

Vaccin contre le sida: la piste lausannoise

PROPOS RECUEILLIS PAR DANIEL SARAGA

PHOTOS THIERRY PAREL

L'équipe du spécialiste mondial du sida Giuseppe Pantaleo a été financée par la Fondation Gates. Elle mène à Lausanne une ambitieuse étude clinique avec des dizaines de volontaires. Visite.

Fin 2007, une douche froide s'abat sur la communauté scientifique: STEP, l'étude clinique d'un vaccin contre le sida la plus prometteuse à ce jour, est abandonnée. Produit par Merck, le vaccin V520 s'avère inefficace. Pire encore, il aurait augmenté chez les personnes vaccinées le risque d'infection ainsi que la charge virale. Après plus de vingt-cinq ans de recherches infructueuses, de nombreux scientifiques sont devenus pessimistes.

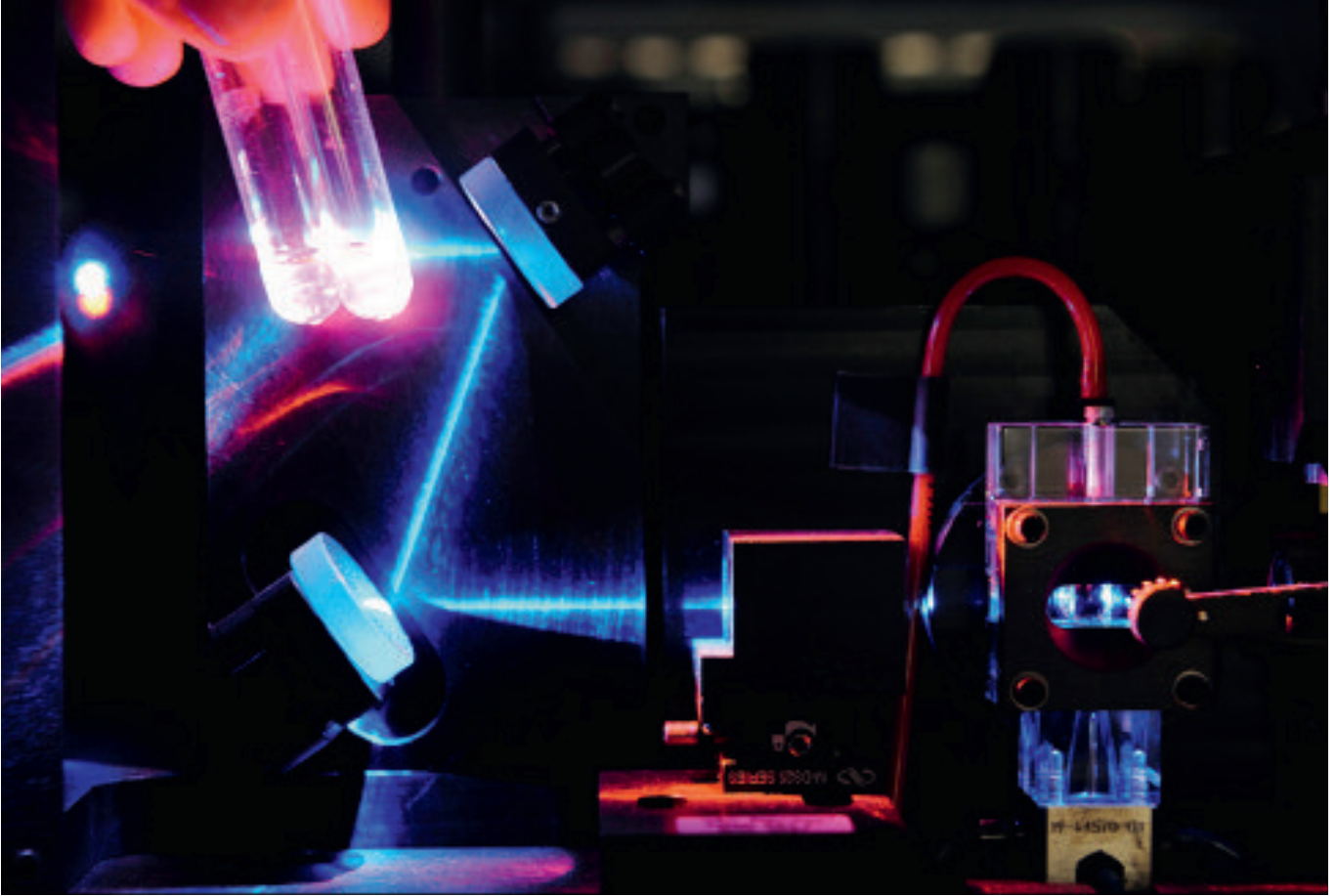
D'autres continuent le combat. Dirigée par le professeur Giuseppe Pantaleo, une équipe lausannoise se trouve au cœur d'EuroVacc, le plus important réseau européen de recherche d'un vaccin préventif contre le sida. Le Service d'immunologie et d'allergie (IAL) du CHUV s'est profilé comme un centre d'expertise de renommée internationale.

En juillet 2007, le vaccin européen est passé en phase II. «Nous avons déjà démontré la sécurité du vaccin ainsi que son immunogénicité, c'est-à-dire sa capacité à générer une réponse immunitaire, explique Giuseppe Pantaleo. Avec la nouvelle étude EuroVacc 3, nous voulons consolider ces résultats avec un plus grand nombre de volon-

taires.» L'étude testera de plus une nouvelle stratégie de vaccination en changeant le nombre d'injections. «L'optimisation du régime vaccinal est très importante pour le succès d'un vaccin, souligne le chercheur. Surtout dans les pays en voie de développement, où il est difficile de procéder à des injections régulières. Idéalement, le vaccin devrait être efficace en une seule dose.»

Giuseppe Pantaleo a reçu en 2006 plus de 15 millions de dollars de la Fondation Bill & Melinda Gates pour poursuivre ses recherches sur un vaccin. Cette donation a permis la création du Swiss Vaccine Research Institute à Lausanne, qui regroupe les compétences suisses dans le domaine des maladies infectieuses (voir encadré). L'IAL est également devenu le premier site européen du principal réseau de développement d'un vaccin contre le sida, le HVTN (HIV Vaccine Trials Network), basé aux Etats-Unis.

Depuis 2005, les scientifiques lausannois développent une nouvelle forme du vaccin. «Nous voulons d'abord créer une réponse ciblée contre d'autres parties du génome du VIH, explique Giuseppe Pantaleo. Ensuite, nous voulons permettre au vecteur du vaccin de se reproduire. Cela devrait augmenter la réaction immunitaire.»



Les chercheurs déterminent l'efficacité des vaccins à l'aide d'un cytomètre en flux. En excitant des molécules fluorescentes avec des rayons laser, ce bijou technologique peut analyser automatiquement des millions de globules blancs.

Car pour l'instant, la reproduction du vaccin est coupée – sécurité oblige.

Les chercheurs travaillent également dans le domaine du traitement avec un programme qui étudie l'utilisation thérapeutique du vaccin. Chez des personnes déjà séropositives, le vaccin pourrait stimuler la réponse immunitaire et permettre une pause dans la poursuite de la trithérapie, un traitement qui reste très lourd.

CHOISIR SON CHEVAL DE TROIE

Le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) à l'origine du sida fait partie des pathogènes les plus mutants au monde; le virus peut même évoluer au sein d'une seule personne. Par précaution, la communauté scientifique s'interdit d'utiliser le virus du sida dans un vaccin – même mort ou amputé de quelques parties. «Ce serait beaucoup trop dangereux, souligne Giuseppe Pantaleo, on prendrait le risque d'infecter la planète entière! Car même si on enlève des bouts d'ADN vitaux, il y a un risque de recombinaison: l'ADN incomplet pourrait retrouver les morceaux qui lui manquent.» Sans parler des risques de créer un mutant encore plus virulent que le virus d'origine...

Les chercheurs doivent donc se contenter d'un vaccin

«synthétique» et insérer quelques petits bouts du génome du VIH dans un autre virus, un vecteur qui joue le rôle de cheval de Troie. Ces morceaux d'ADN doivent être si possible communs à toutes les souches. «Cette approche est difficile. Les vaccins les plus efficaces sont ceux qui sont le plus proches du pathogène. Sur les 30 vaccins qui existent au monde, seuls deux sont synthétiques, contre l'hépatite B et le papillomavirus. Tous les autres sont dérivés du virus visé.»

«Nous avons récemment publié une hypothèse pour expliquer ce qui s'est passé avec l'étude STEP. Le vaccin V520 utilise comme vecteur l'adénovirus, un virus commun qui transmet les refroidissements et les rhumes. Les personnes qui étaient déjà immunisées contre lui ont mal réagi au vaccin. Une fois injecté, ce dernier aurait formé un complexe avec les anticorps correspondant à l'adénovirus et aurait ainsi stimulé la production de globules blancs, les lymphocytes T CD4. Malheureusement, ce sont les cibles favorites du virus du sida, qui aurait ainsi été aidé dans sa multiplication...»

Contrairement au vaccin de Merck, l'approche européenne utilise comme vecteur une forme atténuée du

L'EPFL s'engage dans le Swiss Vaccine Research Institute

Lancé en décembre 2007, le Swiss Vaccine Research Institute s'attaque à trois maladies infectieuses qui font des ravages dans les pays en voie de développement: le sida, la tuberculose et la malaria. Il regroupe le CHUV, l'Université de Lausanne (Unil), l'EPFL, l'Institut Ludwig de recherche sur le cancer à Epalinges et l'Institut de recherche biomédicale à Bellinzona. «Nous pouvons combattre ces différentes maladies en poursuivant la même stratégie, explique son directeur, Giuseppe Pantaleo. Nous n'utilisons pas directement l'agent pathogène mais un autre virus comme vecteur.»

A l'EPFL, le Global Health Institute et l'Institute of Bioengineering se pencheront sur les processus moléculaires participant au déclenchement des maladies. «Nous développons également des approches novatrices, comme l'utilisation de nanoparticules dans des vaccins», indique Didier Trono, doyen de la Faculté des sciences de la vie. L'EPFL possède l'un des plus grands laboratoires de haute sécurité (niveau P3) de Suisse, qui permet d'étudier des pathogènes très virulents. Une quinzaine de chercheurs seront engagés pour former trois groupes de recherche supplémentaires.

virus de la variole. Un choix judicieux: la variole étant éradiquée depuis plus de trente ans, très peu de gens sexuellement actifs sont immunisés contre cette maladie. La mauvaise surprise de STEP, créée vraisemblablement par une réaction avec des anticorps spécifiques au vecteur, ne devrait donc pas se répéter avec EuroVacc.

AIDER LA RECHERCHE

Au sein de la collaboration européenne, le CHUV joue un rôle clé. C'est ici que les analyses d'immunogénicité sont effectuées, et que le plus grand contingent de

volontaires est trouvé. Pour la nouvelle étude, 38 volontaires sur 140 sont Lausannois. Malgré la crainte que peut soulever le sida, l'équipe de l'IAL n'a aucun problème à remplir ses quotas. «Nous recrutons principalement au CHUV, à l'Université et à l'EPFL, explique Séverine Burnet, coordinatrice des tests cliniques. Nos participants doivent avoir un profil de risque minimal, car pour l'instant, nous n'analysons que la réponse immunitaire chez des volontaires sains.» Il est encore trop tôt pour voir si le vaccin est efficace contre une vraie infection par le sida.

«Ce genre de tests est très réglementé, précise Séverine Burnet, et doit être autorisé par une commission d'éthique qui vérifie de nombreux détails. Par exemple, nous faisons respecter un strict anonymat des volontaires, pour éviter tout risque de discrimination.» Même pour des tests apparemment inoffensifs, le mot sida peut encore faire peur... Des questionnaires remplis par les participants vérifient qu'ils ont assimilé le contenu des feuilles d'information – en particulier, le fait qu'ils ne sont pas protégés par le vaccin.

«J'ai vu l'annonce au vestiaire, raconte Juliette F. (nom d'emprunt), une infirmière du CHUV qui a décidé de participer à l'étude. J'ai d'abord été attirée par la rémunération, environ 2'000 francs pour 13 séances d'une heure. J'apprécie aussi le bilan médical dont je bénéficie pendant toute l'étude. Mais il est très satisfaisant de pouvoir aider la recherche, à mon niveau.» Séparée, Juliette F. en a parlé à son fils et à une amie proche. «Nous avons été très bien informés, d'une manière très transparente. A la base, j'ai confiance. Je suis persuadée que l'étude ne pourrait pas mettre ma santé en danger.» Une formation médicale ou scientifique aide sûrement à comprendre les subtilités d'un vaccin composé de bouts d'ADN insérés dans un autre virus...

Le sida suivi à la trace

Depuis plus de vingt ans, la Cohorte VIH suisse suit plus de la moitié des séropositifs de Suisse. Elle a rassemblé les données statistiques anonymes de plus de 15'000 personnes. Présidée par Patrick Francioli, doyen de la Faculté de biologie et de médecine de l'Université de Lausanne, cette base de données est l'une des plus complètes au monde, et a été utilisée dans plus de 400 publications. Elle a permis d'améliorer la prise en charge des patients en étudiant l'efficacité de différents médicaments ainsi que leurs effets secondaires, et a exploré les possibilités d'adapter les thérapies d'une manière individuelle. L'analyse des aspects génétiques du développement du sida et l'étude de l'émergence de résistances ont également contribué à la recherche fondamentale.

Les échantillons sanguins sont régulièrement prélevés et envoyés au laboratoire. Pour les analyser et observer la réponse immunitaire, les chercheurs profitent d'une machine impressionnante: un cytomètre en flux, un bijou technologique des plus rares. «Mesurer le taux de lymphocytes n'est pas suffisant pour tester un vaccin, explique Alexandre Harari, chef de projet de recherche à l'IAL. Nous devons également déterminer leur profil fonctionnel.» Car certains lymphocytes (un type de globules blancs) mobilisés lors d'une réaction immunitaire sont inutiles face à une infection par le VIH, et de nombreuses réponses sont possibles. Il faut donc identifier les différents lymphocytes et mesurer les cytokines, les substances qu'ils produisent lors de la lutte contre une infection. «Certaines cytokines déclenchent la reconnaissance de l'infection ou activent la prolifération

Transplanter la défense naturelle contre le sida?

Une greffe de moelle osseuse a permis de transférer à une personne séropositive la protection naturelle contre le sida dont bénéficie un «elite controller». En novembre dernier, le docteur Gero Hütter de l'Hôpital Charité à Berlin a annoncé qu'aucune trace de VIH n'a été détectée chez le patient transplanté, plus de vingt-quatre mois après l'opération. Une trentaine d'opérations similaires avaient déjà été effectuées entre 1982 et 1996, mais seulement deux avaient réussi à faire disparaître le VIH. Une transplantation de moelle osseuse s'avère mortelle dans un tiers des cas, et ne peut donc pas être pratiquée chez la majorité des séropositifs. C'est la leucémie dont souffrait aussi le patient de Berlin qui a justifié l'intervention.

des globules blancs, explique le chercheur. D'autres s'attaquent aux cellules déjà infectées ou directement au virus. L'important pour une bonne défense est la polyfonctionnalité: une réponse variée.»

Pour effectuer l'analyse, les chercheurs attachent des molécules fluorescentes à des anticorps. Ceux-ci réagissent avec les cytokines ou avec des marqueurs se trouvant à la surface de différents lymphocytes. Dans la machine, quatre lasers excitent les molécules fluorescentes; elles réémettent ensuite de la lumière que des capteurs mesurent, quantifiant ainsi les taux de cytokines et de globules blancs. Goutte après goutte, des millions de globules blancs sont comptés et analysés. Ces techniques ont fait du laboratoire lausannois un centre d'excellence européen, qui loue ses services à des compagnies biotech pour tester de nouveaux vaccins contre une variété de maladies.

L'ESPOIR DES «ELITE CONTROLLERS»

A ce jour, seules trois études de phase III ont été lancées autour du monde pour tester la capacité d'un vaccin à protéger d'une vraie infection du sida. Ces campagnes doivent impliquer des personnes à risque, comme des prostituées ou des utilisateurs de drogues intraveineuses. Les chercheurs profitent toujours des séances d'information pour faire de la prévention (utilisation de préservatifs, etc.) – même s'ils sont bien obligés de compter sur le fait qu'un certain nombre de participants ne les suivront pas, et qu'ils s'infecteront... «L'échec de STEP rendra plus difficile la réalisation de telles études, indique Séverine Burnet. Certains représentants des communautés homosexuelles aux Etats-Unis se sont montrés très critiques par rapport à des nouveaux projets de tests basés sur la même stratégie que STEP.» En 2004, une étude avait été lancée auprès de 16'000 personnes en Thaïlande, malgré les sérieuses



Expert sur le sida de renommée mondiale, Giuseppe Pantaleo, avec son équipe, développe à Lausanne de nouveaux vaccins contre le VIH, analyse leur efficacité et coordonne la plus grande étude clinique européenne.

réserves exprimées par des chercheurs estimant que les travaux préliminaires n'étaient pas assez encourageants. La suite semble leur donner raison: les premiers résultats indiquent que l'efficacité du vaccin sera, au mieux, modeste. Les conclusions de l'essai, qui aura coûté quelque 100 millions de dollars, seront annoncées cet été.

Même si le sida a tenu en échec les chercheurs depuis vingt-cinq ans, une certaine patience est de mise. Le développement d'un vaccin contre de nombreuses maladies (poliomyélite, fièvre typhoïde, rougeole, ...) aura pris entre quarante et cent ans, et une vingtaine de vaccins ont déjà été développés, sans succès, contre la malaria. L'espoir de vaincre le sida est entretenu par l'existence des «elite controllers», des personnes chez qui la maladie ne progresse pas, même en l'absence de tout traitement. Ce groupe, qui compose à peine 1% de la population séropositive, montre qu'une solution au problème du sida existe. Reste à comprendre comment la reproduire. ■