

Corrélat de protection pour la prévention de l'infection par le VIH

« *It's the neutralizing antibody, stupid!* »*

Francis Barin¹, Karl Stefic^{1,2}

¹Inserm U1259, université de Tours,
10 boulevard Tonnellé, 37004 Tours, France.

²Laboratoire de virologie et CNR VIH-laboratoire associé,
CHU Bretonneau, 2 boulevard Tonnellé, 37004 Tours, France.
francis.barin@univ-tours.fr

> L'obtention d'un vaccin contre le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) demeure un objectif essentiel, mais il se heurte à des difficultés majeures liées en grande partie à la diversité du virus et à l'absence d'identification de corrélat(s) de protection. Tous les essais cliniques de prévention réalisés jusqu'à ce jour, avec différentes stratégies vaccinales, se sont soldés par des échecs [1-5]. Les résultats modérément positifs qui avaient donné quelques espoirs il y a quelques années dans le cadre de l'essai RV144 en Thaïlande [3], n'ont d'ailleurs pas été confirmés par l'essai similaire HVTN 702 mené en Afrique du Sud [5]. La nécessité de mener une recherche fondamentale difficile, mais ambitieuse, avait été soulignée par bon nombre d'équipes de recherche, très rapidement après les premiers échecs vaccinaux, afin d'identifier le ou les corrélats de protection ainsi que le ou les immunogènes pertinents qui permettraient d'obtenir une immunité protectrice contre le VIH [6]. La pertinence de cette recherche a été confirmée durant la dernière décennie, par l'obtention d'anticorps monoclonaux neutralisants isolés de lymphocytes B de rares patients dits « *elite neutralizers* », et susceptibles d'inhiber *in vitro* l'infection par un large spectre de variants du VIH (*broadly neutralizing antibodies*, bnAb). Ces bnAb ciblent cinq régions de vulnérabilité dans les glycoprotéines d'enveloppe du virus [7-8]. Leur capacité à protéger contre l'infection a été démontrée dans le cadre d'essais d'immunisation passive

dans des modèles animaux, principalement chez le macaque [7, 9]. L'une des limites des essais pré-cliniques chez l'animal est que les épreuves virulentes sont effectuées avec un petit nombre de virus chimères SHIV (*simian-human immunodeficiency virus*), non représentatifs de la diversité génétique du VIH à laquelle l'espèce humaine est confrontée [10]. Une étape majeure vient d'être franchie grâce à deux essais cliniques de phase IIb en double aveugle contre placebo, qui montrent l'efficacité des anticorps neutralisants chez l'homme dans le contexte d'expositions naturelles au virus. Il convient de souligner que ces essais ont été réalisés avec le bnAb VRC01, l'un des tous premiers bnAb obtenus [11], pour lequel les données d'innocuité issues d'un essai de phase I étaient disponibles, mais que des bnAb de plus large spectre et de plus grande efficacité ont depuis été identifiés [7].

Les essais HVTN704/HPTN085 (2 699 participants) et HVTN703/HPTN081 (1 924 participants) ont été menés dans deux populations à risque, respectivement, des hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes en Amérique (principalement aux États-Unis) et en Europe, et des femmes exposées à un risque hétérosexuel en Afrique sub-Saharienne (principalement en Afrique du Sud), en respectant les exigences éthiques [12]. Les participants recevaient le bnAb VRC01 ou le placebo, toutes les huit semaines pendant 20 mois (10 administrations), et une consultation médicale comportant un dépistage d'infection par le VIH était réalisée toutes les quatre semaines.

Pour toute infection diagnostiquée, la sensibilité à la neutralisation du variant viral identifié était analysée avec des cellules TZM-bl, après construction de virus pseudotypés porteurs de l'enveloppe correspondante. Les résultats ont montré l'efficacité de la prophylaxie par VRC01, mais uniquement vis-à-vis des virus sensibles à ce bnAb pour lesquels la concentration inhibitrice à 80 % (CI₈₀) *in vitro* était inférieure à 1 µg/mL (efficacité protectrice de 75 %). Aucune différence n'était notée entre les groupes recevant le VRC01 et le groupe placebo dès lors que la CI₈₀ était supérieure à 1 µg/mL (efficacité protectrice de 4 % pour les virus avec CI₈₀ comprise entre 1 et 3 µg/mL, et de 3 % pour les virus avec CI₈₀ supérieure à 3 µg/mL) (Figure 1).

L'information majeure fournie par le résultat de ces premiers essais cliniques de grande envergure est qu'une protection contre l'infection par le VIH peut être obtenue chez l'homme si des anticorps neutralisants pré-existent à une concentration suffisante avant l'exposition au virus. Par analogie avec le dogme (désormais validé) selon lequel, pour les patients infectés par le VIH recevant un traitement antirétroviral efficace avec charge virale indétectable, le risque de transmission à un partenaire sexuel est quasi-nul (*undetectable = untransmissible*) [13], les essais HVTN704/HPTN085 et HVTN703/HPTN081 apportent la preuve, pour le VIH, que « neutralisation = protection », comme c'est le cas pour la quasi-totalité des infections virales. Il convient de garder à l'esprit que si le variant du VIH auquel un individu est

* « C'est l'anticorps neutralisant, idiot ! »

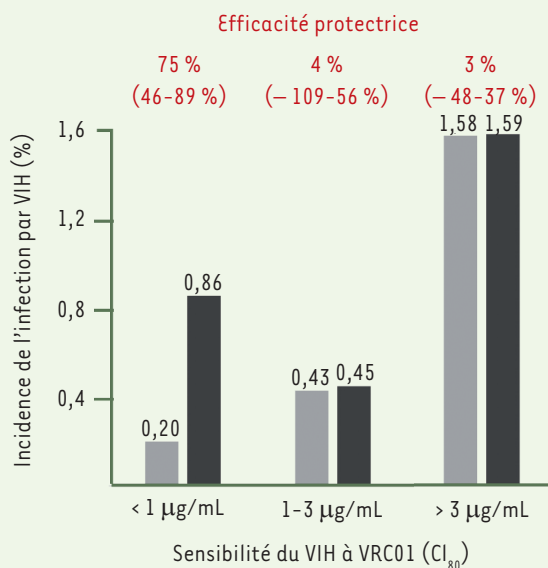


Figure 1. Incidence de l'infection par le VIH dans les groupes d'individus recevant l'anticorps monoclonal VRC01 (en gris clair) ou le placebo (en gris foncé), selon la sensibilité à VRC01 du virus transmis (mesurée par la concentration inhibitrice à 80 % [CI₈₀] : < 1 µg/mL, 1-3 µg/mL, ou > 3 µg/mL). Pour chacune des trois classes de CI₈₀, la valeur de l'efficacité protectrice de VRC01 contre l'infection est indiquée en rouge, avec son intervalle de confiance à 95 % entre parenthèses.

RÉFÉRENCES

1. rgp120 HIV Vaccine Study Group. Placebo-controlled phase 3 trial of a recombinant glycoprotein 120 vaccine to prevent HIV-1 infection. *J Infect Dis* 2005 ; 191 : 654-65.
2. Buchbinder SP, Mehrotra DV, Duerr A, et al. Efficacy assessment of a cell-mediated immunity HIV-1 vaccine (the Step Study): a double-blind, randomized, placebo-controlled, test-of-concept trial. *Lancet* 2008 ; 372 : 1881-93.
3. Rerks-Ngarm S, Pitisuttithum P, Nitayaphan S, et al. Vaccination with ALVAC and AIDSVAX to prevent HIV-1 infection in Thailand. *N Engl J Med* 2009 ; 361 : 2209-20.
4. Hammer SM, Sobieszczyk ME, Holly J, et al. Efficacy trial of a DNA/rAd5 HIV-1 preventive vaccine. *N Engl J Med* 2013 ; 369 : 2083-92.
5. Gray GE, Bekker LG, Laher F, et al. Vaccine efficacy of ALVAC-HIV and bivalent subtype C gp120-MF59 in adults. *N Engl J Med* 2021 ; 384 : 1089-100.
6. Burton DR, Desrosiers RC, Doms RW, et al. A sound rationale needed for phase III HIV-1 vaccine trials. *Science* 2004 ; 303 : 316.
7. Sok D, Burton DR. Recent progress in broadly neutralizing antibodies to HIV. *Nat Immunol* 2018 ; 19 : 1179-88.
8. Barin F, Stefic K. Anticorps neutralisants tri-spezifiques : une solution pour l'immunoprophylaxie ou l'immunothérapie anti-VIH. *Med Sci (Paris)* 2018 ; 34 : 109-11.
9. Pegu A, Hessel AJ, Mascola JR, Haigwood NL. Use of broadly neutralizing antibodies for HIV-1 prevention. *Immunol Rev* 2017 ; 275 : 296-312.
10. Barin F, Braibant M. HIV-1 antibodies in prevention of transmission. *Curr Opin HIV AIDS* 2019 ; 14 : 273-8.
11. Wu X, Yang ZY, Li Y, et al. Rational design of envelopes identifies broadly neutralizing human monoclonal antibodies to HIV-1. *Science* 2010 ; 329 : 856-61.
12. Corey L, Gilbert PB, Juraska M, et al. Two randomized trials of neutralizing antibodies to prevent HIV-1 acquisition. *N Engl J Med* 2021 ; 384 : 1003-14.
13. Rodger AJ, Cambiano V, Bruun T, et al. Risk of HIV transmission through condomless sex in serodifferent gay couples with the HIV-positive partner taking suppressive antiretroviral therapy (PARTNER): final results of a multicentre, prospective, observational study. *Lancet* 2019 ; 393 : 2428-38.
14. Walker B. The AMP trials: a glass half full. *N Engl J Med* 2021 ; 384 : 1068-9.
15. Kwong PD, Mascola JR. HIV-1 vaccines based on antibody identification, B cell ontogeny, and epitope structure. *Immunity* 2018 ; 48 : 855-71.

exposé n'est pas suffisamment sensible aux anticorps neutralisants présents, aucune protection contre l'infection ne peut être escomptée [14]. Ces deux essais cliniques constituent néanmoins une première étape très encourageante car ils n'utilisaient qu'un seul bnAb qui, de plus, n'est pas parmi les plus performants. Les résultats de nouveaux essais associant au moins deux bnAb plus puissants que VRC01 devraient confirmer la pertinence d'une protection contre l'infection par le VIH fondée sur la présence d'anticorps neutralisants, une notion essentielle dans le cadre d'un développement rationnel de vaccins contre ce virus. La piste de l'identification d'immunogènes susceptibles d'induire des anticorps neutralisants dirigés contre plusieurs sites de vulnérabilité du VIH est confortée, mais encore faudra-t-il, pour assurer la protection des personnes vaccinées, que ces immunogènes parviennent à induire des taux suffisants d'anticorps neutralisants [15].

Les résultats obtenus dans les essais HVTN704/HPTN085 et HVTN703/HPTN081 permettent également d'envisager la possibilité d'utiliser les bnAb pour une prophylaxie « pré-exposition » ne nécessitant que des administrations espacées

de plusieurs semaines, en tant qu'alternative à celle actuellement utilisée, fondée sur l'administration quotidienne, par voie orale, de l'association médicamenteuse emtricitabine et tenofovir. L'utilisation prophylactique de bnAb se heurtera cependant à la concurrence des molécules anti-virales à action ou libération prolongée (cabotégravir, rilpivirine), dont l'efficacité est désormais prouvée, et qui présentent l'avantage d'un coût de production très probablement inférieur à celui des bnAb et de conditions de conservation moins contraignantes. Du fait de la bonne tolérance des administrations d'immunoglobulines et de leur absence de toxicité, les bnAb pourraient être utilisés chez des nouveau-nés de mères séropositives présentant une charge virale détectable en fin de grossesse ou chez les nourrissons soumis à un risque d'infection post-natale par l'allaitement, à condition de disposer d'une association d'anticorps efficace quel que soit le variant. ♦

Protection against HIV-1 infection: "It's the neutralizing antibody, stupid!"

LIENS D'INTÉRÊT

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.