

vax

The Bulletin on AIDS Vaccine Research

[EN SAVOIR PLUS]

Synergie mortelle

La dernière conférence Keystone sur la TB et le VIH souligne la nécessité de lutter conjointement contre ces deux maladies *Andreas von Bubnoff*

BIEN QUE LA TUBERCULOSE (TB) soit reconnue comme la principale cause de mortalité chez les personnes atteintes du VIH/SIDA, les congrès scientifiques sont rarement consacrés à l'étude conjointe de ces deux maladies mortelles. Cela vient de changer avec la conférence Keystone intitulée « Surmonter la crise de la tuberculose et du SIDA » qui s'est tenue du 20 au 25 octobre à Arusha en Tanzanie et a rassemblé 300 chercheurs et médecins.

La tuberculose, maladie causée par une bactérie, est responsable du tiers à la moitié des décès des malades du SIDA et au moins une personne sur quatre parmi les deux millions de malades morts de la tuberculose l'année dernière était co-infectée par le VIH, a expliqué à la séance d'ouverture de la conférence Anne Goldfeld de l'École de médecine de Harvard. « Ces deux infections et leur traitement ne peuvent être séparés », a-t-elle ajouté. « L'objectif de cette conférence est de réunir les chercheurs et médecins à la pointe du traitement de ces maladies et de servir de catalyseur pour élaborer des idées neuves et découvrir des moyens inédits de remédier à ce désastre humanitaire d'envergure mondiale ».

Les présentations de la conférence couvraient de nombreux sujets, notamment le mécanisme de synergie entre le VIH et la TB ainsi que le traitement et la prévention des deux maladies.

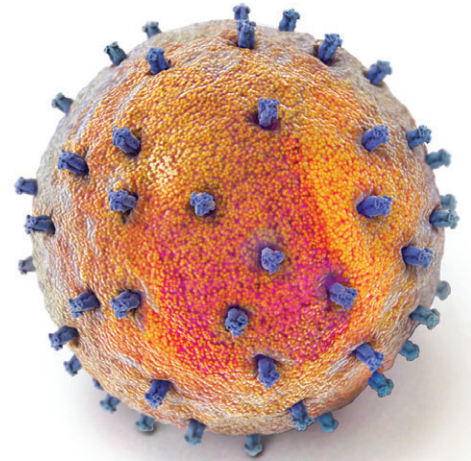
Danse fatale

Comme la conférence réunissait à la fois des spécialistes de la TB et du VIH, l'un des thèmes cen-

traux a été leur mode d'interaction et de synergie chez les sujets co-infectés par le VIH et la TB. Ces deux infections renforcent mutuellement leur capacité à engendrer la maladie: le VIH dégrade le système immunitaire et affaiblit les défenses de l'organisme contre les autres agents pathogènes comme la bactérie responsable de la TB, et la TB permet au VIH de se répliquer ou de produire plus de virus.

Goldfeld a présenté les résultats d'études de laboratoire destinées à montrer comment la TB accroît la charge virale ou quantité de VIH en circulation dans le sang en renforçant la capacité de répllication du VIH. Ces données suggèrent qu'une des multiples protéines induites par la TB dans certains globules blancs stimule la répllication du VIH.

Goldfeld participe également à l'essai clinique CAMELIA au Cambodge qui cherche à déterminer le moment opportun pour administrer un traitement contre le VIH aux individus co-infectés déjà sous traitement antituberculeux. Le moment opportun pour administrer une thérapie antirétrovirale hautement active aux malades co-infectés reste en effet une énigme pour les chercheurs et les médecins. Mettre les sujets co-infectés trop tardivement sous traitement antirétroviral débouche sur une mortalité accrue car leur système immunitaire est trop dégradé par le VIH et ils ne peuvent donc pas résister aux attaques des nombreuses infections que les gens dotés d'une bonne immunité maîtrisent généralement. Néanmoins, on craint aussi qu'un traitement antirétroviral précoce ne provoque des effets et interactions médicamenteuses indésirables. « Le préjugé



que les gens ne peuvent pas prendre sept médicaments différents à la fois est fortement ancré », a dit Goldfeld. « Il est donc recommandé d'attendre la fin de la phase intensive du traitement antituberculeux pour commencer les antirétroviraux ».

En outre, les symptômes de la TB empirent parfois lors du passage sous traitement antirétroviral. Pour des motifs que les chercheurs ne comprennent pas totalement, certains individus co-infectés développent un syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire ou SIRI, maladie inflammatoire associée, pense-t-on, à l'augmentation des cellules immunitaires en lutte contre l'infection ou cellules T CD4⁺ dont la production est, par ironie du sort, l'un des bénéfices du traitement antirétroviral. D'après Goldfeld, le SIRI fait son apparition six à huit semaines après le début de la thérapie antirétrovirale.

ÉGALEMENT DANS CE NUMÉRO

NOUVELLES DU MONDE

- ▶ L'économie menace les progrès mondiaux en matière d'immunisation
- ▶ Réunion de l'OMS pour évaluer la stratégie de dépistage et de traitement

QUESTION DE FOND

- ▶ Comprendre la chasse aux corrélats de protection de l'essai RV144

Toujours selon ses dires, l'essai CAMELIA, qui vient de recruter 661 volontaires co-infectés, vise à établir si le traitement antirétroviral précoce augmente la survie des individus co-infectés à l'immunité dégradée malgré la prise en charge clinique initiale peut-être plus complexe des problèmes comme le SIRI. Dans cet essai, certains volontaires co-infectés commencent leur traitement antirétroviral deux semaines après le traitement antituberculeux, tandis que d'autres retardent la prise d'antirétroviraux jusqu'à deux mois après le début du traitement antituberculeux. Les résultats de l'essai, destiné à évaluer le taux de survie des volontaires un an après le début du traitement antituberculeux, seront connus au second semestre 2010.

Certains volontaires recrutés pour CAMELIA participent aussi à un autre essai dénommé CAPRI-T et conçu pour évaluer si certaines caractéristiques des cellules T CD4⁺ sont à l'origine du SIRI. Les investigateurs analysent les échantillons sanguins des participants à différents moments après le com-

mencement du traitement antituberculeux et lors du déclenchement du SIRI s'il fait son apparition. Les résultats de cet essai sont également attendus en 2010.

Alan Sher, chef de laboratoire des maladies parasitaires auprès de l'US National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID), a présenté les données d'une étude sur les souris qui suggèrent que le SIRI dépend moins du nombre de cellules T CD4⁺ que de leur action.

Sher a tout d'abord contaminé des souris immunodéficientes avec *Mycobacterium avium* qui engendre une infection semblable à la TB chez les animaux. Lorsqu'elles ont reçu des cellules T CD4⁺ d'une souris normale pour simuler la restauration des cellules T CD4⁺ qui résulte d'une multithérapie antirétrovirale, les souris ont manifesté un syndrome rapide comme le SIRI et sont mortes. Pourtant, les cellules T injectées ne se sont pas plus développées chez les souris infectées que chez les souris saines. Au contraire, elles ont produit des molécules susceptibles de mener au recrutement d'autres types de globules blancs dans les tissus, notamment dans les poumons où ils peuvent causer des dommages. De l'avis de Sher, intervenir dans ce processus serait sans doute un moyen possible de prévenir le SIRI chez l'homme.

Éclairage sur la transmission du VIH

La conférence a aussi été émaillée de présentations qui traitaient du VIH et de la TB séparément et quelques-unes consacrées à la transmission du VIH. On a beaucoup appris ces dernières années sur la transmission du VIH. On a notamment obtenu des informations sur les virus spécifiques qui sont transmis d'un porteur du VIH à une personne saine. Par exemple, les chercheurs ont découvert que 80 % des infections à VIH par voie hétérosexuelle étaient dues à une seule variante du virus transmis (voir VAX, avril 2009, *Question de fond* « Comprendre le virus transmis »). Cela est vrai même si le partenaire déjà contaminé est porteur de plusieurs variantes du VIH. Ce constat a conduit les chercheurs à conclure qu'il y avait une sorte d'embouteillage dans la transmission du VIH qui limitait énormément le nombre de virus capables d'instaurer l'infection. Cependant, l'étendue de ce goulet d'étranglement dépend de la voie de transmission du VIH. Les chercheurs ont observé que chez les hommes qui ont des rapports sexuels avec d'autres hommes et chez les usagers de drogues injectables, plusieurs variantes du VIH sont souvent transmises et instaurent une nouvelle infection.

Selon George Shaw, professeur de médecine et de microbiologie à l'Université d'Alabama et

l'un des précurseurs de la recherche sur les premiers événements de la transmission du VIH, les récentes études sur les usagers de drogues injectables montrent qu'au moins 17 virus différents semblent responsables de la contamination. « Il y en a tellement qu'on ne peut pas les dénombrer précisément », a-t-il expliqué. Cela suggère que certaines voies de transmission sont peut-être beaucoup plus difficiles à protéger que d'autres.

Prophylaxie préexposition à l'aide d'anticorps

L'administration d'une thérapie antirétrovirale aux personnes séronégatives au VIH avant l'exposition au virus, méthode appelée prophylaxie préexposition, est une stratégie de prévention du VIH très controversée (voir VAX, novembre 2008, *En savoir plus* « Prophylaxie préexposition »). David Ho, professeur de l'Université Rockefeller et directeur du Centre de recherche sur le SIDA Aaron Diamond, élabore une nouvelle stratégie de prophylaxie préexposition qui consiste à administrer un anticorps plutôt que des antirétroviraux. L'anticorps dénommé Ibalizumab se lie à une molécule de surface des cellules T CD4⁺ que le VIH utilise pour les pénétrer. En se liant à cette molécule, l'anticorps empêche le VIH d'infecter les cellules T CD4⁺, cibles principales du VIH.

Ibalizumab est actuellement testé dans des essais cliniques de phase IIb comme traitement contre le VIH, mais Ho considère que l'anticorps doit également être testé chez des personnes séronégatives pour voir s'il a une quelconque utilité en matière de prévention du VIH. D'après lui, cette stratégie de prévention exigerait des prises de médicaments moins fréquentes que le traitement antirétroviral et elle serait aussi moins susceptible de provoquer des effets indésirables.

Toutefois, l'administration d'Ibalizumab n'est pas nécessairement dépourvue de risques. La préoccupation suscitée par les anticorps qui se lient à la surface des cellules T CD4⁺, c'est qu'ils pourraient inhiber le fonctionnement normal de ces indispensables cellules immunitaires. Néanmoins, selon Ho, l'Ibalizumab n'interfère pas, semble-t-il, avec la fonction immunitaire normale.

Ho teste actuellement l'Ibalizumab sur des primates non-humains pour voir s'il est capable de prévenir l'infection à VIH et projette de lancer une étude de phase I sur des volontaires en bonne santé. Il prévoit aussi d'améliorer l'anticorps de façon à ce qu'il ne faille l'administrer qu'à plusieurs mois d'intervalle. ■

Regina McEnergay a contribué à cet article.

vax

RÉDACTEUR-EN-CHEF

Kristen Jill Kresge

RÉDACTEUR SCIENTIFIQUE EN CHEF

Dr Andreas von Bubnoff

RÉDACTEUR SCIENTIFIQUE

Regina McEnergay

DIRECTEUR DE PRODUCTION

Nicole Sender

ABONNEMENT GRATUIT :

Pour vous abonner GRATUITEMENT à VAX par e-mail, pour modifier les coordonnées de votre abonnement ou recevoir plusieurs exemplaires imprimés de VAX afin de le distribuer et/ou l'utiliser dans vos programmes, rendez-vous sur le site www.iavireport.org et cliquez sur le lien d'abonnement (Subscribe).

VAX est un bulletin mensuel de IAVI Report, publication sur la recherche du vaccin contre le VIH de l'Initiative Internationale pour un vaccin contre le SIDA (IAVI). Actuellement disponible en anglais, français, espagnol et portugais, il peut être téléchargé sous forme de fichier PDF ou reçu par e-mail.

IAVI est une organisation mondiale à but non lucratif dont l'objet est d'accélérer la recherche d'un vaccin destiné à prévenir l'infection à VIH et le SIDA. Fondée en 1996 et présente dans 24 pays, IAVI et son réseau de partenaires cherchent et développent des vaccins-candidats. IAVI milite aussi pour que ce vaccin devienne une priorité mondiale et oeuvre pour qu'il soit accessible à l'avenir à tous ceux qui en ont besoin. Pour en savoir plus, rendez-vous sur le site www.iavi.org.

Ce bulletin est imprimé à l'aide d'encre à base de soja sur du papier porteur du label certifié FSC. Copyright 2009.



L'économie menace les progrès mondiaux en matière d'immunisation

LA TROISIÈME ÉDITION DE *Vaccins et vaccinations: la situation dans le monde* a apporté quelques bonnes nouvelles sur les actions en faveur de l'immunisation des enfants contre les maladies évitables par un vaccin et du développement de nouveaux vaccins, mais aussi quelques terribles mises en garde sur la façon dont la récession économique mondiale pourrait entraver les progrès des programmes de vaccination.

Le rapport publié en octobre par la Banque mondiale, l'OMS et le Fonds des Nations Unies pour l'enfance (UNICEF) fait remarquer que 106 millions d'enfants reçoivent à présent les trois doses de vaccin DCT (diphtérie, coqueluche, tétanos) avant leur premier anniversaire, soit une hausse de 74 % de la couverture depuis 2000. Malgré ce progrès, 24 millions d'enfants par an ne reçoivent pas encore une seule dose de DCT.

« Ce rapport est vraiment un appel à l'action destiné à tous. Nous devons y rester fidèles », a dit Graeme Wheeler, directeur des opérations de la Banque mondiale, lors de la publication du rapport de 21 octobre à Washington, DC. D'après Wheeler, il fau-

drait environ un milliard de dollars par an pour administrer les vaccins existants et nouveaux à tous les enfants des 72 pays les plus pauvres du monde. La récession économique mondiale fait craindre que l'Objectif du millénaire pour le développement de l'ONU, qui est de diminuer de 66 % entre 1990 et 2015 la mortalité des enfants âgés de moins de cinq ans, ne soit pas atteint si les pays sont obligés de réduire leurs campagnes de vaccination.

Selon le rapport, il faudra aussi investir en permanence pour accélérer le développement des vaccins contre la tuberculose, le SIDA et le paludisme qui sont responsables de plus de quatre millions de morts par an, principalement dans les pays en développement. Il y a actuellement 80 vaccins-candidats à des stades avancés des essais cliniques et 40 d'entre eux ciblent des maladies pour lesquelles il n'existe pas encore de vaccin. Parmi eux, le vaccin-candidat contre le paludisme RTS,S/AS01 développé par les laboratoires GlaxoSmithKline et en cours d'essai de phase III en Afrique est cité comme un vaccin à fort impact et le plus avancé dans les essais cliniques.

Réunion de l'OMS pour évaluer la stratégie de dépistage et traitement

PRESQUE UN AN APRÈS la publication par cinq chercheurs de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) d'un article dans *The Lancet* sur les résultats d'un modèle mathématique qui prédisait que l'association d'un dépistage annuel et du traitement antirétroviral immédiat serait susceptible de mettre fin à l'épidémie de VIH en 50 ans, les chercheurs, responsables de la santé publique et militants de la lutte contre le sida se sont réunis du 2 au 4 novembre pour débattre exclusivement de la double stratégie de dépistage et de traitement (voir VAX, juillet 2009, *En savoir plus* « Dépistage et traitement à l'essai »).

L'OMS a organisé cette réunion à Genève en Suisse pour stimuler le débat sur les implications éthiques, l'acceptabilité et la faisabilité de la mise en œuvre du dépistage et du traitement dans différentes populations. Bien que la stratégie semble prometteuse d'après les modèles mathématiques, elle n'a pas été soumise à la rigueur d'un essai clinique randomisé et contrôlé.

Parmi les experts rassemblés à Genève figurait Julio Montaner, président de l'International AIDS Society qui milite pour l'administration précoce d'un traitement antirétroviral et a étudié l'impact de l'extension des antirétroviraux sur la baisse de la charge virale de la communauté et sur l'incidence du VIH à Vancouver en Colombie-Britannique. La charge virale de la communauté reflète la charge virale moyenne d'un groupe d'individus séropositifs au VIH. Selon Montaner, une étude sur l'effet de l'extension du traitement antirétroviral de 3 500 à 5 000 séropositifs d'une communauté de Vancouver montre qu'elle a eu un impact sur la transmission du virus. « Tout ce que je peux dire maintenant, c'est que le taux d'incidence du VIH baisse », a-t-il conclu.

Les chercheurs américains espèrent lancer une étude-pilote au printemps prochain pour évaluer la faisabilité de la mise en œuvre du dépistage et du traitement à Washington, DC qui a le plus fort taux de prévalence VIH du pays et dans le Bronx à New York qui a le taux de mortalité due au SIDA le plus élevé des cinq quartiers de la ville en raison du diagnostic tardif de nombreux individus séropositifs. L'étude triennale sera effectuée dans les communautés à haut risque où la pauvreté, la discrimination raciale, la stigmatisation du SIDA, la méfiance à l'égard des médecins et d'autres facteurs constituent des obstacles pour accéder aux soins médicaux. Wafaa El-Sadr, directeur du Centre de recherche épidémiologique sur les maladies infectieuses auprès de l'École de santé publique Mailman de l'Université Columbia, conduira l'étude-pilote financée par NIAID qui témoigne de la collaboration entre NIAID, les Centres épidémiologiques américains et le département de santé local des deux villes.

Aux dires d'El-Sadr, l'objectif de l'étude consiste à déterminer la meilleure manière de lier le dépistage du VIH et les programmes de traitement pour y fidéliser les individus séropositifs et s'assurer de leur observance quotidienne du traitement antirétroviral.

« Ce que j'ai obtenu de la réunion de l'OMS, c'est un engagement collectif important à poursuivre l'extension de l'accès au traitement », dit El-Sadr. « 40 % seulement des personnes qui nécessitent un traitement en obtiennent un aujourd'hui. Il y a donc du chemin à faire ».

Selon Mark Harrington, militant du groupe Action traitement de New York, le dépistage et le traitement permettent au moins de mieux articuler la prévention et le traitement. « Les soins, le traitement et la prévention doivent être menés conjointement ».

Comprendre la chasse aux corrélats de protection de l'essai RV144

Comment l'essai de vaccin contre le SIDA récemment mené en Thaïlande contribue-t-il à informer les chercheurs sur les types de réponses immunitaires en mesure d'apporter une protection contre le VIH ? *Regina McEnerly*

UN ESSAI D'EFFICACITÉ récemment achevé en Thaïlande et intitulé RV144 a montré que deux vaccins-candidats administrés successivement par une primo-immunisation avec rappel hétérologue pouvaient réduire le risque d'infection à VIH de 31,2 % (voir VAX, octobre 2009, *En savoir plus* « Nouvel élan de la recherche vaccinale »). Cet essai a fourni la première preuve d'efficacité d'un vaccin-candidat contre le SIDA.

Les vaccins fonctionnent car ils entraînent le système immunitaire à produire différents types de cellules immunitaires et protéines appelées réponses immunitaires contre un virus ou une bactérie spécifique. Un vaccin peut induire divers types de réponses immunitaires, notamment des anticorps (protéines gamma qui se lient aux virus et les empêchent d'infecter les cellules), des réponses immunitaires cellulaires (cellules T CD4⁺ et T CD8⁺ qui tuent les cellules infectées par les virus) et des réponses immunitaires naturelles ou innées. Les chercheurs ne savent pas encore quels types de réponses immunitaires sont nécessaires à la protection contre le VIH. Si les vaccins-candidats testés dans l'essai RV144 n'ont eu qu'une modeste efficacité, cet essai donne aux chercheurs la première occasion d'essayer de découvrir chez l'homme quelles réponses immunitaires induites par ces préparations vaccinales ont réellement protégé certains volontaires du VIH. Les réponses immunitaires responsables de la protection sont appelées corrélats immunitaires de protection (voir VAX, novembre et décembre 2006, *Question de fond* « Comprendre les corrélats immunitaires de protection », parties 1 et 2).

S'il était possible d'identifier les corrélats immunitaires de protection à partir de l'essai RV144, cette découverte stimulerait énormément la recherche du vaccin contre le SIDA.

Les chercheurs pourraient ensuite élaborer un vaccin-candidat contre le SIDA qui induirait ces réponses spécifiques avec une plus forte intensité et améliorerait ainsi la modeste efficacité consta-

tée dans l'essai RV144. Cependant, identifier les corrélats de protection dans cet essai ne sera pas une tâche aisée. Au total, relativement peu de volontaires ont contracté le VIH au cours de l'essai RV144 si bien que les chercheurs ne disposent que d'une cohorte restreinte au sein de laquelle chercher les corrélats immunitaires.

La chasse

Les chercheurs commenceront la chasse aux corrélats immunitaires de protection en analysant des milliers d'échantillons cellulaires et sanguins prélevés sur les volontaires au cours de l'essai RV144 pour trouver les différents types de réponses immunitaires. En particulier, les chercheurs examineront de près les échantillons des 51 participants qui ont reçu les vaccins-candidats et sont malgré tout devenus séropositifs au VIH par exposition naturelle au virus. Les échantillons de ces volontaires seront comparés à ceux des 8 146 participants qui ont reçu les vaccins-candidats mais n'ont pas contracté le VIH.

En raison de la prédominance des séronégatifs sur les séropositifs parmi les volontaires vaccinés, les chercheurs essaieront de mettre en parallèle chaque vacciné séropositif avec quatre ou cinq vaccinés séronégatifs qui ont le même profil démographique et génétique. La confrontation du sexe, de la race, de l'âge, du niveau de risque VIH et du bagage génétique qui caractérisent les échantillons permettra aux chercheurs de se prononcer sur le rôle que ces autres facteurs ont éventuellement joué dans les réponses immunitaires aux vaccins-candidats.

Les chercheurs utiliseront de multiples tests ou analyses de laboratoire pour tenter de démêler si une réponse immunitaire spécifique, réponses cellulaires immunitaires et anticorps compris, est intervenue plus fréquemment ou avec une intensité supérieure chez les volontaires vaccinés indemnes que chez ceux qui ont contracté le VIH. Bien que l'essai RV144 ait montré une certaine efficacité dans la prévention de la contamination par le VIH, la primo-immunisation avec rappel hétérologue ne semble avoir aucun impact sur la charge virale ou nombre de virus circulant dans le sang des volontaires devenus séropositifs malgré la vaccination.

Ce résultat a conduit de nombreux chercheurs à supposer que le modeste degré de protection était plus probablement dû aux anticorps qu'aux réponses immunitaires cellulaires. Les anticorps sont la clé de la protection pour la plupart des vaccins existants sinon tous. Les chercheurs analyseront donc précisément toutes les catégories de réponses immunitaires dans leur chasse aux corrélats de protection de l'essai RV144.

Un nombre restreint d'échantillons

Les chercheurs devront choisir soigneusement les analyses à mener en raison du nombre restreint de prélèvements effectués au cours de l'essai RV144. Cet essai n'a pas été conçu pour déterminer les corrélats de protection. Aucun prélèvement n'a été fait pendant la période de six mois où a eu lieu la vaccination et les chercheurs n'ont pas collecté d'échantillons de tissus ou de cellules des muqueuses qui sont le siège de la transmission sexuelle du VIH.

La recherche des corrélats est aussi entravée par le fait que les chercheurs ne savent pas exactement quand les volontaires ont été exposés au VIH et même si les vaccinés séronégatifs ont été exposés au virus.

Études supplémentaires

Des études supplémentaires peuvent aider à identifier les corrélats de protection. L'une d'elles, appelée RV152, est déjà en cours. Elle mobilise 51 personnes qui ont contracté le VIH lors de l'essai RV144 malgré la vaccination. Les informations collectées auprès de ces participants feront peut-être la lumière sur les caractéristiques du virus qui les a contaminés. Les investigateurs envisagent également d'effectuer un essai de moindre envergure avec la même primo-immunisation avec rappel hétérologue qui serait spécialement conçue pour découvrir les corrélats immunitaires.

Les chercheurs pourront peut-être recueillir des indications valables grâce aux études sur les primates non-humains. S'ils sont capables de reproduire la protection observée dans l'essai RV144 sur les singes, il leur sera alors possible d'utiliser ce modèle pour essayer d'identifier les réponses immunitaires responsables de la protection. ■

