d'autres composantes du système immunitaire, pour en mobiliser tous les effectifs. Ces forces supplémentaires comprennent les cellules B (dont le nom vient de « bone marrow » en anglais, i.e. « moelle osseuse » - l'endroit d'où elles proviennent) et les CD8 (ou cellules T tueuses), dont le nom vient d'un récepteur à leur surface. Les cellules B et CD8 participent directement au combat contre les intrus.

Les cellules B (ou troisième régiment) se trouvent

dans les ganglions lymphatiques. Elles appartiennent au système immunitaire humoral. À l'instar des cellules T, les cellules B réagissent à divers antigènes. Lorsqu'un intrus fait irruption et qu'il est reconnu par une cellule B, celle-ci commence à se diviser afin d'accroître les effectifs du bataillon qui est prêt à combattre l'ennemi. À mesure que les cellules B grandissent, certaines deviennent des cellules B plasmiques, c'est-à-dire des usines à anticorps (substances qui peuvent encercler et immobiliser le virus ou la bactérie qui se promène « librement » dans le sang et qui n'a pas encore envahi de cellules). Une fois le virus disparu du sang, ces

cellules mourront et laisseront place aux prochains intervenants. Toutefois, une autre population de cellules B, appelées cellules B à mémoire, ne meurent pas; elles demeurent dans le sang, prêtes à réagir encore plus rapidement si l'intrus réapparaît. Les cellules B plasmatisques produisent des

anticorps qui rendent inoffensifs les organismes étrangers en les neutralisant ou en se fixant à leur surface, ce qui les empêche de fonctionner. Les cellules à mémoire se souviennent de l'intrus et demeurent dans le sang et dans le système lymphatique.

Étape 3 : Attaque et victoire

Les bactéries et les virus utilisent notre corps à leurs propres fins en envahissant des cellules et en les prenant en otage pour en faire des « usines à copies ». En réponse aux ordres des cellules T auxiliaires, les cellules T tueuses détruisent ces cellules infectées au moyen d'une substance chimique qui perce leur membrane pour en laisser s'écouler le contenu. Ce « déversement » interrompt le cycle de réplication du virus. Lorsque le contenu d'une cellule infectée est déversé, des

anticorps viennent neutraliser le virus en s'attachant à sa surface - ce qui l'empêche de s'attaquer à d'autres cellules. Cela ralentit la progression des intrus dans le système, en plus d'en faire des cibles faciles pour les phagocytes ou les macrophages qui viennent ensuite les digérer (nettoyer). Les anticorps produisent aussi des réactions chimiques qui peuvent tuer les cellules infectées. Quand tous les intrus sont détruits, le combat est gagné et il ne reste plus qu'à « rappeler les troupes au bercail ».

Étape 4 : Fin des hostilités

Une fois les attaquants vaincus, un troisième membre de la famille des cellules T prend la relève : les lymphocytes T suppresseurs (ou agents de la paix). Ces cellules produisent une substance qui informe les cellules B de cesser leur travail (i.e., la production d'anticorps). Elles « ordonnent » aussi aux cellules T tueuses d'interrompre leur attaque et aux CD4 d'arrêter

leur travail. À l'instar des cellules B, la plupart des cellules T mobilisées mourront après le combat, mais quelques troupes de cellules à mémoire demeureront dans le sang et dans le système lymphatique - prêtes à réagir si le même virus s'introduit à nouveau dans le corps. À cette étape, le combat est gagné et l'individu est immunisé à cet intrus particulier,

en prévision d'invasions ultérieures.

Il faut habituellement entre une semaine et quelques mois pour développer une immunité efficace contre des agents étrangers. Une personne peut devenir très malade

lorsqu'elle est exposée pour la première fois à une maladie contre laquelle elle n'est pas immunisée, mais les menaces ultérieures du même agent pourraient être contrecarrées rapidement, avant même que des dommages ne soient faits.

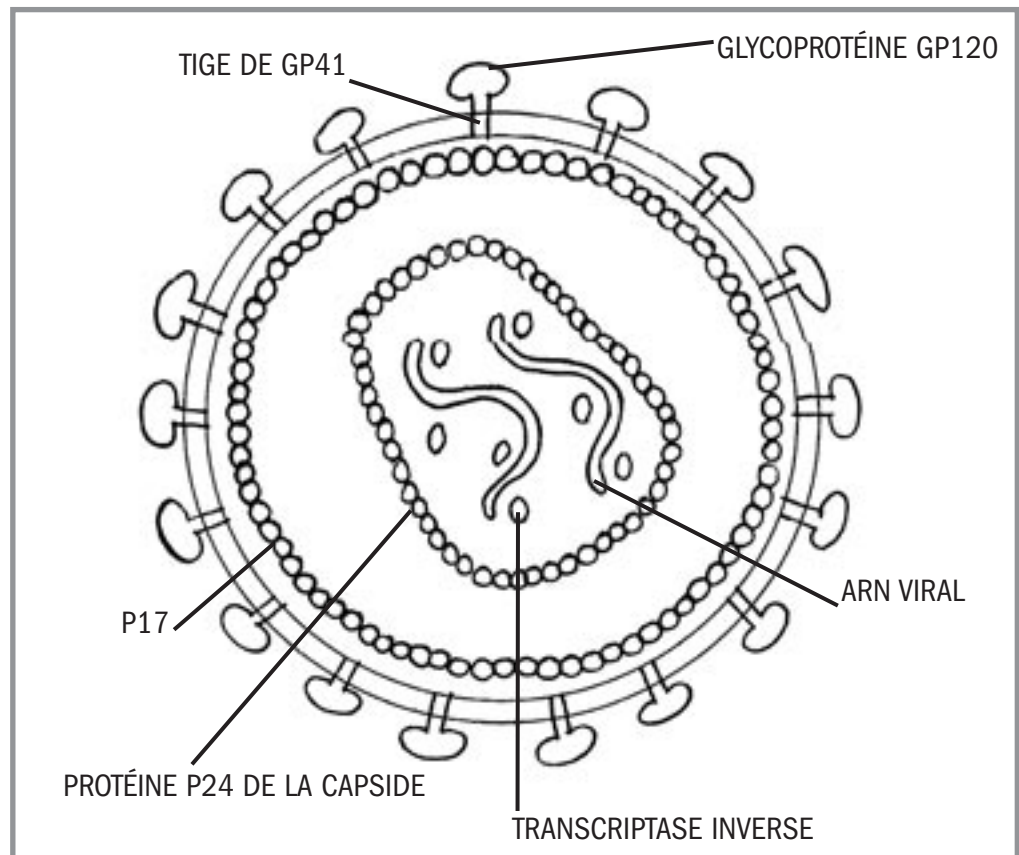
NOTES

Le sida est causé par le VIH (virus de l'immunodéficience humaine) - voir le schéma. Le VIH est de forme sphérique; il renferme une capsule interne formée de protéines, la « capside », qui renferme le matériel génétique pour sa réplication (ARN viral). La capside est entourée d'une membrane externe de protéines dont la surface présente plusieurs petites bosselures de glycoprotéines.

Comme les autres virus, le

VIH peut seulement se reproduire dans une cellule vivante. Il a besoin de cellules humaines pour vivre et se multiplier. Mais si tous les virus ont des caractéristiques très semblables, qu'est-ce qui rend le VIH si dangereux? Le VIH fait quelque chose d'unique, qui le distingue de tous les autres virus connus chez l'humain : il attaque et prend en otage les plus importantes cellules de défense du système immunitaire, les CD4 (ou cellules T auxiliaires).

i. La structure du VIH



Ainsi, il réduit graduellement le nombre de cellules CD4 saines dans le corps - ce qui affecte la capacité

du système immunitaire de se défendre contre des pathogènes extérieurs.

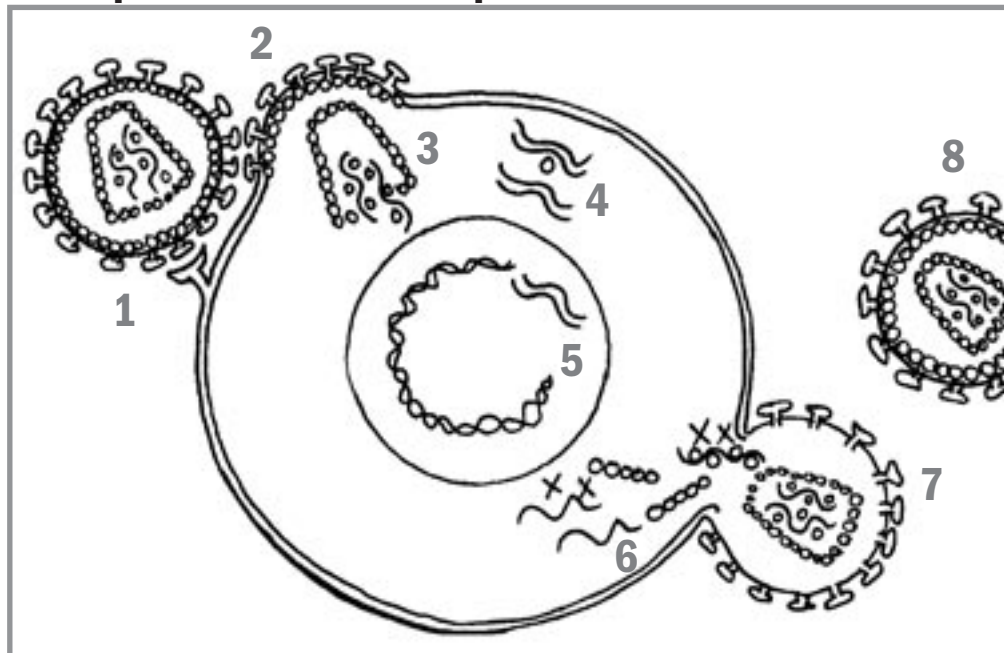
Lorsque le VIH envahit le corps, les macrophages tentent de faire leur travail habituel en engloutissant le VIH et en l'exhibant à leur surface. Toutefois, lorsque les CD4 répondent à l'appel, le VIH les infecte - ce qui enclenche l'attaque du système immunitaire qui rend le VIH si dangereux pour l'humain. Le schéma ci-dessous montre le cycle de vie du VIH et illustre comment celui-ci, dans le corps, prend en otage des CD4 puis les force à mobiliser leur activité à la production de copies de VIH.

Les bosselures de glycoprotéine à la surface du virus s'ancrent solidement à l'enveloppe extérieure de la cellule CD4 (c'est-à-dire à un récepteur CD4 à la surface de la cellule hôte - étape 1). La CD4 et le virus fusionnent alors leurs membranes (étape 2). Le virus se défait de son enveloppe externe et envahit la CD4 avec son propre matériel génétique (étape 3).

Pour pouvoir utiliser la cellule comme usine à copies, l'ARN du VIH doit être transformé (ou transcrit inversement) en ADN. Le VIH est muni d'une enzyme, appelée transcriptase inverse (étape 3), qu'il utilise alors pour transformer son ARN viral en ADN à double brin (étape 4).

L'ADN viral fusionne avec l'ADN de la cellule (matériel génétique contenu dans son noyau) (étape 5), puis il produit de nombreuses copies (ou répliques) de l'ARN et des protéines du VIH (étape 6). L'enzyme « protéase » permet à ces nouvelles composantes de s'unir et de sortir de la membrane cellulaire sous forme de VIH complètement fonctionnel - des copies parfaites du virus initialement entré dans la cellule (étape 7). Les nouvelles copies fabriquées tuent graduellement la cellule en otage. Cela ne se produit pas immédiatement. Chaque cellule peut servir d'usine à copies avant de mourir. Elles se déplacent ensuite dans le sang ou dans les tissus environnants, où elles infectent d'autres cellules - et le processus se poursuit.

ii. La pénétration et la réplication du VIH



- 1 • Les bosselures ou glycoprotéines (gp120 et gp41) à la surface du virus s'attachent à un récepteur CD4 à la surface de la cellule hôte.
- 2 • La cellule hôte et le virus fusionnent alors leurs membranes.
- 3 • Le nucléoïde p24 pénètre dans la cellule hôte et l'envahit avec son propre matériel génétique (ARN viral).
- 4 • Le nouvel ADN du VIH se dirige vers la capsid de la cellule hôte.
- 5 • À l'aide de l'enzyme « intégrase », l'ADN du VIH se joint à celui de la cellule hôte.
- 6 • Après la fusion, la cellule hôte commence à fabriquer de nombreuses copies (ou répliques) du VIH.
- 7 • Les nouveaux virus transpercent la membrane externe de la cellule hôte.
- 8 • Les nouveaux virus se propagent dans le corps.

Bien que tous les virus vivent et se multiplient uniquement dans des cellules, le VIH prend en otage un acteur crucial du système immunitaire, la cellule CD4, puis il en fait une usine à fabriquer des copies de lui-même. Par conséquent, celle-ci devient incapable d'accomplir les tâches qui lui incombent habituellement en cas d'invasion.

Même si de nombreux anticorps sont produits durant ce processus, ils ne parviennent pas

à neutraliser le VIH, pour certaines raisons. D'abord, le VIH est muni d'une enveloppe externe élaborée, qui protège ses « armes » - les éléments (composés de glycoprotéines, tel que mentionné ci-dessus) qu'il utilise pour pénétrer dans les cellules - contre les anticorps. Les anticorps s'attachent donc à des parties protégées du virus, qui continue d'envahir des cellules.

De plus, le VIH est

capable de modifier sa structure pour échapper à la défense immunitaire. Il a été démontré que le corps organise effectivement une réaction immunitaire qui aide à contrôler la progression de l'infection, au début - mais éventuellement, le virus évolue et échappe aux anticorps (il change d'armure et de protection, rendant les anticorps inefficaces).

Pour compliquer la situation, les cellules CD8, qui tueraient normalement le virus, sont incapables d'accomplir leur travail. À l'instar des anticorps, le système immunitaire cellulaire réagit au VIH, et des données

indiquent qu'il aide à contrôler le virus, durant les premiers temps. Cependant, dans la plupart des cas, le virus parvient à déjouer les deux sections du système immunitaire. La cause exacte de cette dysfonction immunitaire est inconnue. Des hypothèses l'attribuent à une fatigue des troupes et au fait que certains régiments - y compris les CD8, qui ne reçoivent plus d'ordres de leurs généraux - ne peuvent pas se mobiliser ou attaquer, puisque les cellules T sont infectées et que leur capacité d'émettre des consignes cohérentes est réduite.

Le VIH infecte-t-il seulement les CD4?

Le VIH n'infecte pas seulement les cellules CD4. Les bosselures de glycoprotéines à la surface du virus s'attachent aux récepteurs CD4, qui sont présents sur divers types de cellules, comme les monocytes (gros globules blancs phagocytaires), les macrophages, les tissus cellulaires de membranes muqueuses (qui se trouvent par exemple dans les conduits génitaux et dans la région anale/rectale) et certaines cellules du cerveau. À l'origine,

les scientifiques étaient étonnés de la présence du virus dans le cerveau, puisque la barrière sang-cerveau empêche habituellement toute substance étrangère (comme un virus) de pénétrer dans le cerveau. Étant donné que les macrophages font partie des quelques cellules qui traversent cette barrière, les chercheurs ont déduit que le VIH pénétrait dans le cerveau en se cachant dans ces cellules (Levy, 1990).

Que veut-on dire par « le VIH se modifie rapidement »?

Le VIH a une autre propriété extraordinaire qui lui permet d'échapper au système immunitaire - même lorsque tous les régiments sont mobilisés

contre lui. Il est capable de muter ou de se modifier très rapidement. Lorsqu'il se reproduit à l'intérieur d'une cellule, il fabrique littéralement

des copies de son code génétique, une chaîne de protéines que l'on peut exprimer sous la forme d'une série de lettres. À chaque fois que le VIH produit une « coquille » (une erreur dans une lettre) dans une copie, il en découle un virus ayant une composition génétique légèrement modifiée. La plupart de ces virus n'ont pas d'avantage particulier par rapport au virus original. Mais certains sont avantagés - surtout si l'erreur entraîne un changement dans l'apparence du virus, qui l'aide à échapper aux défenses immunitaires. Le système immunitaire compte largement sur sa capacité d'identifier les micro-organismes d'après leur

enveloppe protéinique. Le corps fait de son mieux pour contrôler le virus - et il réussit, dans une certaine mesure - c'est pourquoi les personnes qui contractent le VIH ne deviennent pas malades immédiatement. Toutefois, avec le temps, le virus devance le système immunitaire, en éliminant les cellules T et en changeant constamment d'apparence pour échapper aux nouvelles troupes. (On pourrait comparer le VIH à un voleur qui laisse des empreintes différentes sur chaque scène de crime.) Cette caractéristique du VIH (sa capacité de changer rapidement d'apparence) est l'un des facteurs qui rend difficile de développer un vaccin contre lui.

NOTES

UN VACCIN ANTI-VIH/SIDA?

i. Introduction

Il y a consensus, parmi les scientifiques : la découverte d'un vaccin anti-VIH/sida est un but atteignable. Ce consensus vient de plus d'une décennie de recherche scientifique minutieuse. Des vaccins expérimentaux réussissent à protéger des singes. Dans des essais cliniques de phase I chez un petit nombre d'humains, on a constaté l'innocuité de candidats de vaccins et leur capacité de déclencher des réponses immunitaires. Cependant, il est important de ne pas oublier que le développement vaccinal est un processus long et complexe; malgré des avancées prometteuses et l'arrivée d'autres candidats de vaccins qui passent à l'étape d'essais cliniques, la démarche n'est pas sans revers ou échecs. Par ailleurs, on n'a pas de garantie de l'efficacité des produits qui sont actuellement à l'essai.

Un vaccin qui serait efficace contre le VIH, et qui serait donné avant l'exposition au VIH, pourrait aider le corps à bloquer complètement l'infection (immunité) ou à avoir suffisamment de contrôle sur le VIH pour empêcher l'infection de

progresser jusqu'au stade du sida, et/ou permettre de prévenir la transmission à autrui. Le développement d'un vaccin préventif contre le VIH est considéré comme un but atteignable, pour plusieurs raisons : (1) la protection efficace que l'on a stimulée chez des chimpanzés et autres singes, contre l'infection par des versions simiennes (propres aux singes) du VIH, au moyen de vaccins semblables; (2) des données montrant que le système immunitaire humain peut empêcher ou retarder l'infection par le VIH ainsi que la maladie à VIH; et (3) les réponses immunitaires observées chez des volontaires humains, après l'administration de divers candidats de vaccins anti-VIH. Un vaccin préventif anti-VIH qui serait idéal permettrait de protéger les personnes contre l'infection par tous les sous-types du VIH, quelle que soit la voie de transmission du virus; d'autres caractéristiques seraient qu'il ne coûte pas cher, qu'il soit facile à transporter et à administrer, et qu'il ne requière pas de nombreuses doses de rappel.

ii. Approches vaccinales

Diverses conceptions vaccinales pourraient conduire à un vaccin utile contre le VIH/sida, mais la plupart ont recours à l'utilisation de parties spécifiques du VIH (gènes ou protéines) afin d'activer les

défenses immunitaires du corps. Ce que l'on espère, c'est qu'une fois que le système immunitaire a appris à reconnaître ces composantes du virus, il parvienne à orchestrer une défense vigoureuse lorsqu'il

rencontrerait le vrai virus.

Jusqu'ici, plus de 30 candidats de vaccins préventifs anti-VIH/sida ont été soumis à des tests, sur quelques milliers de volontaires. La plupart de ces recherches portaient sur l'innocuité (essais cliniques de phase I). Cependant, un seul candidat est rendu en essai clinique de phase III (impliquant plus de 10 000 volontaires humains) et seulement deux autres produits ont atteint l'étape d'essai clinique de phase II (avec des centaines de volontaires). Pour une liste complète des essais cliniques en cours, consultez les sites Internet énumérés à la fin du document.

Nous examinerons brièvement les principales approches vaccinales :

- i. Vaccins à sous-unité(s) recombinante(s)
- ii. Vaccins à vecteur recombinant
- iii. Vaccins ADN
- iv. Vaccins multivecteurs
- v. Vaccins vivants atténués
- vi. Vaccins entiers inactivés

i. Vaccins composés de sous-unité(s) recombinante(s)

Cette approche vaccinale repose sur le principe que l'on peut déclencher une puissante réponse immunitaire en exposant le système immunitaire à une

portion d'un micro-organisme pathogène. Cette approche pousse les cellules à produire des versions synthétiques de diverses protéines virales. Ces composantes seront repérées et mémorisées par la section du système immunitaire formée des cellules B, qui est responsable de la production des anticorps; plus tard, si un virus intrus se présente et qu'il contient certaines de ces composantes, les anticorps pourront réagir immédiatement et avec efficacité.

ii. Vaccins à vecteur recombinant

Cette approche vaccinale utilise une bactérie ou un virus (pas le VIH), comme mode de transport (ou vecteur) pour introduire du matériel génétique particulier au VIH. Habituellement, ces vecteurs sont « vivants », c'est-à-dire qu'ils fabriquent des copies d'eux-mêmes. Lorsqu'ils font ces copies, ils copient aussi les gènes de VIH qui avaient été sélectionnés et insérés dans le vecteur. Le système immunitaire détecte les protéines produites par ces gènes et, comme il le fait après toute vaccination, il orchestre une simulation de réponse immunitaire, qui sert de préparation à une bataille future contre le vrai virus, si jamais il se présente. Puisque les virus ou bactéries infectent des cellules, ce type de vaccin peut déclencher des réactions des cellules T

auxiliaires et de leurs cousines cytotoxiques tueuses, tant chez l'humain que chez des animaux.

Vaccins à vecteur recombinant présentement en exploration :

Vecteur bactérien vivant

en essai clinique :

Salmonelle

Vecteurs bactériens

en développement :

Shigelle, listeria, BCG

Vecteur viral vivant

en essai clinique :

Canarypox

Vecteurs viraux

en développement :

Poxvirus, virus rabique, adénovirus, virus de la forêt de Semliki, etc.

iii) Vaccins ADN

Cette approche vaccinale utilise les cellules du corps même, pour la fabrication de morceaux pertinents du virus. Le procédé consiste à introduire du matériel génétique pur (ou épuré), directement dans le corps. Cet « ADN nu » renferme les directives génétiques, en langage que la cellule peut comprendre, pour la fabrication de quelques protéines (souvenez-vous que le VIH porte en lui son propre matériel génétique sous forme d'ARN, qui n'est généralement pas présent dans des cellules humaines en dormance). Une fois l'ADN nu introduit dans la peau ou dans un muscle, il est incorporé dans des

cellules du corps; alors, des protéines du VIH seraient produites et serviraient à stimuler le système immunitaire.

iv) Vaccins multivecteurs

Comme l'indique son nom anglais [*combination vaccine*], ce type de vaccin combine diverses approches, pour provoquer une plus grande diversité de réponses immunitaires. Certains groupes de recherche explorent le recours à deux ou plusieurs approches vaccinales qui déclenchent chacun un type différent de réponse. Par cette méthode, ils espèrent créer un vaccin qui ne causerait pas de risque de sécurité et qui offrirait une protection plus importante. (Exemples de vaccins multivecteurs : ADN-MVA, canarypox-GP120)

v) Vaccins vivants atténués

Plusieurs des vaccins les plus utilisés dans le monde, notamment celui contre la fièvre jaune et celui contre la poliomyélite, utilisent cette approche vaccinale. Les vaccins vivants atténués sont des organismes qui ont été « désarmés » - c'est-à-dire qu'ils ne sont plus capables de causer la maladie, mais encore capables de faire des copies d'eux-mêmes. L'efficacité de cette approche vient du fait qu'elle imite grandement les conditions d'une vraie infection, ce qui permet au

système immunitaire d'apprendre à répondre au virus atténué; cela prépare une réponse vigoureuse au pathogène s'il s'introduit éventuellement sous sa forme entière. On n'utilise pas cette approche dans la recherche vaccinale anti-VIH, de peur que le virus atténué puisse muter en une forme virulente et capable de causer la maladie.

vi) Vaccins entiers inactivés

C'est une autre approche répandue - il existe des vaccins entiers inactivés (ou entiers tués) pour l'hépatite A, le choléra, la poliomyélite ainsi que la grippe. Dans ces vaccins, l'agent pathogène est préalablement tué par des moyens chimiques ou par la chaleur. Cette approche

permet au système immunitaire de « voir » toute la particule virale, sans qu'il se produise d'infection ou de réplication. L'histoire des vaccins comprend un épisode (appelé l'incident Cutter), où le virus n'avait pas été correctement traité, dans l'une des premières séries d'un vaccin anti-polio entier inactivé; certains des virus étaient encore vivants et avaient causé des infections. Même si cela est arrivé dans les années 1950 et que les technologies se sont grandement améliorées depuis cette époque, l'on craint la possibilité qu'un incident semblable se produise, dans le cas du VIH. C'est pourquoi un faible nombre de chercheurs travaillent à cette avenue.

NOTES

i. Principaux défis du développement de vaccins anti-VIH

Trouver ce qui provoque la réaction la plus efficace du système immunitaire au VIH

Les deux approches de vaccins les plus fructueuses - les vaccins vivants atténués et les vaccins entiers inactivés - sont peu susceptibles de servir à la fabrication d'un vaccin anti-VIH. Cela signifie que les scientifiques sont confrontés au nouveau défi d'identifier des parties du VIH qui provoqueront une réaction

immunitaire intense et prolongée. Cette tâche est complexe car le VIH est capable d'importantes mutations génétiques. Un vaccin efficace devra provoquer une réaction à une partie du virus qui ne change pas très souvent, ce qui permettrait une protection même après une mutation du virus.

Trouver pourquoi le VIH parvient à survivre et à se répliquer chez des personnes séropositives dont la réaction immunitaire est intense

Le présent document explique le lien entre le VIH et le système immunitaire tel qu'on le comprend actuellement. Plusieurs facettes de cette interaction demeurent méconnues. Jusqu'à

ce que l'on comprenne mieux quand et comment le virus perturbe la fonction immunitaire, il sera difficile de déterminer les composantes d'une réaction immunitaire solide et efficace.

Isoler des composantes spécifiques du système immunitaire qui protègent efficacement contre le VIH

Le fait que plusieurs personnes séropositives peuvent vivre pendant des années, même sans traitement, signifie que certains éléments du système immunitaire réagissent efficacement durant les stades initial et intermédiaire de l'infection. D'autres preuves d'une protection naturelle nous viennent de personnes très vulnérables au VIH, mais qui ne contractent pas l'infection malgré des expositions répétées. On ne connaît pas encore la nature de

cette protection. Les limites des tests de laboratoire actuels sont un autre obstacle (p. ex., il y a peut-être un aspect de la force immunitaire qui demeure inconnu, ou qui n'est pas détecté par les instruments actuels, et qui jouerait un rôle clé dans la protection immunitaire). D'autres recherches sont nécessaires pour comprendre les composantes critiques de la protection immunitaire - et pour les lier au développement d'un vaccin.

Comprendre complètement comment l'infection à VIH affecte l'humain et développer un modèle plus clair de l'infection chez les animaux

Les vaccins anti-VIH ne sont mis à l'essai chez des humains qu'une fois expérimentés sur des animaux. Cela permet de déterminer leur degré d'innocuité et d'efficacité protectrice contre l'infection. Contrairement aux essais chez des êtres humains, où l'on n'expose jamais délibérément des individus au VIH, les études sur des animaux exposent leurs sujets à des virus semblables au VIH. On voit alors si le vaccin fonctionne et quel type de

protection il procure, le cas échéant. Mais il y a des différences entre les réactions immunitaires humaines et animales - il y a donc des limites à ce que les résultats d'études sur des animaux peuvent révéler quant au fonctionnement du vaccin chez l'humain. Malgré le progrès des essais vaccinaux chez les êtres humains, on doit continuer de promouvoir les recherches sur la pertinence et les limites des modèles animaux.

NOTES

RESSOURCES SUPPLÉMENTAIRES

i. Glossaire

A Adjuvant : substance ajoutée à certaines formulations de vaccin pour rehausser ou modifier leurs propriétés de stimulation immunitaire.

Anticorps (ou immunoglobuline) : protéine qui combat les infections dans le sang ou dans les liquides sécrétoires; elle reconnaît, neutralise et aide à la destruction de micro-organismes pathogènes (p. ex. : bactéries, virus, toxines).

Anticorps facilitant : type d'anticorps qui peut accroître la capacité d'un pathogène d'infecter des cellules et de produire la maladie. À l'heure actuelle, on ne connaît pas l'effet des anticorps facilitants sur le cours de l'infection à VIH.

Anticorps neutralisant : anticorps qui empêche le virus d'infecter une cellule, habituellement en s'attachant aux points d'entrée du virus pour les bloquer.

Antigène : toute substance reconnue par une composante du système immunitaire (p. ex. : anticorps et cellules) et qui provoque sa réaction. Les antigènes sont souvent des agents étrangers comme des bactéries ou des virus.

ARN (acide ribonucléique) : molécule à brin unique, composée d'éléments chimiques semblables à ceux de l'ADN. L'ARN est l'unique

matériel génétique des rétrovirus; il sert par ailleurs d'intermédiaire dans la fabrication de protéines chez tous les organismes vivants.

Atténué : affaibli. Des virus atténués sont souvent utilisés dans des vaccins : même s'ils ne fonctionnent plus comme agent causant la maladie, ils peuvent encore stimuler une réaction immunitaire intense.

C Capside : couche de protéines qui enveloppe l'ADN ou l'ARN, au centre d'un virus.

Cellule à mémoire : catégorie des cellules T et des cellules B, d'une grande longévité, qui ont été exposées à des antigènes spécifiques et qui peuvent les reconnaître si une infection survient ultérieurement.

Cellule dendritique : cellule immunitaire munie de tentacules semblables à des fils, qui capture des antigènes et les présente aux cellules T (chargées de leur destruction).

Cellule T : un des deux principaux types de globules blancs essentiels au système immunitaire. Les CD4+ et CD8+ sont des cellules T.

Cellule T auxiliaire : lymphocyte T portant la molécule CD4+ à sa surface. Les cellules T auxiliaires sont les principales

cellules régulatrices du système immunitaire, qui contrôlent des activités comme l'activation et la désactivation de la production d'anticorps. Elles sont les principales cibles du VIH.

Clade (ou sous-type) : ensemble de formes du VIH connexes et classées selon leur degré de similitude génétique.

Corrélat immunitaires : réponses immunitaires spécifiques qui entrent en corrélation pour la protection contre une infection particulière.

Cytokine : protéine soluble, semblable à une hormone, qui est produite par les globules blancs et qui sert à la communication entre les cellules. Une cytokine peut stimuler ou inhiber l'activité des cellules immunitaires.

E env : gène du VIH codant la protéine gp160 (molécule précurseur qui se sépare en protéines d'enveloppe gp120 et gp41).

Enveloppe : surface externe d'un virus.

Enzyme : protéine qui accélère le rythme d'une réaction chimique particulière, sans s'altérer elle-même. Le nom d'une enzyme vient habituellement de l'ajout du suffixe « -ase » au nom de la substance sur laquelle elle agit (p. ex., la

protéase est une enzyme qui agit sur les protides, comme les protéines).

Épitope : partie spécifique d'une substance immunogène qui provoque une réaction immunitaire précise comme la production d'anticorps ou l'activation de cellules immunitaires.

G gag : gène du VIH codant la protéine p55 (le précurseur des protéines p17, p24, p7 et p6 qui forment la capsid du VIH, l'enveloppe protéinique interne entourant l'ARN viral).

Génome : l'ADN complet que contient une cellule ou un virus.

gp (glycoprotéine) : molécule de protéine, à laquelle se rattachent une ou des molécules de sucre. Plusieurs protéines cellulaires et virales sont des glycoprotéines, notamment celles qui forment l'enveloppe externe du VIH. (Le chiffre qui suit « gp » indique le poids moléculaire de la glycoprotéine.)

gp41 (glycoprotéine 41) : protéine située sur l'enveloppe externe du VIH, qui fixe la protéine gp120. La gp41 contribue significativement à l'entrée du VIH dans les cellules CD4+, en facilitant la fusion des membranes virale et cellulaire.

gp120 : glycoprotéine située sur l'enveloppe externe du VIH. La gp120

s'attache à la molécule CD4 des cellules T auxiliaires durant l'infection. Elle est étudiée comme approche vaccinale expérimentale, car l'enveloppe externe du VIH est la première partie « repérée » par les anticorps neutralisants.

I Immunisation : procédé par lequel on provoque l'immunité par l'administration d'un vaccin; on entraîne ainsi le système immunitaire à reconnaître certains antigènes et à prévenir l'infection ou la maladie s'il rencontre cet agent infectieux ultérieurement.

Immunité : résistance (naturelle ou provoquée par un vaccin) à une maladie spécifique. Elle peut être partielle ou complète, spécifique ou non spécifique, durable ou temporaire.

Immunité à médiation cellulaire : réaction immunitaire qui vise à tuer les cellules hôtes infectées par des virus, champignons ou bactéries.

Immunité humorale : immunité contre une infection, grâce à la présence d'anticorps.

Immunité muqueuse : résistance à l'infection par le biais des membranes muqueuses, considérées comme le point d'entrée le plus courant de l'infection à VIH. [parfois appelée Immunité mucoale]

Immunogène : capable de

provoquer une réaction immunitaire.

Immunogénicité : capacité variable (d'une substance immunogène ou d'un vaccin) de stimuler une réaction immunitaire.

Infection post-vaccination : cas d'infection qu'un vaccin visait à prévenir, mais qui est survenue quand même chez une personne vaccinée (p. ex. : chez un volontaire durant un essai clinique). [angl. *Breakthrough infection*]

In vitro : en laboratoire (p. ex. : éprouvettes ou plaques de culture utilisées pour étudier des maladies et des mécanismes biologiques).

In vivo : dans un organisme vivant (p. ex. : essais cliniques sur des humains ou des animaux).

Isolat : souche particulière du VIH-1 venant d'un individu ou d'une lignée cellulaire cultivée.

L Leukocyte : globule blanc.

Lymphocytes : vaste gamme de globules blancs, responsables de la réponse immunitaire.

Lymphocyte B (cellule B) : globule blanc du système immunitaire qui se développe dans la moelle osseuse et dans la rate et qui cible les virus en circulation dans le sang. Ils se transforment en cellules plasmiques pour produire des anticorps.

Lymphocyte T cytotoxique (ou cellule T tueuse) : cellule immunitaire qui détruit les cellules hôtes infectées par des virus, des champignons ou des bactéries.

Lymphocyte T4 (ou cellule T auxiliaire) : cellule immunitaire dont la surface comporte un marqueur CD4. Les cellules CD4 sont les cibles principales du VIH. Elles sont au cœur de la réponse immunitaire de défense du corps humain.

Lymphocyte T8 (ou CD8) : cellule immunitaire qui porte le marqueur de différenciation 8. Il peut s'agir de « lymphocytes T cytotoxiques » (tueuses) ou de « lymphocytes T suppresseurs ».

M Macrophage : grosse cellule immunitaire qui engloutit des pathogènes envahisseurs et d'autres corps étrangers. Les macrophages peuvent emmagasiner de grandes quantités de VIH sans être tuées; elles peuvent donc être des réservoirs viraux.

Molécule : partie infime de matière.

N nef : gène présent dans le virus de l'immunodéficience simienne (VIS) et dans le VIH, non nécessaire à la production virale mais qui en assure la régulation. Des vaccins fabriqués à partir de VIS vivant, dont le gène nef a été supprimé, sont étudiés chez les primates.

P p24 : protéine de la capsid interne du VIH.

Pathogène : substance ou micro-organisme qui cause une maladie.

Peptide : molécule composée d'au moins deux amino-acides liés. Les protéines sont formées de peptides.

Phagocyte : cellule capable d'ingérer des matières particulaires.

Primo-immunisation : Première étape de la combinaison primo-immunisation/rappel [aussi appelée déclencheur-catalyseur, ou en anglais : *prime-boost*], la primo-immunisation consiste à donner une première dose du vaccin, pour déclencher certaines réponses immunitaires; elle sera suivie (ou complétée) d'un deuxième type de vaccin, le catalyseur [angl. : *booster*]. Une combinaison primo-immunisation/rappel peut créer des réponses immunitaires de types divers et/ou permettre d'obtenir des réponses qui dépassent celles obtenues au moyen d'un seul type de vaccin.

R Rappel : deuxième dose (ou dose subséquente) d'un vaccin, administrée après une dose initiale, pour accroître la réaction immunitaire.

Récepteur : molécule de la surface d'une cellule, qui sert de site de reconnais-

sance ou d'ancrage d'un antigène, d'un anticorps, d'une enzyme ou d'une molécule spécifique.

Rétrovirus : type de virus (comme le VIH) qui conservent leur code génétique sous la forme d'ARN plutôt que d'ADN. Ils contiennent une enzyme appelée « transcriptase inverse », qui convertit l'ARN en ADN. (Ce processus est contraire à ce qui se produit généralement chez les animaux et les végétaux, où l'ADN est transformé en ARN.)

S Séroconversion : développement d'anticorps spécifiques à un antigène. Lorsqu'une personne produit des anticorps anti-VIH en réaction au VIH ou à un vaccin expérimental, elle « séroconvertit » (i.e. elle passe de la séronégativité à la séropositivité).

Souche : type de VIH.

Sous-type (ou clade) : dans le cas du VIH : système de classification fondé sur les différences génétiques entre isolats.

T Transcriptase inverse : polymérase de l'ADN dirigée par l'ARN.

V Vaccin ADN : technologie de vaccin expérimental qui consiste à injecter directement dans le corps humain un ou plusieurs gènes codant des antigènes spécifiques, dans l'espoir qu'ils produisent ces antigènes et provoquent

une réaction immunitaire chez l'individu.

Vaccin à vecteur vivant : vaccin utilisant un organisme (qui ne cause pas la maladie) pour transporter le VIH ou d'autres gènes étrangers dans le corps humain. Ce type de vaccin génère souvent une réaction des lymphocytes T cytotoxiques.

Vaccinia : virus du cowpox (ou de la vaccine), anciennement utilisé dans les vaccins contre la variole humaine et servant maintenant de vecteur dans certains vaccins expérimentaux.

Vaccin composé de sous-unité(s) (ou vaccin à virus fractionné, angl : sub-unit vaccine) : vaccin composé d'une seule protéine du virus ou d'un autre pathogène. Un vaccin fabriqué à partir de sous-unités

génétiquement modifiées est appelé « vaccins à sous-unité(s) recombinante(s) ».

Vaisseaux lymphatiques : vaisseaux du système lymphatique - une des voies empruntées par le VIH pour se propager dans le corps humain.

Vecteur : bactérie ou virus qui ne cause pas de maladie chez l'humain, utilisé dans des vaccins modifiés génétiquement pour transporter dans le corps des gènes codant des antigènes, afin de provoquer une réaction immunitaire.

VIH (virus de l'immunodéficience humaine) : virus qui cause le sida.

VIHS : virus hybride génétiquement modifié, composé d'une capsid de VIS et d'une enveloppe de VIH. L'usage du VIHS est courant dans les essais vaccinaux

sur des primates.

Virus : micro-organisme composé de matériel génétique (ARN ou ADN) entouré d'une enveloppe protéinique. Pour se répliquer, le virus infecte une cellule, puis utilise le matériel cellulaire pour produire de nouveaux virus.

Virus de la variole du canari (ou canaripox) : virus qui affecte des oiseaux et qui est utilisé pour transporter des gènes du VIH dans des cellules humaines, dans le cadre d'essais vaccinaux actuels.

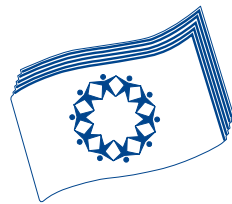
VIS (virus de l'immunodéficience simienne) : virus semblable au VIH, qui affecte les primates et qui cause une maladie semblable au sida chez certaines espèces de singes.

ii. Sites Internet

www.iavi.org
www.avac.org
www.hvtn.org
www.icaso.org
www.niaid.nih.gov
www.who.int/HIV-vaccines
www.aidslaw.ca
www.thebody.com

iii. Références

HIV/AIDS Care and Counseling - A multidisciplinary approach, Dr Alta Van Dyk
 Understanding Vaccines, U.S. National Institutes of Health
 Site Internet de l'Initiative internationale pour un vaccin contre le sida (IAVI) - www.iavi.org
 Site Internet du HIV Vaccine Trials Network (HVTN) - www.hvtn.org



I C A S O

L'ICASO (le Conseil international des ONG de lutte contre le sida) travaille à renforcer la réponse communautaire au VIH/sida en reliant et en représentant des ONG de partout dans le monde. Fondé en 1991, l'ICASO fonctionne au moyen de secrétariats régionaux sur chacun des cinq continents, guidés par un secrétariat central au Canada.

www.icaso.org