



Pourquoi, 40 ans après, n'y a-t-il toujours pas de vaccins sida?

par [Fabrice Delaye](#)



L'essai du vaccin RV144 contre le HIV mené en Thaïlande de 2003 à 2009 est le seul à avoir montré une quelconque efficacité mais faible et pas durable. | AP

Le 5 juin 1981, le CDC, l'organisme de santé publique des Etats-Unis, décrit dans sa revue *Morbidity and Mortality Weekly Report* une recrudescence de cas d'une forme de pneumonie dans une communauté d'homosexuels à Los Angeles. Les origines de la maladie sont plus anciennes et discutées. Mais c'est à ce moment-là que démarre officiellement la pandémie de sida. Elle dure depuis 40 ans et a fait environ 40 millions de morts.

Le virus VIH à l'origine de cette maladie a, jusqu'à présent, déjoué toutes les tentatives de vaccin, même si la maladie peut être mieux gérée aujourd'hui avec des antirétroviraux. Les nouvelles approches développées contre le coronavirus, comme les vaccins à ARN, seront-ils de nature à permettre enfin un vaccin contre le VIH?

Pourquoi ce n'est pas gagné. Contrairement à la rougeole ou à la varicelle, personne ne guérit naturellement du sida. Le virus VIH reste présent dans l'organisme de manière latente. Qui plus est, il s'attaque au principal mécanisme de défense de l'organisme, celui-là même que stimulent les vaccins: le système immunitaire. Il mute aussi énormément, si bien que le nombre de souches est incroyablement élevé et même individualisé chez les patients. Enfin, les protéines de l'enveloppe du VIH que pourraient reconnaître des anticorps sont très difficiles à

atteindre. Des approches avec des anticorps ciblant plusieurs régions du virus à la fois sont cependant en développement. Et ces anticorps à large spectre pourraient être induits par des ARN messager.

A lire aussi: Si on avait mis autant d'énergie pour le sida qu'on en met pour Covid-19, aurait-on trouvé un vaccin?

La biologie. Les caractéristiques du VIH en font la cible vaccinale probablement la plus difficile à atteindre pour plusieurs raisons:

Une maladie chronique. Lors de la première infection, le VIH ne déclenche pas une crise suffisamment aiguë et susceptible d'entraîner une forte réponse immunitaire. Il reste ensuite à l'état latent et détruit lentement le système immunitaire, si bien que celui-ci finit par ne plus pouvoir combattre des infections qu'il pourrait normalement contrôler, comme différents types de pneumonies, de tuberculoses et de zozas ainsi que certains cancers. Comme l'explique le virologue et professeur à l'EPFL Didier Trono :

«On ne meurt pas directement du sida mais le ver est dans la pomme. Comme c'est une maladie chronique qui s'intègre aux génomes des cellules infectées, elle a plus d'opportunités de muter afin d'échapper à une réponse immunitaire.»

L'accumulation des mutations. Le VIH est un rétrovirus à double ARN. Pour se reproduire, une enzyme (la transcriptase inverse qu'on ne trouve que chez les rétrovirus) lui permet de transformer ses séquences d'ARN en une séquence d'ADN qui s'intègre dans le génome de l'hôte pour, à partir de là, se reproduire. Au cours de ces phénomènes, les erreurs se multiplient, qui conduisent à des mutations: entre une et dix par génome infecté et par cycle de reproductions. Etant donné qu'un seul virus produit entre 1 et 10 milliards de virus chaque jour, les possibilités de mutations sont quasi infinies. Selon le professeur d'immunologie du CHUV Giuseppe Pantaleo:

«La capacité de mutation du VIH est entre 100 et 1000 fois plus importantes que celle du coronavirus.»

Une maladie du système immunitaire. Le VIH infecte un type de cellule très particulière et essentielle dans la construction de la réponse immunitaire: les cellules T auxiliaires du système immunitaire, appelées cellules CD4+. D'où le nom de sida (syndrome d'immunodéficience acquise) de la maladie. Lorsque le VIH tue suffisamment de

cellules CD4+, le système immunitaire de la personne infectée est incapable de combattre les infections.

Une cible évasive. Les anticorps induits par des vaccins reconnaissent et ciblent des protéines se trouvant sur l'enveloppe des virus et qui leur servent à faire pénétrer leur ARN ou ADN dans la cellule pour se reproduire. C'est ce que font les anticorps qui se collent aux protéines Spike des coronavirus l'empêchant ainsi de se multiplier avant de mourir.

Dans le cas du VIH ces protéines d'enveloppe sont principalement gp 120 et gp 41. La première se lie aux récepteurs CD4+ que l'on trouve sur les cellules présentatrices d'antigènes, autrement dit les cellules qui apprennent au système immunitaire à reconnaître le virus. La seconde fusionne avec la membrane des cellules au point de se confondre avec elle. Cela en fait une cible très difficile à atteindre puisque l'on risque de détruire la membrane. Giuseppe Pantaleo précise:

«La configuration même de ces protéines sur l'enveloppe du virus les rend très difficiles à déstabiliser. De plus, la protéine gp120 est recouverte de sucres qui masquent les régions sensibles que pourraient reconnaître des anticorps.»

Les essais cliniques. Ces caractéristiques biologiques du VIH sont les principales responsables de l'échec des innombrables tentatives de développement clinique de vaccins contre le sida.

En avril 1984, la secrétaire d'Etat américaine à la Santé, Margaret Heckler, déclarait lors d'une conférence de presse: «Nous espérons avoir un vaccin prêt à être testé dans environ deux ans.» On y est toujours pas.

Dès le départ, la voie des vaccins classiques est abandonnée. Giuseppe Pantaleo:

«Dans le cas du sida, il n'est pas possible d'utiliser l'approche classique des vaccins à virus atténués. Il y a toujours un risque de sécurité avec quelques virus pas suffisamment atténués qui échappent aux contrôles. Un risque qui n'est pas envisageable avec un virus aussi dangereux que le VIH.»

Du coup, d'autres approches ont été tentées:

Les protéines recombinantes. Le premier essai clinique du vaccin contre le VIH démarre en 1987 au centre clinique des National Institutes of Health (NIH) à Bethesda, dans le Maryland. Il vise la protéine gp160 (qui sert de précurseur à

celle de fusion avec la membrane gp41). Cette approche va cependant se révéler inefficace, comme toutes celles (près d'une quinzaine d'essais à cette époque) consistant à synthétiser des protéines gp120 et gp 160/41 puis à les injecter. Certes, ces vaccins aboutissaient à la production d'anticorps et plus rarement à celles de globules blancs (lymphocytes T), mais généralement pas à des niveaux et surtout sur des durées suffisantes. Selon Guiseppe Pantaleo:

«La plus grande difficulté était de configurer des protéines capables d'avoir et de maintenir la forme complexe de celle du virus naturel et cette approche a été abandonnée.»

Les vecteurs viraux. A la fin des années 1990, les chercheurs constatent que, chez les singes, la charge virale et la vitesse d'évolution de la maladie sont diminuées par la réponse des lymphocytes T. Cela conduit à tenter de nouvelles approches en utilisant des vecteurs viraux. En particulier des adénovirus, par exemple de rhume, rendus incapables de se reproduire mais à même de déclencher la réponse des lymphocytes T. Il ne s'agissait cependant pas de vaccins capables de prévenir l'infection mais d'atténuer les conséquences cliniques.

L'exemple le plus notable de cette approche est l'essai RV144. Mené en Thaïlande de 2003 à 2009, cet essai a utilisé un vecteur recombinant de la variole du canari et deux injections de rappel d'une combinaison de protéines gp120. C'est le premier et le seul essai de vaccin contre le VIH à avoir montré une quelconque efficacité dans la prévention de l'acquisition du virus, mais avec une efficacité modeste (31,2 %).

Il a ensuite été poursuivi avec l'essai HVTN-702, également appelé Uhambo, en Afrique du Sud, dans les années 2010. Contrairement aux espoirs, ce dernier s'est avéré moins efficace (28%) que le vaccin RV144 et a été abandonné en février 2020.

Vaccins à ARN? Depuis plusieurs années, les chercheurs tentent aussi de stimuler le système immunitaire via un sous-type de cellules (un type de lymphocytes B) capables de générer des anticorps rares (ils n'apparaissent naturellement que chez moins de 1% des personnes infectées) qui neutralisent diverses souches du VIH. Connues sous le nom d'«anticorps neutralisants à large spectre», ces protéines sanguines spécialisées se fixent sur les protéines d'enveloppe du virus pour les neutraliser via diverses régions difficiles d'accès, mais qui ne varient pas beaucoup d'une souche mutée à l'autre.

Depuis 2017, cette voie est suivie par les équipes de la faculté de médecine d'Harvard sous la direction du professeur Dan Barouch, en collaboration avec le laboratoire Janssen. Ils développent un vaccin dit

«mosaïque», composé de divers ARN codant diverses protéines de l'enveloppe du virus. Encapsulés dans des vecteurs viraux, qui stimulent la réponse immunitaire, ce vaccin contient les séquences de différents variants viraux avec l'espoir de couvrir un large éventail de souche. Un essai mené en Afrique du Sud a débuté fin 2017 et ses résultats sont attendus pour 2021.

En Janvier 2021, l'Initiative internationale pour un vaccin contre le sida (IAVI), Moderna et l'institut Scripps ont dévoilé les résultats d'un essai clinique de phase I avec des ARN messenger capables d'induire la production de ces rares anticorps à large spectre. Ils ont été détectés chez 97% des 48 participants qui ont reçu ce vaccin et la recherche clinique se poursuit.

Selon Giuseppe Pantaleo:

«La possibilité de produire ces anticorps à large spectre avec des vaccins à ARN messenger va nous aider, mais il faut encore rester prudent. Ces anticorps ont une structure inhabituelle et complexe et beaucoup sont polyréactifs, autrement dit ils neutralisent le VIH mais ils réagissent aussi avec d'autres cellules avec un risque d'effets secondaires indésirables.»

A l'Université de Pennsylvanie, Drew Weissman, qui prépare le démarrage de deux essais cliniques avec des vaccins à ARN contre le VIH pour cette année, abonde :

«Ce devrait être des briques vers le vaccin mais pas encore le vaccin définitif.»

L'effet boule de neige. Si elles n'ont pas abouti à un vaccin contre le sida, les innombrables recherches menées sur le virus VIH ont considérablement fait progresser la recherche en biologie moléculaire et en immunologie. Ce n'est pas étranger à la rapidité de développement des vaccins Covid-19.

Selon Giuseppe Pantaleo:

«Il est faux de donner une image d'échec complet. Depuis 40 ans, la recherche sur le sida a attiré les meilleurs cerveaux. Elle a permis des progrès exceptionnels dans le cas des thérapies avec beaucoup d'antiviraux disponibles. Elle a aussi apporté une contribution majeure au développement des anticorps monoclonaux qui sont devenus une voie thérapeutique très importante contre les cancers. Et elle a alimenté des progrès en immunologie qui sont à la source du développement des vaccins Covid.»

C'est aussi vrai du point de vue clinique. L'infrastructure mise en place dans le domaine des essais clinique des vaccins contre le sida a en effet servi de base à celles des vaccins Covid.

Sida Vaccins VIH Anticorps
