

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.

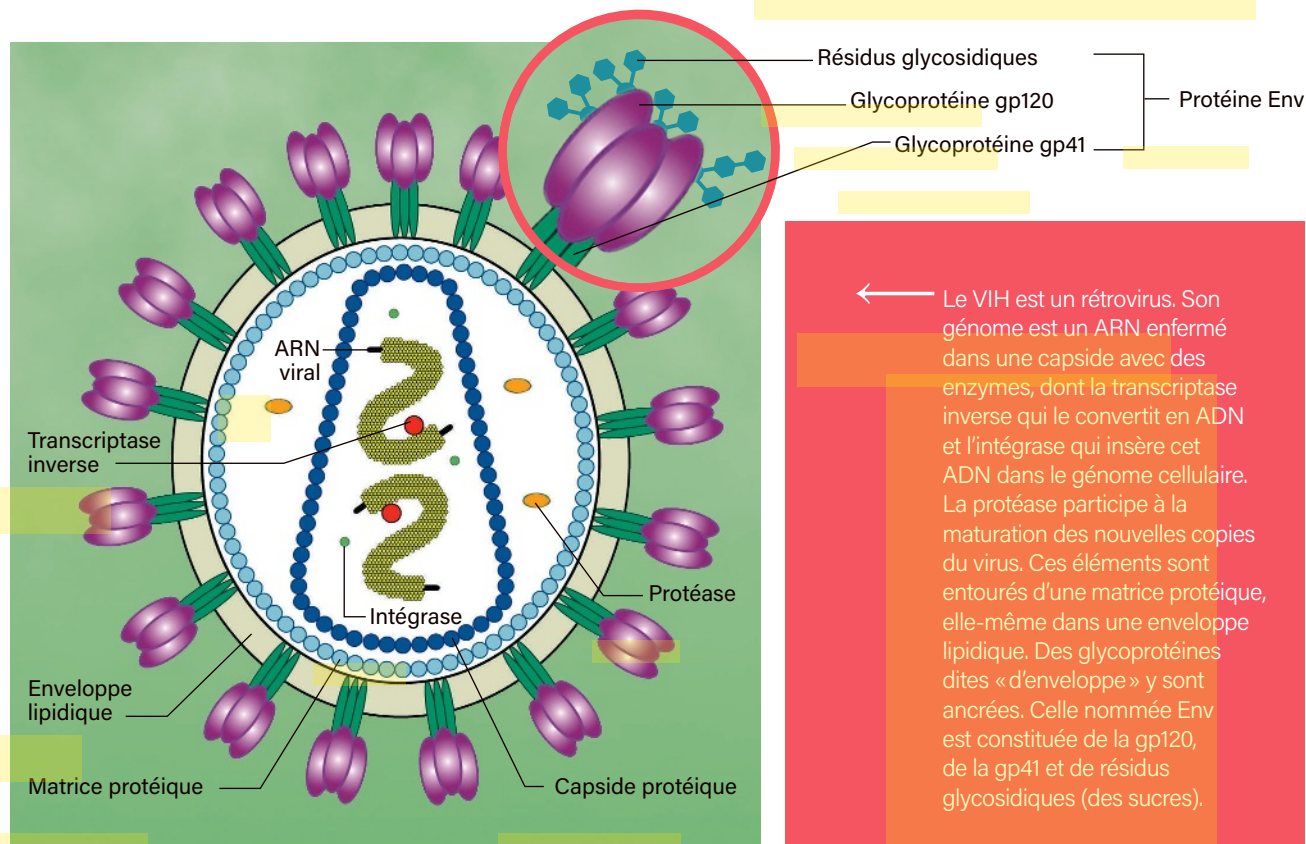
Cette quête se heurte à trois obstacles majeurs. Comment surmonter la variabilité des virus ? Comment définir une réponse immunitaire efficace contre le VIH ? Quel type de vaccin induira une immunité appropriée chez

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

86



Des contrôleurs dits « d'élite », représentant 1% des personnes infectées, développent des anticorps d'une efficacité assez exceptionnelle: les bNAbs

la majorité des quasi-espèces circulantes. On ignore encore pourquoi une si faible proportion de malades produisent de tels anticorps, mais on suppose que des facteurs génétiques et des paramètres liés au système immunitaire et au virus sont impliqués. Une dizaine de régions distinctes (on parle d'épitopes) reconnues par les bNAbs ont été identifiées sur la protéine Env du VIH: on parle alors de «sites de vulnérabilité» du virus. L'administration passive de ces bNAbs induit une diminution importante de la charge virale chez les humains infectés et une protection contre l'infection dans les modèles animaux du VIH.

Un vaccin protecteur devrait donc idéalement induire des anticorps de type bNAbs, actifs contre la plupart des quasi-espèces de VIH. Des efforts considérables ont été fournis dans cette direction, mais sans succès à ce jour, et ceci pour deux raisons majeures. D'abord, les mécanismes immunitaires responsables de la formation de ces bNAbs n'ont été découverts qu'en 2013. Il s'agit de phénomènes de coévolution complexes entre virus et système immunitaire que l'on peut résumer ainsi: le virus échappe dans un premier temps à la reconnaissance des anticorps en mutant l'épitope d'Env ciblé par ces derniers; le système immunitaire riposte en continuant la diversification de la lignée de lymphocytes B (producteurs d'anticorps) engagée dans la réponse pour donner naissance à de nouveaux variants d'anticorps plus «matures», dont l'affinité pour les protéines Env mutantes est accrue. Grâce à cette sélection de type darwinien, ces anticorps sont donc plus adaptés aux virus d'échappement, qu'ils peuvent alors neutraliser, et possèdent également une meilleure efficacité et un spectre de neutralisation plus large.

Deuxième raison, il a fallu trente ans depuis la découverte du VIH pour que les chercheurs puissent reproduire en laboratoire l'édifice moléculaire complexe qu'est la protéine Env entière afin de mimer le plus fidèlement possible sa conformation naturelle à la surface du virus. Depuis 2013, ces protéines nommées SOSIP, qui se distinguent d'Env par de petits détails structuraux, révolutionnent la recherche vaccinale contre le VIH. Utilisées dès 2015 dans des schémas vaccinaux simples, elles ont déclenché pour la première fois chez l'animal la production d'anticorps neutralisants, efficaces contre plusieurs quasi-espèces du VIH, bien qu'ayant un spectre assez réduit.

REPRODUIRE L'ÉVOLUTION

Forts de ces données précliniques très encourageantes, les premiers essais chez l'homme ont débuté en 2019 afin de tester l'innocuité de telles protéines chez des sujets sains. Néanmoins, outre les protéines SOSIP désormais disponibles, les protocoles de vaccination doivent être développés spécifiquement pour stimuler l'évolution naturelle des lignées lymphocytaires B productrices de bNAbs observée chez les neutralisateurs d'élite.

Aucun vaccin n'y est parvenu à ce jour. Des progrès notables sur les stratégies vaccinales mimant ces processus coévolutifs ont toutefois été réalisés chez l'animal, et plaident pour une faisabilité chez l'homme. Dans le but d'induire des réponses d'anticorps de type bNAbs, divers immunogènes (des substances déclenchant une réponse immunitaire) sous forme de particules exposant plusieurs dizaines de copies d'antigènes