



EN SAVOIR PLUS

Défense des muqueuses contre un virus à entrée muqueuse

La compréhension des réponses immunitaires des muqueuses est indispensable au développement de vaccins efficaces contre le SIDA, mais les progrès restent lents

Le VIH est avant tout une infection des muqueuses (voir *Question de fond* de ce numéro). Dans la plupart des cas, il se transmet en effet par les tissus muqueux des organes génitaux ou du rectum. Bien qu'il soit possible de suivre l'évolution de l'infection VIH en effectuant une numération des cellules immunitaires T CD4⁺ présentes dans le sang, ce virus attaque principalement les tissus muqueux humides qui tapissent la majorité des cavités internes de l'organisme. Comprendre les réponses immunitaires contre le VIH dans les muqueuses revêt par conséquent une grande importance pour élaborer des vaccins-candidats en mesure de prévenir la transmission du virus ou de maîtriser l'infection lors de sa survenue.

«Seul un petit nombre de chercheurs se penche actuellement sur l'infection VIH au niveau des muqueuses», explique Lucia Lopalco de l'Istituto scientifico universitario San Raffaele de Milan. «C'est une immense lacune. Il faut que de plus nombreux chercheurs étudient l'immunité muqueuse». Lopalco souligne en outre que les chercheurs commencent à peine à étudier les types de réponses immunitaires susceptibles de faire efficacement obstacle à la pénétration du VIH dans les muqueuses. «Cette recherche aurait dû commencer il y a 20 ans», reprend-elle.

Les progrès dans l'étude de l'immunité muqueuse face à l'infection VIH sont en partie ralentis car il est beaucoup plus complexe

d'évaluer les réponses immunitaires au niveau des muqueuses que du système immunitaire lui-même. On peut en effet apprécier les réponses systémiques avec une simple analyse de sang alors que celles des muqueuses requièrent des prélèvements de tissus ou le recueil de sécrétions sur le siège. Il est aussi plus difficile d'administrer directement un vaccin dans les tissus muqueux.

Ces dernières années, les chercheurs ont néanmoins acquis d'importantes connaissances sur le rôle des réponses immunitaires muqueuses dans l'infection VIH à même de contribuer éventuellement au développement d'un vaccin-candidat contre le VIH capable de stimuler l'immunité muqueuse.

Recherche de critères d'évaluation homogènes

L'évaluation des réponses immunitaires des muqueuses se révèle parfois difficile, surtout dans le contexte d'un essai clinique de vaccin anti-VIH. Selon Jiri Mestecky de l'Université d'Alabama à Birmingham, la principale classe d'anticorps présente dans la plupart des sécrétions muqueuses est l'immunoglobuline A ou IgA. La numération des anticorps IgA dans les sécrétions muqueuses varie souvent en fonction des laboratoires qui effectuent l'analyse. Ce manque d'homogénéité complique l'interprétation et la comparaison des résultats des différentes études.

Le prélèvement de sécrétions dans les muqueuses comme le vagin ou le rectum n'est pas facile. L'une des méthodes employées est le lavement des muqueuses à l'aide d'une solution saline qui est ensuite recueillie pour analyse. Selon Pam Kozlowski de Louisiana State University, cette méthode a cependant pour effet de diluer excessivement les sécrétions et de compliquer la détection des anticorps.

Elle a par conséquent élaboré une autre méthode à base d'éponges absorbantes pour prélever les sécrétions vaginales et rectales. Ce

procédé est utilisable chez l'animal comme chez l'homme et n'est pas trop désagréable. Il est aussi moins intrusif que le lavement. À en croire Kozlowski, «il ne prend que dix minutes tout au plus» et son utilisation dans les essais cliniques devrait être plus aisée. Le lavement requiert aussi une analyse immédiate tandis que les éponges peuvent simplement être congelées après emploi et analysées plus tard, ce qui est plus pratique.

Même si l'utilisation d'éponges est susceptible d'aider les chercheurs à résoudre les problèmes de prélèvement des anticorps muqueux, l'évaluation des réponses immunitaires cellulaires dans les muqueuses reste problématique. Selon Julie McElrath de l'Université de Washington, isoler les réponses immunitaires cellulaires dans le rectum exige le prélèvement de tissus par biopsie. C'est un acte médical beaucoup plus risqué et invasif qu'un lavement ou une analyse de sang. Si la biopsie n'est pas exécutée correctement, elle peut engendrer une perforation du colon qui a pour suite une péritonite. Pour recueillir les cellules vaginales, certains chercheurs se servent d'une cytobrosse qu'ils insèrent dans le col et font pivoter.

Toutefois, même si le prélèvement de tissus muqueux est effectué dans les règles de l'art, il ne permet d'analyser qu'un nombre de cellules souvent inférieur à celui d'un échantillon de sang. Selon Robert Shattock de l'Université de Londres, cela limite spectaculairement le type de réponses immunitaires évaluables. Ces tissus doivent aussi être analysés quelques heures après leur prélèvement. Aux dires de McElrath,

Dans ce numéro

EN SAVOIR PLUS

- Défense des muqueuses contre un virus à entrée muqueuse

NOUVELLES DU MONDE

- Pas de progrès tranchant de la circoncision

QUESTION DE FOND

- Comprendre la transmission du VIH

les chercheurs doivent donc disposer d'un laboratoire sur le site où le prélèvement a été effectué. Or, il n'est pas toujours possible de satisfaire cet impératif au cours des essais cliniques menés dans les pays en développement.

La conjugaison de ces restrictions explique pour partie la rareté de l'évaluation des réponses immunitaires muqueuses lors des essais cliniques. Selon McElrath, on ne procède généralement à des prélèvements de tissus muqueux que sur une petite frange de volontaires. « Nous voudrions les pratiquer sur l'ensemble des participants aux essais cliniques », explique-t-elle, « mais, techniquement parlant, c'est un travail de Romain ». Par exemple, dans le récent essai STEP du vaccin-candidat de Merck MRKAd5, seuls 20 volontaires sur 3000 ont fait l'objet de prélèvements de tissus muqueux. Ces prélèvements ont été analysés dans le laboratoire de McElrath.

Pour dépasser ces limitations, certains chercheurs proposent d'évaluer les réponses immunitaires muqueuses dans le sang. On peut identifier les cellules immunitaires dirigées vers les muqueuses grâce à une molécule de leur surface externe appelée récepteur qui joue le rôle d'une étiquette en indiquant leur destination. Si ces cellules étiquetées sont décelables dans le sang, il est possible d'en évaluer approximativement le nombre qui se retrouvera dans les muqueuses, mais cette modélisation est imparfaite. Les récepteurs semblables à des étiquettes ne sont connus que pour certaines muqueuses. De plus, même si une cellule est appelée à défendre des tissus muqueux, la détection de sa présence dans le sang ne garantit pas qu'elle arrivera à destination. C'est pourquoi Mestecky la compare à une lettre sans adresse. « On ne sait pas si elle parviendra réellement à bon port et aura des effets », dit-il.

Protection encore énigmatique des muqueuses

Les chercheurs essaient aussi de découvrir si l'immunité muqueuse explique en partie pourquoi certains individus dits « séronégatifs hautement exposés » ne sont pas infectés par le VIH malgré une exposition répétée au virus (voir *VAX*, mars 2007, *Question de fond* « Comprendre pourquoi la mise au point d'un vaccin anti-VIH efficace est possible »). Les chercheurs étudient de près et explorent plusieurs hypothèses différentes pour justifier cette apparente immunité au VIH. Certaines études ont même tenté d'établir si les anticorps muqueux comme les IgA étaient responsables de cette protection. Selon Mestecky, elles ont toutefois débouché sur des résultats contradictoires.

D'autres études sont axées sur les caractéristiques des réponses immunitaires muqueuses chez les non-progresseurs à long terme, sujets séropositifs chez lesquels la maladie ne se déclare pas dans les délais habituels. Il n'est pas encore clairement démontré que les anticorps muqueux décelés chez les séronégatifs hautement exposés et chez les non-progresseurs à long terme jouent effectivement un rôle protecteur. Pour le découvrir, les chercheurs créent des modèles de tissus muqueux en laboratoire à l'aide de cellules humaines qui simulent la barrière muqueuse et mènent des expériences pour voir si les anticorps isolés chez les sujets précités sont aptes à bloquer le VIH. Certaines

C'est une immense lacune. Il faut que de plus nombreux chercheurs étudient l'immunité muqueuse. Cette recherche aurait dû commencer il y a 20 ans.

Lucia Lopalco

études montrent en effet que ces anticorps peuvent empêcher le VIH de pénétrer dans ces tissus en laboratoire. Cependant, l'ensemble de la communauté scientifique n'est pas convaincu de la pertinence de ces observations car ce modèle n'est pas infaillible.

Voies d'administration des vaccins

Administrer les vaccins de manière à déclencher des réponses immunitaires muqueuses est un autre défi à relever pour les chercheurs. Selon Mestecky, la vaccination systémique par voie intramusculaire, par exemple, ne suffit souvent pas à induire une immunité de toutes les muqueuses. Les anticorps du sang sont en mesure de protéger les organes génitaux mais probablement pas l'appareil digestif.

Certaines études suggèrent en revanche qu'on peut attendre des réponses immunitaires muqueuses plus puissantes d'un vaccin administré directement à la surface des muqueuses. Les chercheurs ont appris ces dernières années

que les réponses des anticorps muqueux étaient souvent locales et limitées aux sièges où ils sont en premier lieu induits. Par exemple, le laboratoire de Kozlowski a mis à jour des réponses immunitaires muqueuses localisées en comparant les différentes voies d'administration des vaccins chez la femme. Les vaccins administrés par voie nasale, qui génèrent des réponses à la fois dans le rectum et les organes génitaux féminins, faisaient exception. En raison de ces résultats, Kozlowski effectue à présent des études sur l'administration de vaccins-candidats par voie nasale aux singes. L'équipe de Shattock a entamé des recherches sur des singes et des femmes volontaires pour évaluer les effets d'un vaccin administré par voie vaginale dans l'espoir d'induire des réponses immunitaires contre le VIH dans cette muqueuse.

D'après Kozlowski, d'autres chercheurs essaient des vaccinations orales qui se prêtent mieux à l'induction de réponses immunitaires dans l'intestin ou dans les viscères. Ces organes sont en effet une cible privilégiée de l'infection VIH. L'équipe de Gary Nabel du Vaccine Research Center auprès de l'US National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) étudie actuellement l'administration orale d'un adénovirus de sérotype 41 (Ad41) comme vecteur d'un vaccin destiné à induire une immunité muqueuse contre le VIH car il a tendance à pénétrer dans les tissus intestinaux.

D'autres chercheurs évaluent encore de nouvelles voies d'administration directe du vaccin-candidat sur la peau, sous la langue ou sur les amygdales. Ils sont aussi en quête de substances dénommées adjuvants qui, espèrent-ils, seront à même d'amplifier les réponses immunitaires des muqueuses (voir *VAX*, décembre 2005, *Question de fond* « Comprendre l'immunité muqueuse »).

Bien qu'il paraisse évident que la compréhension de l'immunité muqueuse est capitale, la question de savoir si une réponse immunitaire muqueuse suffira à prévenir l'infection VIH reste ouverte. « Cela ne signifie pas pour autant que les réponses immunitaires muqueuses n'ont pas leur importance », explique Barbara Shacklett de l'Université de Californie à Davis. « Même si nous ne pouvons pas empêcher l'infection initiale, il est sans doute possible de limiter la réplication du virus et sa dissémination dans l'organisme ».

Compte tenu des connaissances actuelles sur l'immunité muqueuse, certains chercheurs estiment qu'il serait idéal d'induire conjointement des réponses immunitaires systémiques et muqueuses avec les futurs vaccins contre le SIDA.

NOUVELLES DU MONDE

Pas de progrès tranchant de la circoncision

En décembre 2006, les US National Institutes of Health ont mis fin à deux essais cliniques au Kenya et en Ouganda. Les résultats de ces essais indiquaient en effet que la circoncision réduisait de plus de moitié le risque de contracter le VIH (voir *VAX*, décembre 2006, *Nouvelles du monde*). Ces études ont confirmé les résultats d'un précédent essai randomisé et contrôlé de circoncision mené en Afrique du Sud. Peu après, l'Organisation mondiale de la santé (OMS) a publié des directives enjoignant les nations à intégrer la circoncision dans leurs stratégies de prévention existantes contre le VIH/SIDA (voir *VAX*, avril 2007, *Nouvelles du monde*). L'année dernière, le magazine américain *Time* a classé la circoncision parmi les progrès médicaux de 2007 en raison de sa capacité à freiner la propagation du VIH. Jusqu'à présent, seuls quelques ministères de la santé d'Afrique subsaharienne, région la plus sévèrement touchée par le VIH/SIDA, ont entrepris de mettre au point une politique nationale de circoncision et ceux qui ont entamé de réelles actions sont encore plus rares. Cela a conduit certains responsables de la santé publique à s'interroger sur cet attermoisement.

Dans un éditorial publié dans le numéro de janvier du journal *Future HIV Therapy*, Daniel Halperin, chercheur à l'Université d'Harvard, et ses collègues ont mis l'accent sur les avantages de la circoncision et appelé les pays, les décideurs internationaux et les bailleurs de fonds à mettre en place des moyens sanitaires sûrs pour pratiquer la circoncision. Selon Halperin, en réponse aux directives de l'OMS, environ neuf pays africains ont consulté l'ONUSIDA et l'OMS. «En tout cas, à l'issue de cette consultation, ils ont décidé d'instaurer un programme de circoncision ou un dispositif public en ce sens», explique-t-il. «Jusqu'à présent, rares sont les mesures qui ont été mises en œuvre. La plupart de ces pays s'appêtent à le faire, mais seuls le Kenya et le Rwanda ont à ma connaissance un réel dispositif».

Ce mois-ci, le Rwanda a lancé une campagne nationale de circoncision volontaire destinée à réduire le risque de transmission du VIH. Cette campagne privilégie la circoncision des soldats, des policiers et des étudiants. En septembre 2007, le ministère

de la santé du Kenya a fait connaître sa politique nationale de circoncision. Elle préconise la promotion de la circoncision médicalisée volontaire en association avec d'autres stratégies de prévention et définit les rôles du ministère de la santé, du National AIDS Control Council et d'autres organisations partenaires dans la coordination de ces programmes. Elle ne donne cependant aucune indication sur la date de mise en œuvre de ces actions en faveur de la circoncision.

Pratiquer la circoncision dans les régions à forte prévalence VIH pourrait entraîner une réduction considérable des nouvelles infections. La suppression chirurgicale du prépuce permet d'éliminer un point de concentration de nombreuses cellules qui sont la cible du VIH (voir la *Question de fond* de ce numéro). Les études de modélisation informatique conduites par l'OMS et d'autres organismes de santé publique pour déterminer les effets que la circoncision est susceptible d'avoir sur la progression de l'épidémie de VIH suggèrent que si tous les hommes d'Afrique subsaharienne étaient circoncis, on éviterait deux millions d'infections au cours des dix prochaines années. Selon cette même modélisation, 3,7 autres millions d'infections pourraient être prévenues au cours des dix années suivantes.

«La preuve de l'impact potentiel des programmes de circoncision est déjà visible sur la population», ajoute Halperin. «Ce n'est pas un modèle mathématique abstrait. Ces effets sont vraiment tangibles. Au Cameroun, par exemple, pays où la circoncision est fréquente, le taux de prévalence du VIH chez les adultes n'atteint que 5 % alors qu'il est cinq fois plus élevé au Botswana et au Swaziland où la plupart des hommes ne sont pas circoncis.

L'augmentation du nombre d'hommes circoncis aurait une incidence collective sur l'immunité même si les hommes étaient les seuls à bénéficier directement de cette intervention. La réduction du taux de VIH au sein de la population déboucherait aussi sur une baisse des infections chez les femmes.

De nombreuses difficultés ont contribué à retarder la mise en œuvre des programmes de circoncision, notamment les obstacles culturels, le manque de personnel médical formé et les contraintes financières. Bien que le Plan d'urgence du Président des États-Unis en faveur de la lutte contre le SIDA (PEPFAR) ait donné son accord au financement des programmes de circoncision, les gouvernements et ministères de la santé doivent faire expressément une

demande d'assistance. «Comme à l'ordinaire, une fois la demande opérée, il faut un certain temps pour débloquer les fonds», dit Halperin. «Cela variera en fonction des pays, mais je suis sûr qu'il y aura un décalage avant d'entreprendre réellement les actions adéquates.»



Rédacteur-en-chef

Kristen Jill Kresge

Rédacteur scientifique en chef

Dr Andreas von Bubhoff

Directeur de production

Nicole Sender

Rédacteur-en-chef délégué

Dr Simon Noble

Traduction

Lexcelera

L'article *En savoir plus* est d'Andreas Von Bubhoff

L'article *Nouvelles du monde* est d'Alix Morris

L'article *Question de fond* est de Kristen Jill Kresge



Abonnement:

Si vous souhaitez recevoir *VAX* par e-mail, envoyez-nous votre demande en spécifiant la langue choisie à l'adresse suivante: iavireport@iavi.org. Si vous souhaitez recevoir plusieurs exemplaires écrits de *VAX* (en version anglaise uniquement) afin de pouvoir les distribuer et/ou les utiliser dans le cadre de vos programmes, envoyez-nous votre demande en indiquant le nombre d'exemplaires souhaités ainsi que vos coordonnées postales à l'adresse suivante: iavireport@iavi.org.

Pour plus d'information, veuillez consulter le site www.iavireport.org.

VAX est un bulletin mensuel du *IAVI Report*, la lettre d'information sur la recherche de vaccins anti-VIH publiée par l'Initiative internationale pour un vaccin contre le VIH (International AIDS Vaccine Initiative - IAVI). *VAX* est actuellement disponible en anglais, en français, en allemand, en espagnol et en portugais en format PDF (www.iavireport.org) ou sous forme de bulletin électronique. Fondée en 1996, IAVI est une organisation non gouvernementale présente dans 24 pays à travers le monde qui a pour mission d'accélérer la recherche d'un vaccin préventif anti-VIH/SIDA. IAVI et son réseau de partenaires mènent des recherches et développent des vaccins-candidats. IAVI œuvre également pour que le vaccin anti-VIH soit une priorité mondiale et pour garantir un accès universel au vaccin. Pour plus d'information, veuillez consulter le site www.iavi.org.

Copyright © 2008

Quels incidents déclenchent la transmission du VIH et comment les réponses immunitaires muqueuses assurent-elles une défense contre l'infection ?

La plupart des agents infectieux, notamment les virus et les bactéries, pénètrent dans l'organisme par les muqueuses. Ces surfaces ou membranes sont les tissus humides qui tapissent les cavités internes de l'organisme comme les poumons, le nez, les intestins et les organes génitaux. Les individus se transmettent le plus souvent le VIH par des contacts sexuels. Selon les estimations des chercheurs, 85 % des infections surviennent par voie sexuelle. La transmission du VIH s'effectue également par contact direct d'un sang avec un autre. Cet incident se produit essentiellement lors du partage de seringues entre usagers de drogue ou par transmission de la mère à l'enfant, au cours de l'accouchement ou de l'allaitement maternel.

Compte tenu de la prééminence des infections par voie sexuelle, les réponses immunitaires induites dans les muqueuses constituent la première ligne de défense contre le SIDA et ont une importance critique pour stopper le virus dans sa course. Les chercheurs ont tenté de mettre au point des méthodes de prévention contre le VIH, notamment des microbicides qui pourraient bloquer le virus dans les tissus muqueux des organes génitaux ou du rectum, premiers sièges où le virus fait son apparition.

Ces dernières années, les chercheurs se sont également axés sur le développement de vaccins-candidats capables d'induire de puissantes réponses immunitaires dans les muqueuses (voir *En savoir plus* de ce numéro). Ils étudient différentes stratégies d'immunisation et moyens d'évaluation des réponses immunitaires dans les essais cliniques (voir *VAX*, décembre 2005, *Question de fond* « Comprendre l'immunité muqueuse »). Ils étudient aussi de près les événements qui déclenchent la transmission sexuelle du virus à l'aide de modèles animaux afin de mieux comprendre le type de réponses immunitaires nécessaires à la prévention de l'infection VIH chez les hommes.

Franchissement de la barrière muqueuse

Les cellules immunitaires T CD4⁺, qui jouent un rôle essentiel dans le fonctionne-

ment du système immunitaire, sont la cible privilégiée du VIH. Ces cellules se retrouvent dans l'ensemble de l'organisme mais en plus grand nombre dans certains tissus comme la muqueuse des intestins. C'est la raison pour laquelle les intestins sont le principal siège où le VIH se réplique au cours des premiers stades de l'infection (voir *VAX*, avril 2006, *Question de fond* « Comprendre les premiers stades de l'infection VIH »).

Néanmoins, avant d'atteindre les cellules des intestins ou d'autres organes, il doit d'abord pénétrer dans la muqueuse des organes génitaux ou du rectum. Ces tissus sont souvent dénommés « barrière muqueuse » car la couche externe de ces cellules appelée épithélium est difficile à franchir. C'est l'une des stratégies qu'emploie le système immunitaire pour écarter les agents infectieux.

La barrière muqueuse est en réalité assez efficace pour bloquer le VIH. Selon les chercheurs, l'infection VIH ne survient qu'une fois sur 1 000 lors de l'exposition au virus par un rapport sexuel vaginal. Il y a relativement peu de cellules cibles dans la muqueuse vaginale qui soient sensibles au VIH et cette rareté renforce la difficulté de réplication du VIH. Si un vaccin ou un microbicide induit de puissantes réponses immunitaires contre le VIH dans les muqueuses, le VIH devra peut-être mener une lutte acharnée pour instaurer l'infection, surtout dans la muqueuse du vagin. À l'occasion d'études sur les singes, les chercheurs ont constaté que la transmission du virus de l'immunodéficience simienne (VIS) est plus aisée par voie rectale que par voie vaginale. Par conséquent, il doit être plus difficile de bloquer l'infection VIH dans le rectum.

Le VIH pénètre plus facilement dans les muqueuses qui présentent une quelconque lésion. Par exemple, d'autres infections sexuellement transmissibles (IST) peuvent causer une inflammation, une irritation voire une ulcération des muqueuses. Ces IST attirent donc un plus grand nombre de cellules immunitaires sur le siège de la lésion, augmentant ainsi le contingent de cellules cibles du VIH et facilitant l'établissement de l'infection. C'est pourquoi les IST accroissent censément le risque individuel de contracter le VIH. Au cours de rapports sexuels, des petites déchirures ou écor-

chures se produisent souvent dans les muqueuses et, de l'avis des chercheurs, nuisent à l'efficacité de la barrière muqueuse.

Course contre la montre

La vitesse à laquelle le VIH se diffuse empêche l'étude de sa transmission et des premiers stades de l'infection chez les volontaires. Les chercheurs effectuent en revanche des études sur les singes, principalement sur les macaques rhésus à l'aide du VIS. Selon les chercheurs, il semble qu'après le franchissement de la barrière muqueuse, le VIS déclenche d'abord une petite infection localisée dans les muqueuses génitales. À cette issue, il commence à s'étendre et se diffuse rapidement aux autres organes par l'intermédiaire du sang. Les résultats de certaines études sur les singes suggèrent qu'en l'espace d'une semaine et parfois même d'une journée, le VIS est en mesure de se propager et d'être détecté dans différentes parties du corps de l'animal.

Si le VIH se dissémine si vite, les réponses immunitaires muqueuses (anticorps et/ou réponses immunitaires cellulaires) induites par un vaccin-candidat anti-SIDA devraient être extrêmement rapides pour prévenir complètement l'infection VIH. En règle générale, les réponses immunitaires provoquées par les vaccins requièrent de trois à cinq jours pour se mettre en action. Une fois que le VIH commence à se diffuser dans d'autres organes riches en cellules cibles comme la muqueuse des intestins, le virus se multiplie à un rythme effréné et détruit de grandes populations de cellules T CD4⁺. C'est ce qu'on appelle le stade aigu de l'infection VIH. La rapide et irrémédiable perte de ces cellules immunitaires affaiblit en outre la capacité du système immunitaire à lutter contre le VIH.

Même à ce stade, les réponses immunitaires muqueuses peuvent jouer un rôle important en contribuant à limiter ou à maîtriser l'infection VIH. Un vaccin-candidat capable d'induire des réponses immunitaires dans les muqueuses, notamment dans les intestins, permettrait peut-être d'éviter la destruction de certaines cellules T CD4⁺ et, par conséquent, de conserver les défenses du système immunitaire. Les réponses immunitaires systémiques, c'est-à-dire plus globales, devraient aussi contribuer à maîtriser la progression de l'infection VIH à ce stade.