



Communiqué de Presse

UNE ETUDE FAIT LA LUMIERE SUR LES MECANISMES DE L'AUGMENTATION DU RISQUE D'INFECTION PAR LE VIH LORS DE L'ETUDE STEP D'UN VACCIN CONTRE LE VIH.

- DE NOUVELLES PERSPECTIVES POUR LA RECHERCHE VACCINALE -

Lausanne, Suisse, et Montpellier, France, le 3 novembre 2008 – Une étude publiée en ligne aujourd'hui dans *The Journal of Experimental Medicine* fait la lumière sur les mécanismes potentiellement à l'origine de l'augmentation de la susceptibilité à l'infection par le VIH observée lors de l'essai clinique d'un vaccin contre le VIH (étude STEP) qui a échoué en 2007. Cette étude montre, par le biais d'un modèle expérimental *in vitro*, que les complexes formés par les anticorps et par le vecteur adénoviral (sorte de cheval de Troie utilisé pour délivrer le contenu du vaccin) induisent un signal fort qui active des cellules clés du système immunitaire, les cellules dendritiques. Celles-ci sont responsables du déclenchement de la réponse immunitaire de type cellulaire, et notamment de la mobilisation des cellules T CD4, principales cibles du VIH. Le résultat final de cette activation immunitaire cellulaire est la production d'un large réservoir de cellules T CD4, principales cibles du VIH.

Cette étude est le résultat d'une collaboration entre des scientifiques de l'Institut de Génétique Moléculaire de Montpellier, Université Montpellier I & II, Montpellier, France, du Service d'immunologie et d'allergie, Centre Hospitalier Universitaire Vaudois (CHUV), Université de Lausanne, Lausanne, et de l'Institut Suisse de Recherche sur le Vaccin, Lausanne, Suisse.

L'étude vaccinale STEP, qui consistait à tester un vaccin contre le VIH basé sur un vecteur adénovirus sur 3000 volontaires, séronégatifs pour VIH mais à haut risque de contamination, a été suspendue prématurément l'année dernière. Les principaux objectifs de cette étude consistaient à évaluer les effets du vaccin sur i) la diminution de



la susceptibilité à l'infection par le VIH, et ii) la réduction de la charge virale en cas d'infection. L'étude STEP a été interrompue faute d'efficacité du vaccin et parce que le taux d'infection était 2 fois supérieur parmi les sujets vaccinés préalablement exposés à l'adénovirus au cours d'une infection naturelle et ayant de ce fait un taux élevé d'anticorps contre le vecteur vaccinal.

Plusieurs hypothèses ont été proposées pour tenter d'expliquer l'augmentation de la susceptibilité à l'infection par le VIH et des stratégies mises au point pour s'attaquer à ce problème. La plupart des investigations se sont focalisées sur les mécanismes d'activation des lymphocytes-T CD4, premières cibles du VIH. Ces investigations ne sont pas parvenues à élaborer un modèle clair pour expliquer l'augmentation de la susceptibilité à l'infection par le VIH parmi les sujets vaccinés ayant un taux d'anticorps contre l'adénovirus élevé dans leur sang.

“L'étude vaccinale STEP a clairement mis en évidence un lien entre le taux d'anticorps contre l'adénovirus dans le sang et l'augmentation de la susceptibilité à l'infection par le VIH. Nous avons donc donné la faveur à l'hypothèse selon laquelle les anticorps contre le vecteur étaient directement impliqués dans les mécanismes d'augmentation de la susceptibilité à l'infection par le VIH,” a précisé Matthieu Perreau, le talentueux scientifique qui a développé le modèle expérimental. Le principal problème était de comprendre de quelle façon la réponse humorale contre l'adénovirus engendre une susceptibilité accrue à l'infection par le VIH.

“Nous avons supposé qu'il était possible - étant donné que les anticorps pré-existants contre l'adénovirus se lient rapidement au vaccin après son administration - que les complexes ainsi formés, comme montré dans le cadre d'autres pathologies, induisent un fort signal d'activation”, a commenté le Dr. Eric Kremer, l'un des deux scientifiques qui dirigent cette étude. Il semblerait que les activités cellulaires critiques associées à l'augmentation de la susceptibilité se produisent au niveau des muqueuses (portes d'entrée de l'adénovirus lors d'une infection naturelle). De ce fait, le microenvironnement des muqueuses pourrait constituer le terrain idéal réunissant les conditions pour favoriser une infection chronique par le VIH”, a dit le Dr. Giuseppe Pantaleo, l'autre scientifique à la tête de ce projet.



Ces observations constituent une base pour développer de nouvelles méthodes d'évaluation de l'impact de l'immunité pré-existante dans le cadre de stratégies vaccinales utilisant des vecteurs viraux.

-fin-

Notes à l'éditeur:

Un vaccin est une préparation constituée de micro-organismes qui, une fois introduits dans le corps, vont apprendre à notre organisme à se défendre en induisant une réponse immunitaire contre le pathogène visé. Un vaccin efficace contre le VIH devrait aussi bien être capable d'induire une réponse humorale (par la production d'anticorps pouvant neutraliser le virus) que de stimuler le bras cellulaire de la réponse immunitaire. Certains vaccins expérimentaux utilisent des vecteurs viraux atténués, basés sur l'adénovirus ou d'autres virus, comme cheval de Troie pour délivrer le matériel qui doit induire une réponse immunitaire dans l'organisme. Dans le cas de vecteurs basés sur l'adénovirus, les personnes qui ont été préalablement en contact avec ce virus au cours d'infections naturelles ont déjà développé des anticorps, ce qui peut donner des réactions immunitaires inattendues lors de vaccination avec un vaccin basé sur ce vecteur.

Pour plus d'information, veuillez contacter:

Institut de Génétique Moléculaire
de Montpellier
Dr Eric Kremer
Tél. +33 4 67 61 36 72
Mail: eric.kremer@igmm.cnrs.fr

Service d'immunologie et d'allergie
CHUV/ISRV
Elena Nicod
Tél. +41 21 314 11 62
Mail: elena.nicod@chuv.ch