

Les variants du SARS-CoV-2 apparaissent à l'échelle de la population, ceux du VIH émergent au sein de l'individu même

qui démultiplie les difficultés pour le développement d'un vaccin efficace pour tous. On connaît aujourd'hui des centaines de sous-types du VIH, qui correspondent chacun à des quasi-espèces.

Rappelons également que le développement de vaccins contre le SARS-CoV-2 a largement bénéficié des progrès en vaccinologie accomplis ces vingt dernières années, et justement en grande partie grâce à la recherche sur le VIH, qui ont facilité la mise en œuvre rapide de nouvelles approches, comme celle de l'ARN messager.

Le contexte pandémique joue aussi un rôle important. Par rapport au SARS-CoV-2, la transmission du VIH entre individus est beaucoup plus faible et plus facilement contrôlable. Le Covid-19 a pris une ampleur inédite, affectant directement ou indirectement l'ensemble de la population mondiale sur les plans sanitaire et économique, obligeant à réagir en urgence pour contrer le virus et à mobiliser des moyens jamais employés jusqu'alors. En outre, l'ampleur de la pandémie a rendu les essais vaccinaux beaucoup plus rapides à effectuer : plus le nombre de cas est élevé, plus les tests d'efficacité vaccinale seront parlants.

Ensemble, ces facteurs expliquent la différence de temps pour obtenir un vaccin performant contre le SARS-CoV-2 et le VIH. Contre ce dernier, même s'il n'a pas encore abouti, le chemin parcouru pour la mise au point d'un vaccin est déjà long, et riche d'enseignements.

ANTICORPS DÉCEVANTS

Initialement, le développement d'un vaccin contre le VIH s'est concentré sur l'induction d'une immunité humorale neutralisante, c'est-à-dire

passant par des anticorps, des protéines produites par les lymphocytes B. Cette immunité était considérée comme l'objectif principal pour prévenir l'infection par des agents pathogènes. Malheureusement, des essais de phase 3 fondés sur ce principe n'ont pas été à la hauteur des espérances. L'objectif était de favoriser la production d'anticorps dirigés contre l'un des composants essentiels du VIH, sa protéine d'enveloppe Env, avec laquelle il se fixe aux cellules qu'il infecte. Cette protéine Env est un édifice complexe constitué de plusieurs protéines distinctes, notamment la gp120, celle visée par les anticorps de l'essai, et la gp41 (voir la figure page suivante).

À mesure que les immunologistes mettaient en évidence le rôle central des lymphocytes T dans le contrôle de la maladie, ils réorientaient rapidement leurs travaux et consacraient beaucoup d'efforts au développement de vaccins induisant cette fois-ci ce type de lymphocytes. L'idée était que de tels vaccins ne préviendraient peut-être pas l'infection par le VIH, mais ils devaient ralentir la progression de la maladie et réduire la transmission du virus par les individus vaccinés infectés. En 2007, la société Merck lança par exemple un essai ambitieux de phase 2 (connu sous le nom de STEP) d'un vaccin induisant des lymphocytes T anti-VIH chez 3 000 volontaires séronégatifs pour le VIH à haut risque d'infection. Cependant, après un an seulement de suivi, le géant pharmaceutique a renoncé, le vaccin n'ayant pas du tout répondu aux attentes : le taux d'infections était plus élevé chez les vaccinés que dans le groupe contrôle.

Ces échecs récurrents ont plongé la communauté VIH dans l'une de ses périodes les plus

sombres à ce jour. Puis vint 2009, année où, après six ans de suivi, les résultats d'un autre essai clinique de phase 3, l'étude RV144, réalisée en Thaïlande, tombèrent. Il s'agissait de tester l'association de deux vaccins, inefficaces pris séparément : le ALVAC HIV, ciblant trois protéines virales dont Env du VIH, et le AIDSVAX B/E visant, lui, la gp120 seule. Les auteurs observèrent une réduction du taux d'infection de 31,2% chez les vaccinés par rapport au placebo. Bien que très modestes au regard des statistiques (74 sujets du groupe placebo ont été infectés par le VIH, contre 51 dans le groupe des vaccinés), ces nouvelles données encourageantes suffirent à redonner de l'espoir quant à la possibilité de développer un vaccin VIH préventif sûr et efficace.

Cette quête se heurte à trois obstacles majeurs. Comment surmonter la variabilité des virus ? Comment définir une réponse immunitaire efficace contre le VIH ? Quel type de vaccin induira une immunité appropriée chez

l'homme ? Ces défis ne seront relevés que par une compréhension plus approfondie de la biologie fondamentale du VIH et du fonctionnement de la réponse immunitaire.

DES ANTICORPS... D'ÉLITE

Nous avons évoqué les premiers espoirs déçus de vaccins fondés sur les anticorps, mais ils n'avaient pas dit leur dernier mot. Pourquoi lorsqu'un individu est infecté, ses anticorps sont-ils inefficaces contre le VIH ? Parce que cette réponse, d'un spectre d'action trop étroit, est aussi trop tardive pour bloquer l'échappement viral, c'est-à-dire l'émergence de variants viraux résistants. Toutefois, des neutralisateurs dits « d'élite », représentant environ 1% des personnes infectées, développent des anticorps d'une efficacité assez exceptionnelle. Ces anticorps neutralisants à large spectre, ou « bNabs » (pour *broadly neutralizing antibodies*) ciblent la protéine d'enveloppe Env du virus et neutralisent

