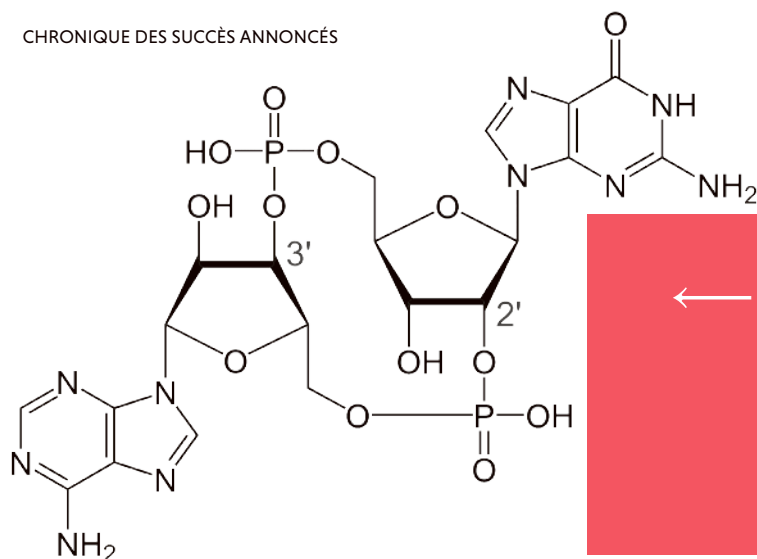




← La guanosine monophosphate-adénosine monophosphate cyclique (cGAMP) est l'association de deux nucléotides (les constituants de l'ADN) réunis par deux liaisons (3'et 2') formant ainsi un cycle. Cette molécule est un acteur essentiel du système immunitaire en ce qu'elle favorise la production de cytokines 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

impliquerait des défauts de réplication insurmontables pour le virus. Ils constituent donc des cibles de choix pour un vaccin.

Autre difficulté, il importe d'identifier précisément quels attributs des lymphocytes T favorisent une immunité anti-VIH efficace, la qualité de ces cellules, et non leur quantité, étant apparue comme un déterminant majeur. Les recherches montrent ainsi qu'un contrôle efficace de la réplication du VIH est obtenu par les lymphocytes T CD8, dotés de plusieurs fonctions à la fois (sécrétion de cytokines antivirales, cytotoxicité, prolifération...). La localisation dans l'organisme de ces lymphocytes T CD8 est un autre enjeu clé pour le contrôle du VIH. Compte tenu de l'importance des muqueuses dans la transmission du VIH, l'induction de ces cellules spécifiques du VIH de haute qualité et résidant dans ces tissus est certainement une nécessité.

Différentes approches sont explorées dans des modèles animaux et humains afin d'induire de tels lymphocytes. De l'ADN plasmidique, de l'ARN messager, diverses souches atténuées de virus (poxvirus, adénovirus, lentivirus, herpèsvirus...), ainsi que plusieurs

voies d'immunisation sont testées pour définir les meilleures formulations de vaccins. Ces différents vecteurs et facteurs influencent la localisation antigénique et le type de cellules immunitaires recrutées, et par conséquent, la qualité de la réponse des lymphocytes T mémoires qui s'ensuit.

DES ADJUVANTS QUI RÉVEILLEN... ET TUENT

De plus, l'utilisation d'adjuvants, c'est-à-dire de composés, inactifs seuls, mais augmentant l'efficacité du vaccin, offre des résultats très intéressants. Par exemple, la guanosine monophosphate-adénosine monophosphate cyclique (cGAMP) facilite l'activation spécifique des lymphocytes T CD8 et leur différenciation en cellules particulièrement efficaces pour reconnaître et éliminer des cellules infectées par VIH *in vitro* (voir la figure ci-dessous). Ces résultats ont été confirmés *in vivo* chez des souris contre un virus exprimant des antigènes du VIH.

Ces résultats ouvrent aussi la voie à des stratégies dites de «*shock and kill*» afin d'éliminer chez les malades les cellules réservoir. Ces

89

