

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

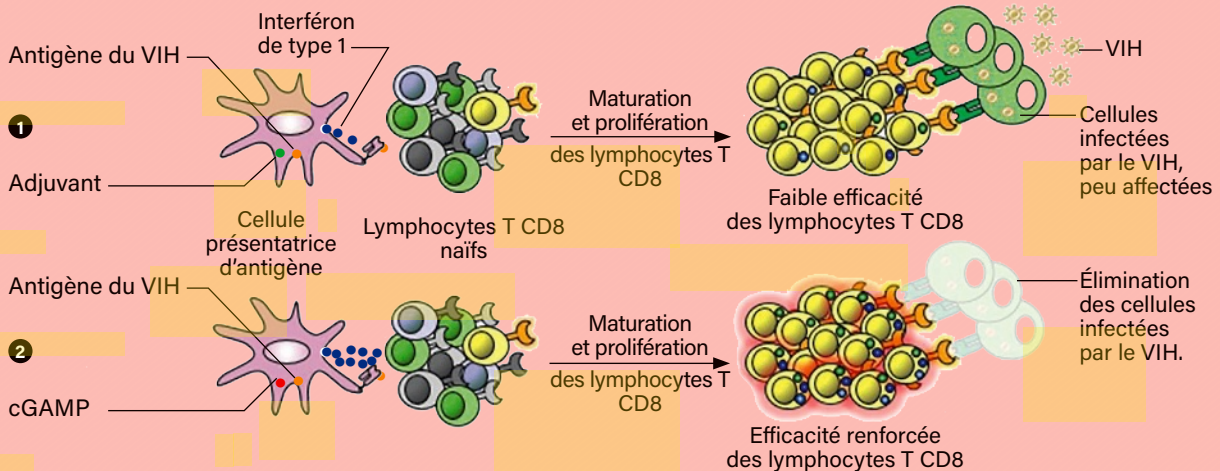
voies d'immunisation sont testées pour définir les meilleures formulations de vaccins. Ces différents vecteurs et facteurs influencent la localisation antigénique et le type de cellules immunitaires recrutées, et par conséquent, la qualité de la réponse des lymphocytes T mémoires qui s'ensuit.

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



Les adjuvants renforcent l'activité des vaccins. Ici, un antigène (*en orange*) est capturé par une cellule présentatrice d'antigène (*en violet*), qui, en l'exposant aux lymphocytes T CD8 naïfs et en libérant des cytokines comme l'interféron de type I (*en noir*), déclenche la maturation des lymphocytes qui, une fois activés, se mettent en chasse des cellules infectées par le VIH (*en vert*) afin de les reconnaître et les éliminer. Certains adjuvants (*en haut*) n'aident que peu à ce processus. D'autres, comme le cGAMP, rendent les lymphocytes T CD8 particulièrement efficaces dans cette tâche.

cellules sont infectées, mais ne produisent plus de virus à cause des traitements anti-rétroviraux : l'infection reste latente et reprend dès l'absence de traitement. Ces cellules échappant au contrôle immunitaire seraient réveillées (le *shock*) et puis éliminées (le *kill*) grâce à des réponses lymphocytaires T CD8 efficaces, induites à l'aide d'un adjuvant comme le cGAMP.

D'autres pistes encore sont explorées pour espérer venir à bout du VIH. De fait, un nouveau concept de vaccin thérapeutique fondé sur des interventions immunologiques a prouvé son efficacité dans des modèles animaux et dans des expériences *in vitro*. Une de ces pistes est celle des cytokines, ces composés qui coordonnent les acteurs du système immunitaire. En effet, les interleukines IL2, IL7 et IL15 sont importantes pour la survie des lymphocytes T et se complètent dans leur rôle, allant de l'induction des fonctions des lymphocytes T naïfs à la survie à long terme des lymphocytes T mémoires. En particulier, l'IL15 est un candidat très prometteur. Dans ce cadre, de nouvelles thérapies ciblant cette cytokine, comme les molécules N-803 et hetIL15, sont testées dans des essais précliniques dans lesquels elles ont déjà fait montre de leur efficacité à améliorer les fonctions cytotoxiques des lymphocytes T CD8 et des cellules dites « tueuses » (NK, pour *natural killers*).

à améliorer les réponses immunitaires face au VIH ; elle est basée sur les cellules dendritiques. Ces cellules occupent une place importante dans la vaccination car elles sont très efficaces pour capturer, traiter et présenter les antigènes aux lymphocytes T, qui apprennent ainsi à les reconnaître. L'idée est de prélever des cellules dendritiques chez des patients infectés, de les « charger » *in vitro* avec des antigènes viraux, puis de les injecter à ces mêmes patients. Cependant les résultats des premières études en ce sens n'ont pas été concluants, car il y a eu un rebond de la charge virale après l'arrêt du traitement. D'autres études cliniques ciblant cette fois des molécules comme le CD40, qui, directement à la surface des cellules dendritiques, joue un rôle important dans leur activation et leur maturation, sont en cours. Cette stratégie a d'ores et déjà fait ses preuves dans des modèles animaux.

L'importance pour un vaccin efficace contre le VIH de s'adapter à la variabilité du virus, d'induire une forte réponse immunitaire de qualité et de cibler les bons compartiments semble évidente avec le recul. Pourtant, il a fallu plus de trente ans de travail acharné pour le comprendre. Maintenant que le « cahier des charges » est bien établi, et au regard des progrès récents accomplis, les heures sombres appartiennent peut-être définitivement au passé...

DU CANCER AU VIH

Une attention particulière a également été portée vers les points de contrôle immunitaire (PCI). Ces molécules essentielles à la régulation des réponses immunitaires réfrèntent l'activation et la prolifération des lymphocytes T ainsi que leurs fonctions quand cela est nécessaire, évitant ainsi l'emballement du système immunitaire. Intervenir sur les PCI est au cœur des immunothérapies, dont l'objectif est d'améliorer les réponses immunitaires contre les tumeurs, qui détournent ces PCI à leur profit. Plusieurs composés désormais en bonne place dans l'arsenal thérapeutique anticancéreux sont aujourd'hui en lice pour devenir des molécules immuno-thérapeutiques anti-VIH. Des essais cliniques sont en cours chez des patients cancéreux infectés par le VIH. Ces avancées majeures fournissent une base scientifique pour le développement de thérapies combinées puissantes afin d'améliorer les réponses immunitaires et ainsi contrôler la réplication du virus.

Une dernière stratégie qui a aussi fait ses preuves dans le domaine du cancer pourrait aider

— Les auteurs —

> Victor Appay

est directeur de recherche à l'Inserm et travaille au laboratoire ImmunoConcept, à l'université de Bordeaux.

> Hugo Mouquet

dirige le laboratoire d'Immunologie humorale à l'institut Pasteur-Inserm, à Paris.

> Nabila Seddiki

est directrice de projets au Commissariat à l'énergie atomique et aux énergies alternatives (CEA).

Les auteurs reçoivent des financements pour leur recherche de l'Inserm, de l'institut Pasteur, du CEA, de l'ANRS et du Sidaction.

— À lire —

> N. Seddiki *et al.*, The potential of immune modulation in therapeutic HIV-1 vaccination, *Vaccines*, vol. 8(3), 2020.

> A. Gutjahr *et al.*, The STING ligand cGAMP potentiates the efficacy of vaccine-induced CD8+ T cells, *JCI Insight*, vol. 4(7), e125107, 2019.

> A. Ellis-Connell *et al.*, ALT-803 transiently reduces simian immunodeficiency virus replication in the absence of antiretroviral treatment, *J. Virol.*, vol. 92(3), e01748-17, 2018.

> H. Gruell *et F. Klein*, Antibody-mediated prevention and treatment of HIV-1 infection, *Retrovirology*, vol. 15, p. 73, 2018.