

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.

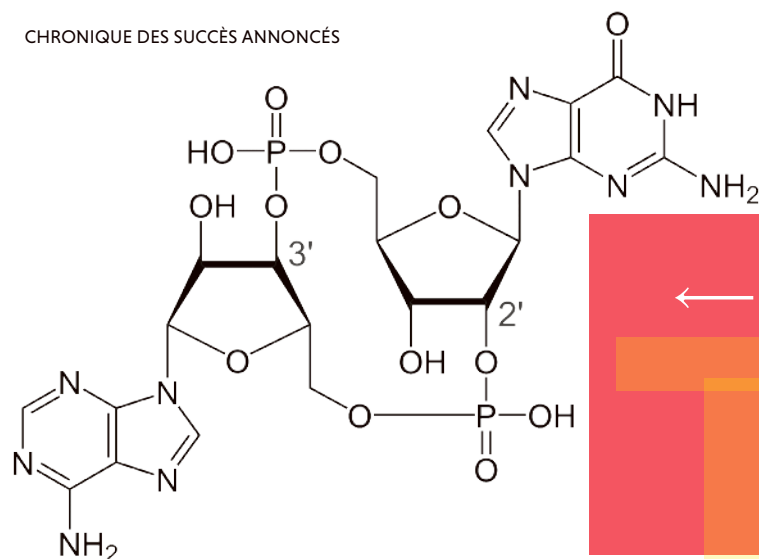
Un vaccin protecteur devrait donc idéalement induire des anticorps de type bNAbs, actifs contre la plupart des quasi-espèces de VIH. Des efforts considérables ont été fournis dans cette direction, mais sans succès à ce jour, et ceci pour deux raisons majeures. D'abord, les mécanismes immunitaires responsables 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



← La guanosine monophosphate-adenosine monophosphate cyclique (cGAMP) est l'association de deux nucléotides (les constituants de l'ADN) réunis par deux liaisons (3'et 2') formant ainsi un cycle. Cette molécule est un acteur essentiel du système immunitaire en ce qu'elle favorise la production de cytokines et d'anticorps. Pour cette raison, elle améliorerait l'efficacité des vaccins contre le VIH.

88

d'Env, donc des fragments, ou de type SOSIP, c'est-à-dire Env dans son entier, ont désormais été conçus et testés chez l'animal. Par exemple, l'association du peptide de fusion (un des sites de vulnérabilité d'Env ciblés par les bNAbs) et de la protéine SOSIP a de façon remarquable induit chez les macaques immunisés des bNAbs actifs contre 59% des 208 virus de VIH testés.

Pour qu'un vaccin contre le VIH soit le plus efficace possible, on estime que plusieurs types de bNAbs doivent être produits pour couvrir le plus de quasi-espèces virales possible et limiter l'émergence de virus d'échappement. Atteindre ce scénario idéal est compliqué en pratique, car il requiert l'utilisation de plusieurs immunogènes de type protéique capables de stimuler, indépendamment ou simultanément, la maturation de multiples lignées lymphocytaires B dirigées contre plusieurs sites de neutralisation.

LES ARN DANS L'ARÈNE

Dans ce contexte, l'utilisation de vaccins à base d'ARN, comme ceux utilisés contre le Covid-19, faciliterait très certainement la tâche des concepteurs. Pour quelles raisons? D'abord, l'ARN étant assez facile à produire, on peut combiner différents ARN pour déclencher plusieurs réponses immunitaires complémentaires et simultanées, ou non, contre des variants du VIH ou faire évoluer la réaction, par exemple pour provoquer la synthèse de bNAbs. Ensuite, et l'exemple du Covid-19 le montre, l'ARN est efficace pour induire une réponse immunitaire. D'ailleurs, la société Moderna, rendue célèbre pour son vaccin contre le SARS-CoV-2, a annoncé

le 18 août 2021 avoir lancé un essai de phase 1 pour un vaccin à ARN messager contre le VIH.

Parallèlement à ces efforts déployés dans la stimulation de la production d'anticorps efficaces, de nouvelles approches vaccinales contre le VIH ont récemment été explorées. Elles s'appuient cette fois sur des lymphocytes T, en l'occurrence les lymphocytes T CD8 cytotoxiques. Ces globules blancs sont des acteurs clés dans la lutte contre le VIH, en ce qu'ils détruisent les cellules infectées.

Ce n'est pas la première fois que des vaccins basés sur l'induction de lymphocytes T CD8 sont imaginés, mais les échecs successifs ont mis en évidence les obstacles à surmonter. De fait, les premières tentatives portaient du postulat simple que l'induction de réponses T spécifiques du VIH serait suffisante pour voir un effet du vaccin. Ce n'était pas le cas. En quoi consistent ces obstacles?

Le premier est la capacité du VIH à muter très rapidement sous pression de façon à échapper à la reconnaissance des lymphocytes T CD8 dès les premières semaines suivant l'infection, de la même façon qu'il le fait pour ne plus être reconnu par les anticorps. Les pressions immunologiques induites par un vaccin peuvent également provoquer une mutation rapide d'épitopes clés et conduire à une adaptation rapide du VIH au vaccin.

Pour surmonter ce problème, la conception du vaccin doit se concentrer sur les immunogènes des lymphocytes T qui incluent les régions les plus conservées du VIH, que nous connaissons de mieux en mieux. Ces régions incluent des épitopes invariants, car leur mutation