



*Le but de SIDABLOG est d'exposer, par le biais de lettres d'informations bimensuelles accessibles à tous, le contenu d'articles scientifiques récemment publiés dans les plus importantes revues internationales.*

## **Des anticorps encore plus efficaces !**

Si on est encore loin de posséder un vaccin préventif<sup>1</sup>, la production d'un vaccin curatif<sup>2</sup> est en revanche envisageable. Cela passe nécessairement par la découverte d'anticorps capables non seulement de bloquer le virus, mais encore aptes à reconnaître un large spectre de souches virales. Deux nouveaux anticorps possédant ces propriétés viennent justement d'être identifiés.

La recherche a fait des progrès considérables ces dernières années en s'appuyant sur les données immunologiques disponibles chez des personnes porteuses du virus. Il a ainsi été possible de définir des régions du virus capables de susciter une réponse immunitaire efficace. En prélevant les anticorps présents chez ces personnes, les plus performants<sup>3</sup> ont été retenus pour en définir la cible<sup>4</sup> au niveau des différents constituants du virus.

Cependant, cela ne suffit pas. Sur une cinquantaine d'anticorps de ce type présents chez le malade<sup>5</sup>, très peu sont réellement efficaces sur un large spectre de souches virales. Quatre anticorps de ce type ont pu être isolés au cours des quinze dernières années<sup>6</sup> : b12, 2G12, 2F5, 4E10. Ces anticorps neutralisants ont un rôle protecteur chez les primates mais sont efficaces sur un nombre restreint de virus. Toute la difficulté réside aussi dans le fait que le VIH est en mutation permanente. De plus, la quantité importante de souches existantes et les phénomènes de surinfection ajoutent encore à la diversité de ces virus.

Les anticorps doivent donc pouvoir reconnaître de nombreux virus pour permettre ensuite la production d'un vaccin efficace.

### **Il n'existe pas *un* mais *des* virus de l'immunodéficience humaine.**

Parmi ces nombreux virus on en distingue deux types : VIH-1 et VIH-2. Ils ont une origine commune mais ont considérablement divergé au cours de l'évolution<sup>7</sup>.

<sup>1</sup> C'est-à-dire empêchant complètement l'établissement d'une infection chez une personne au contact avec le virus pour la première fois.

<sup>2</sup> ou capable de bloquer la transmission du virus d'une cellule à une autre, en sorte que la quantité de virus circulant dans le sang devienne indétectable.

<sup>3</sup> On parle d'anticorps neutralisants car ils permettent d'empêcher la transmission du virus d'une cellule à une autre, et ceci *in vitro* mais également *in vivo*. Le meilleur modèle connu pour mener ce type d'études est le macaque.

<sup>4</sup> On parle alors d'épitopes.

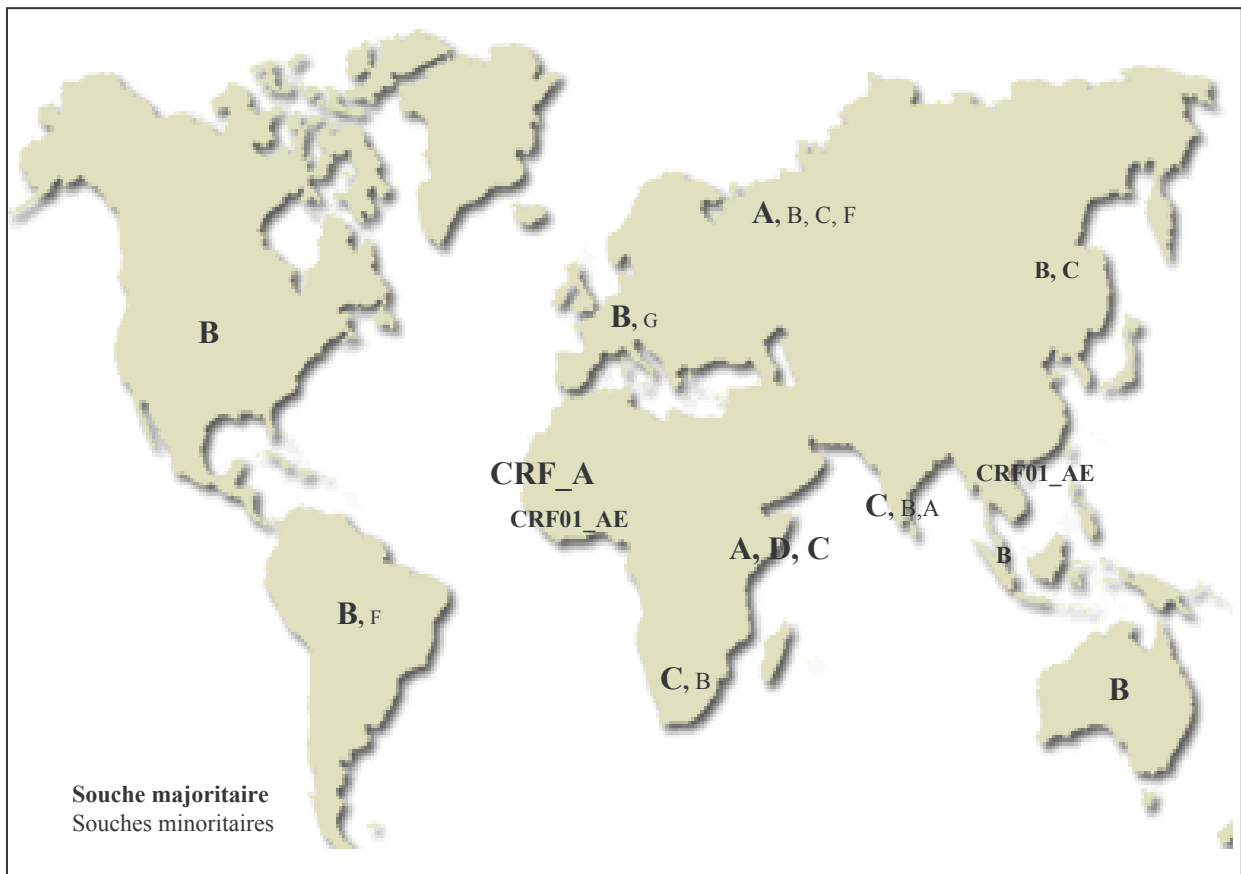
<sup>5</sup> Voir la lettre bimensuelle : *Sidablog n°12 (1-15 mars 2009)*.

<sup>6</sup> IgG3 2F5 : découvert en 1993. Isolé à partir d'une banque d'anticorps venant de patients porteurs du virus. IgG1 b12 : découvert en 1994. Le donneur initial de sang ayant conduit à la découverte de cet anticorps était un américain porteur asymptomatique, présumé infecté avec une souche de clade B du VIH-1. 2G12: découvert en 1995. 33 Donneurs asymptomatiques ou présentant de faibles symptômes cliniques. 4E10 : découvert en 1996. Donneurs asymptomatiques ou présentant de faibles symptômes cliniques.

<sup>7</sup> Voir la revue d'articles bimensuelle : *Sidablog n°16 (1-15 mai 2009)*.

Les VIH-1 sont actuellement classés en trois groupes: le groupe M (responsable de la pandémie), le groupe O (pour *Outlier*) et le groupe N (non-M non-O). Le groupe M est actuellement subdivisé en 9 sous-types (A, B, C, D, F, G, H, J, K) et 37 formes recombinantes (CRF01-CRF37) selon la nomenclature officielle<sup>8</sup>. Certains de ces sous-types (A et F par exemple) sont eux-mêmes subdivisés en sous-sous-types. Les formes recombinantes du virus sont elles-mêmes désignées par l'appellation CRF.

La distribution<sup>9</sup> des différentes souches de VIH-1 est résumée dans la **Figure 1**.



**Figure 1 : Répartition territoriale des principales souches du VIH (Type M)**

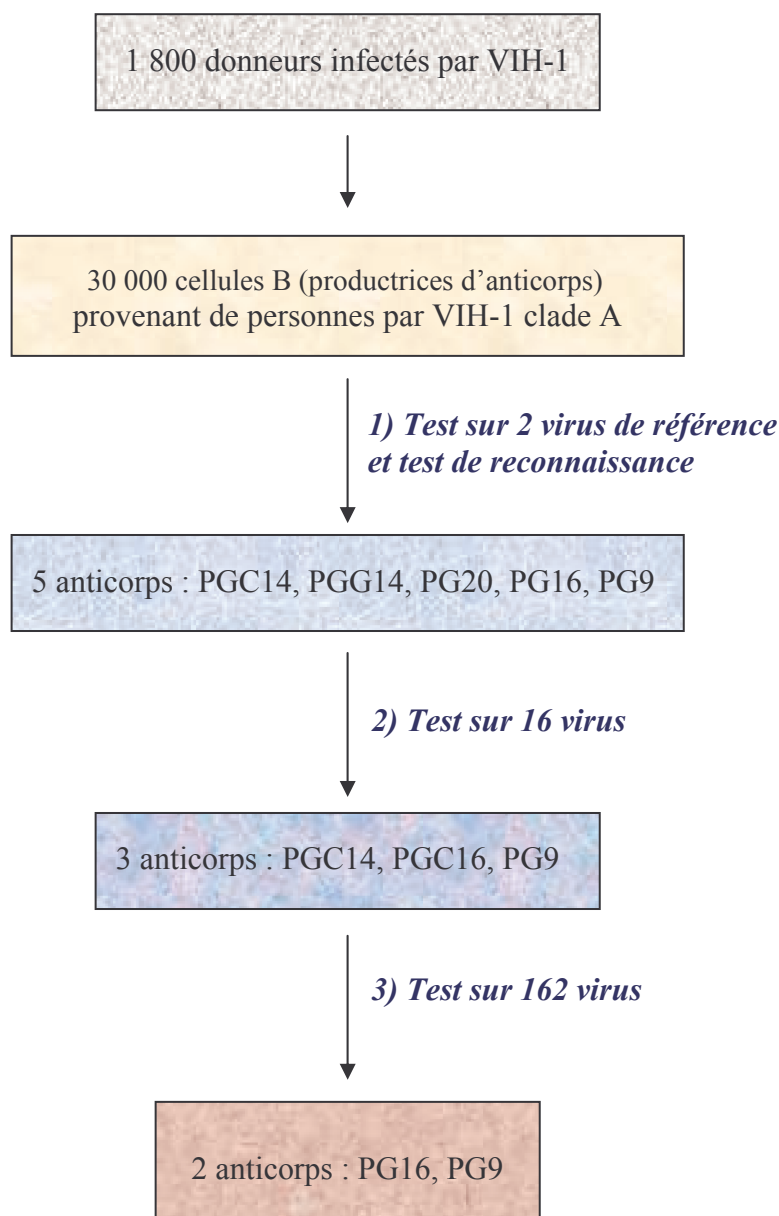
Il semble donc important de s'attacher à réduire la propagation de ces différentes souches virales pour enrayer la pandémie. Cela suppose des vaccins efficaces sur un grand nombre de ces souches.

<sup>8</sup> <http://hiv-web.lanl.gov>

<sup>9</sup> Dans les pays du Nord, le sous-type B est prédominant et il est responsable de l'épidémie initiale dans les pays industrialisés, en particulier l'Amérique du Nord et l'Europe de l'Ouest, dont la France. Par contre à l'échelle mondiale, les VIH-1 non-B représentent au moins 90 % des virus circulants. Les sous-types prédominants sont le sous-type C, responsable de 50 % des infections, principalement en Afrique du Sud et en Asie, le sous-type A et le sous-type D en Afrique de l'Est, le CRF02-AG en Afrique de l'Ouest et le sous-type B (12 %) en Amérique du Nord et en Europe. En Afrique centrale, circulent les différents groupes du VIH-1 (M, N et O), l'ensemble des sous-types du groupe M, et la majorité des formes recombinantes.

## Comment découvrir de nouveaux anticorps utilisables en vaccination curative ?

Dans cette optique<sup>10</sup> on a mené une étude d'envergure chez des malades infectés par des sous-types non B du VIH-1. On a recensé les anticorps de ces malades capables de reconnaître différents sous-types. L'intérêt de cette étude<sup>11</sup> se distingue par son ampleur. L'équipe a mis au point une méthode permettant d'étudier un grand nombre de patients et l'ensemble des anticorps dont ils sont porteurs. Ces étapes sont décrites dans la **figure 2**. Après reproduction de ces anticorps *in vitro*, on a évalué leur effet sur les principales souches virales existantes dans le monde. On a ainsi distingué les plus efficaces pour mieux les étudier.



**Figure 2 : Méthode utilisée pour la sélection des anticorps**

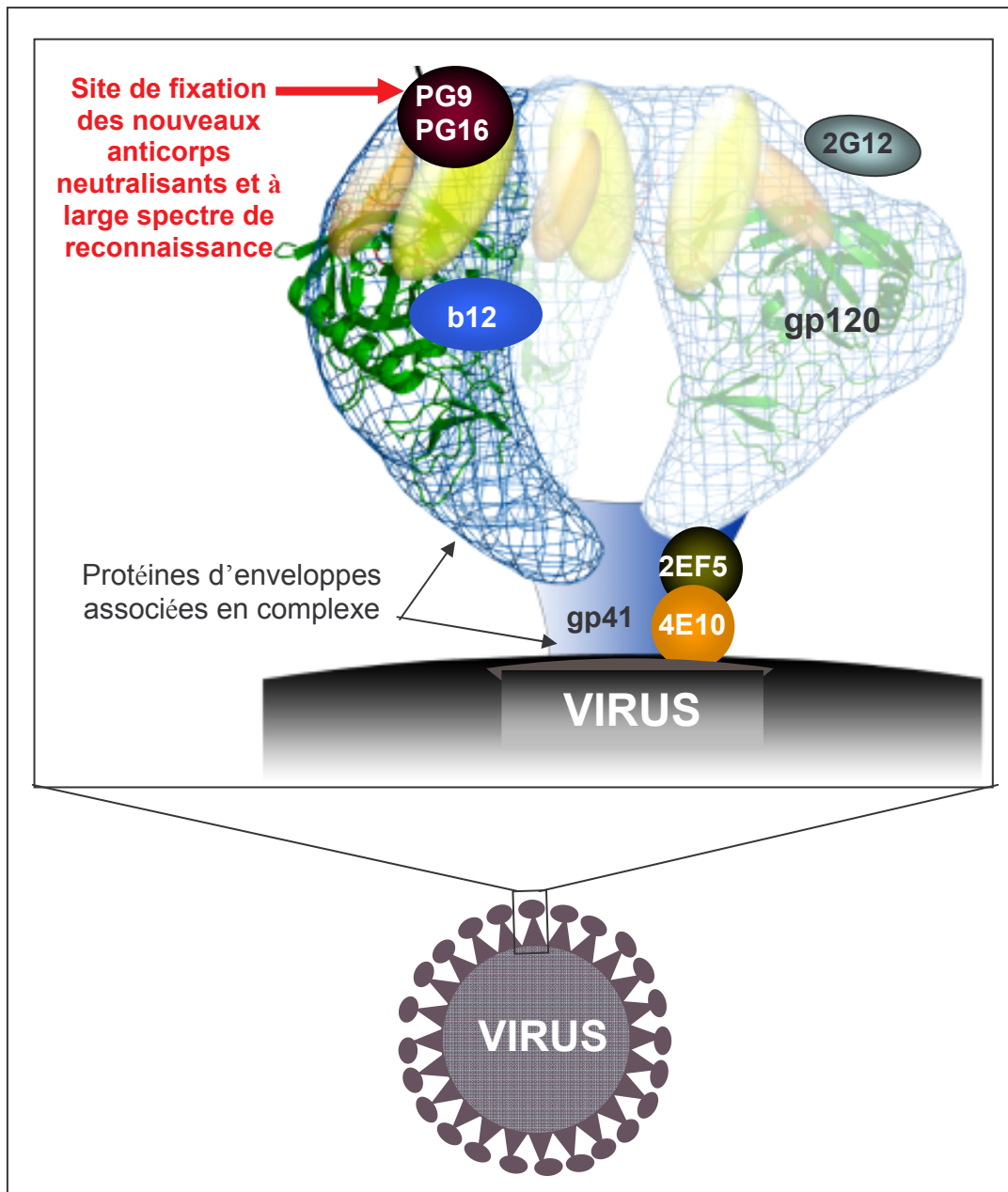
<sup>10</sup> Voir l'article: *Broad and Potent Neutralizing Antibodies from an African Donor Reveal a New HIV-1 Vaccine Target*. Walker LM, Sanjay K. Phogat & coll, Poignard P and Burton DR. Published online 3 September 2009 [DOI: 10.1126/science.1178746] (in *Science Express Reports*).

<sup>11</sup> Etude conduite au nouveau centre de recherche spécifiquement dédié à l'identification d'anticorps neutralisants à large spectre. C'est ce centre, hébergé par l'Institut Scripps de La Jolla, en Californie, et dirigé par le Pr Dennis Burton, qui est à l'origine de la découverte.

## Bilan

En plus des quatre anticorps neutralisants connus et capables de reconnaître de nombreuses souches virales, deux autres (PG9 et PG16), encore plus efficaces, viennent d'être découverts. On a identifié leur site spécifique de reconnaissance des protéines d'enveloppes du virus (**Figure 3**).

Ces deux nouveaux anticorps possèdent une zone de liaison sur le virus qui semble commune ou proche. Pourtant, malgré cette similitude, leurs mécanismes d'actions et leurs effets sont vraisemblablement bien différents.



**Figure 3** : Zone de reconnaissance sur les protéines d'enveloppes du virus des principaux anticorps neutralisants testés. Parmi ces anticorps, deux apparaissent entièrement nouveaux : PG9 et PG16.

La localisation du site de reconnaissance de ces anticorps sur une région bien particulière de la protéine d'enveloppe gp120 est intéressante. Elle confirme en effet que ce domaine conserve sa structure d'une souche virale à une autre, ce qui la rend susceptible d'être repérée par des anticorps neutralisants à large spectre de reconnaissance.

De plus, les anticorps découverts ici se montrent particulièrement efficaces même à faible concentration. Jusque là, les anticorps que l'on testait sur les animaux devaient être produits en grande quantité pour permettre d'observer leurs effets.

Ces deux nouveaux anticorps présentent de surcroît l'intérêt et l'originalité d'être particulièrement efficaces dans la reconnaissance des souches virales présentes chez les patients vivants dans les pays en voie de développement, c'est-à-dire là où on compte 95% des nouveaux contaminés chaque année. C'est une première, car jusqu'à présent les anticorps neutralisants étudiés concernaient d'abord les souches virales européennes.

L'étape suivante, la plus délicate, est de parvenir à produire en masse de tels anticorps. Cela constitue une difficulté de taille en raison de la variabilité génétique et de la complexité structurale des glycoprotéines de l'enveloppe du VIH-1. Cependant, les informations obtenues sur le site de reconnaissance de PG9 et PG16 sur gp120 devraient aider à lever ces difficultés : en s'intéressant à la structure du site plutôt qu'à sa séquence, on peut espérer une application thérapeutique.

Ces résultats doivent cependant être confirmés par d'autres études, en particulier chez l'animal.