



HAL
open science

Les anticorps IgA contre le VIH-1

Valérie Lorin, Hugo Mouquet

► **To cite this version:**

Valérie Lorin, Hugo Mouquet. Les anticorps IgA contre le VIH-1. *Virologie*, A paraître, Numéro spécial sur le VIH-1, 10.1684/vir.2024.1049 . pasteur-04581255

HAL Id: pasteur-04581255

<https://pasteur.hal.science/pasteur-04581255v1>

Submitted on 22 May 2024

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial 4.0 International License

Les anticorps IgA contre le VIH-1

Valérie Lorin¹, Hugo Mouquet^{1*}

¹Institut Pasteur, Université Paris Cité, INSERM U1222, Unité d'Immunologie Humorale, F-75015 Paris, France

*Correspondance : hugo.mouquet@pasteur.fr (H.M.)

English title: IgA antibodies against HIV-1

Mots clés: VIH-1 | anticorps | lymphocytes B | IgA | Muqueuses | bNAbs

Key words: HIV-1 | antibodies | B lymphocytes | IgA | Mucosa | bNAbs

Résumé

Les anticorps, et notamment les immunoglobulines A (IgA), jouent un rôle primordial dans les tissus muqueux en tant qu'effecteurs immunitaires contre les agents pathogènes et qu'immunomodulateurs du microbiote. Lors d'une infection par le virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (VIH-1), une réponse anticorps IgA systémique et muqueuse est déclenchée. Bien que les IgA sériques spécifiques de la protéine d'enveloppe du VIH-1 produites naturellement soient quantitativement et qualitativement plus faibles que leurs homologues IgG, elles possèdent également des propriétés antivirales telles que la neutralisation et les fonctions effectrices dépendantes du fragment Fc des anticorps. Les IgA neutralisantes peuvent bloquer la transmission muqueuse du VIH-1 dans des modèles animaux, indiquant que leur production par vaccination serait un élément important pour prévenir l'infection. Les premiers anticorps neutralisants à large spectre de classe IgA ont été identifiés très récemment chez certains individus vivant avec le VIH-1. Puisque l'induction par vaccination de ce type d'anticorps, potentiellement protecteur au niveau muqueux, est concevable, des efforts de recherche doivent donc être entrepris pour mieux comprendre leur développement et leurs fonctions. Dans cette revue, nous présentons les fonctions générales des anticorps IgA dans l'homéostasie et l'immunité antimicrobienne, et discutons leurs implications dans les réponses anticorps lors de l'infection par le VIH-1.

Abstract

Antibodies, and notably immunoglobulins A (IgA), are paramount in mucosal tissues as protective immune effectors against invading pathogens and immunomodulators of the microbiota. Upon human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) infection, systemic and mucosal IgA antibody responses are triggered. While naturally produced serum HIV-1 envelope protein-specific IgA are quantitatively and qualitatively weaker than their IgG counterparts, they also possess antiviral properties including neutralization and Fc-dependent functions. IgA neutralizers can block HIV-1 mucosal transmission in animal models, indicating that their elicitation by vaccination would be an important component for preventing infection. Moreover, the first genuine IgA broadly HIV-1 neutralizing antibodies (bNAbs) were recently identified in certain individuals living with HIV-1. Vaccine-based induction of IgA bNAbs potentially protective at the mucosal level is therefore conceivable. Hence, research efforts must therefore be undertaken to better understand their development and functions. In this review, we present the general functions of IgA in homeostasis and antimicrobial immunity and discuss their involvement in the antibody responses against HIV-1.

Introduction

L'infection par le virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (VIH-1) est principalement causée par transmission sexuelle, impliquant le passage du virus à travers les muqueuses urogénitale ou anale. Les muqueuses sont des barrières à la fois anatomiques (épithéliums mono- ou pluri-stratifiés) et biologiques (cellules de l'immunité innée, immunoglobulines, mucus et facteurs antimicrobiens) qui limitent ou bloquent la pénétration de pathogènes. Plusieurs mécanismes de pénétration et de transport du VIH-1 à travers ces épithéliums ont été proposés tels que : (i) la diffusion passive de particules virales libres suite à des brèches dans l'épithélium ; (ii) la transmigration par diapédèse de cellules infectées à travers la muqueuse par un mécanisme dit de « cheval de Troie » ; (iii) la capture de virions par les cellules de Langerhans ou les cellules dendritiques intra et/ou sous-épithéliales ; (iv) la transcytose (passage trans-/intra-cellulaire) du VIH-1 à travers les cellules épithéliales par endocytose. À la suite de son passage à travers les tissus muqueux, le virus infecte localement les cellules cibles (cellules de Langerhans, lymphocytes T CD4⁺, cellules dendritiques tissulaires), se propage dans les ganglions lymphatiques et se dissémine rapidement dans tout l'organisme par l'intermédiaire de virions libres et de cellules infectées [1]. En réponse à l'infection, des anticorps de type IgM, IgG et IgA dirigés contre les protéines du VIH-1 se développent, y compris au niveau des tissus lymphoïdes associés aux muqueuses, et continuent à être produits au cours de l'infection [2, 3, 4]. Les anticorps neutralisant le VIH-1 ciblent les glycoprotéines d'enveloppe du VIH-1 (Env ou gp160), des hétéro-trimères composés de trois sous-unités de surface (gp120) liées de manière non covalente à trois sous-unités transmembranaires (gp41) [3]. Des anticorps, non neutralisants, spécifiques d'autres antigènes viraux tels que les protéines structurales de la capsid (p24), et les protéines régulatrices (par exemple, Tat et Nef) sont aussi générés au cours de l'infection. La réponse immunitaire contre le VIH-1 mettant en jeu les anticorps et les cellules qui les produisent – les lymphocytes B – dite réponse humorale, est détectable environ une semaine post-infection. Celle-ci débute par l'apparition d'anticorps non-neutralisants anti-gp41 puis, anti-gp120 après trois à quatre semaines. Les premiers anticorps neutralisants (nAbs) anti-gp120 autologues – c'est-à-dire actifs contre le virus initialement transmis – apparaissent plusieurs mois après la séroconversion. Bien que très limitée, la réponse neutralisante autologue exerce néanmoins une pression de sélection importante sur l'évolution des quasi-espèces virales de VIH-1 au début et tout au long de l'infection [5]. Environ deux à quatre ans post-infection, environ 20 % des individus infectés par

le VIH-1 produisent des nAbs anti-gp160 hétérologues – c’est-à-dire capables de neutraliser *in vitro* divers isolats viraux testés en laboratoire, et environ 1 % développent des nAbs dit à large spectre (bNAbs pour *broadly neutralizing antibodies*) ayant un pouvoir neutralisant puissant contre plusieurs centaines d’isolats viraux [1]. De nombreux bNAbs ont désormais été clonés, produits sous forme d’anticorps monoclonaux et caractérisés en détail. Ils constituent un véritable espoir pour la lutte contre le VIH-1 à la fois pour le développement de stratégies thérapeutiques mais aussi pour la recherche vaccinale. Bien que l’immunoglobuline A (IgA) soit la plus abondante des classes d’anticorps produite dans l’organisme humain, ce n’est que très récemment que les premiers bNAbs de type IgA ont été décrits chez certains individus chroniquement infectés par le VIH-1 [4, 6]. De plus, la genèse et les fonctions des IgA induites naturellement ou après vaccination, en particulier leur rôle dans la protection contre l’infection - initialement très débattu - sont encore trop peu explorées. Malgré cela, des éléments en faveur d’une contribution fonctionnelle importante des anticorps IgA à la réponse humorale contre le VIH-1 s’accumulent, et sont présentés dans cette revue.

La structure et la biologie des IgA

Les immunoglobulines (Ig), dont les IgA, sont des glycoprotéines hétérodimériques composées de deux chaînes lourdes (IgH) et deux chaînes légères (IgL) reliées par des ponts disulfures et des liaisons non covalentes (*figure 1*). Chez l’homme, il existe deux sous-classes d’IgA, IgA1 et IgA2, issues d’une commutation de classe directe (IgM vers IgA1 ou IgA2) ou séquentielle (*via* un intermédiaire IgG) se produisant dans les lymphocytes B des tissus lymphoïdes en particulier, ceux associés aux tissus muqueux (MALT, *Mucosa-Associated Lymphoid Tissues*) [7]. Le niveau de glycosylation des IgA est plus important que celui des IgG, les N-glycanes contribuant à 6-7 % de la masse molaire des IgA1 et à 8-10 % de celle des IgA2 [8, 9]. Les glycanes des IgA peuvent promouvoir des interactions avec des microbes, commensaux ou pathogènes, mais aussi avec certaines protéines, glycoprotéines ou récepteurs. Les IgA1 sont caractérisées par une insertion de 16 résidus et la présence de 3 à 6 O-glycanes dans leur région charnière qui est ainsi plus longue et plus flexible que celle des IgA2 qui en est dépourvue (*figure 1*). En conséquence, les IgA1 sont plus sensibles au clivage par les protéases bactériennes que les IgA2 [10, 8, 11]. Les IgA possèdent des formes moléculaires hétérogènes : elles existent sous forme monomérique (IgAm, ≈ 160 kDa), dimérique (IgAd, ≈ 320 kDa), polymérique (IgAp) ou sécrétoire (S-IgA, ≈ 390 kDa) [12] (*figure 1*). La chaîne J (*Joining*) est un

polypeptide très conservé (15 kDa) permettant l'oligomérisation des IgA et des IgM pour former des immunoglobulines polymériques en liant de manière covalente, les portions C-terminales de la région Fc (*Crystalizable fragment*) de deux ou de cinq molécules d'anticorps monomériques, respectivement [13]. La chaîne J sert également de ligand pour le récepteur des immunoglobulines polymériques (pIgR) [14]. À la suite de l'interaction des IgAd avec le pIgR, la partie extracellulaire de ce dernier est clivée et constitue alors le composant sécrétoire (CS), fixé de manière covalente aux S-IgA [11] (*figure 1*). Le CS augmente ainsi la stabilité des S-IgA. De plus, le CS fournit aux S-IgA des sites d'ancrage au mucus [14], et leur confère également une résistance à la dégradation par les bactéries et les protéases digestives.

L'IgA est la classe d'anticorps la plus abondamment produite dans l'organisme humain (75 mg/kg/jour) en comparaison à l'IgG (≈ 22 mg/kg/jour) ou à l'IgM (≈ 7 mg/kg/jour). L'IgA se place en proportion au second rang des immunoglobulines totales circulant dans le sang (1-3 mg/ml) après l'IgG (≈ 12 mg/ml) [9, 15]. Les IgA1m sont majoritaires dans le sérum (ratio IgA1:IgA2 de 9:1), et sont produites par des plasmocytes de la moelle osseuse, de la rate et des ganglions lymphatiques [16]. Les IgA produites dans les muqueuses sont majoritairement des IgAd, et la production intestinale des S-IgA est estimée à environ 3 g/adulte/jour [17]. Les S-IgA sont prédominantes dans le lait, le colostrum, les larmes, la salive et les sécrétions externes qui baignent les surfaces des tractus respiratoires, gastro-intestinaux et uro-génitaux [16, 18]. Chez les individus sains, la proportion des deux sous-classes d'IgA varie en fonction du site muqueux : 80-90 % IgA1 dans les sécrétions nasales et génitales de l'homme, 64 % IgA1 dans la salive, 60 % IgA2 dans le colon et les sécrétions génitales de la femme [14, 11]. Chez les individus infectés par le VIH-1, les IgG anti-VIH-1 prévalent dans le sérum, les sécrétions cervico-vaginales, le sperme et l'urine. *A contrario*, les IgA anti-VIH-1 sont largement majoritaires dans l'intestin sous forme de S-IgA [19, 20, 21].

Les récepteurs aux IgA

Les IgA possèdent un récepteur pour leur région Fc, le Fc α RI (ou CD89), exprimé à la surface des monocytes, des polynucléaires neutrophiles et éosinophiles, et de plusieurs sous-populations de macrophages telles que les cellules de Kupffer, des cellules dendritiques, qui sont présentes au niveau de la moelle osseuse, des ganglions lymphatiques, de la rate, de l'appendice et des amygdales [22]. L'expression du CD89 sur une fraction de cellules *Natural Killer* (NK) a aussi été rapportée [23]. Le CD89 est le récepteur aux IgA le mieux caractérisé,

mais d'autres récepteurs fixant les IgA ont également été décrits tels que le récepteur à la transferrine, CD71 (ou TfR) [24], la Dectine-1 ou le récepteur DC-SIGN (*Dendritic cell-specific intercellular adhesion molecular 3-grabbing non-integrin*) [25] (*figure 2*). Le récepteur membranaire CD89 se compose de deux domaines extracellulaires (EC1-EC2), d'une région transmembranaire et d'une courte queue cytoplasmique [26, 27]. Les études cristallographiques montrent qu'un monomère d'IgA se fixe simultanément à deux molécules de Fc α RI *via* son fragment Fc (stœchiométrie 2:1) [28], suggérant qu'une IgAd pourrait théoriquement interagir avec 4 Fc α RI. A l'inverse, le Fc d'une IgG se fixe à un Fc γ R (stœchiométrie 1:1) [29]. Les IgA1 et les IgA2 dimériques ont une meilleure affinité pour le Fc α RI et DC-SIGN, respectivement [30]. Par ailleurs, les complexes immuns formés par les IgA se fixent avec une plus forte affinité au CD89 en comparaison aux IgAm et IgAd non complexées [25, 15, 30], témoignant du rôle de la polymérisation des IgA dans l'avidité et la stabilité de la fixation au CD89. Le CD89 est un régulateur clé de l'immunité. En effet, l'interaction du CD89 avec les IgA seules ou complexées à l'antigène peut initier une réponse immune soit pro-, soit anti-inflammatoire en fonction du contexte, mais est aussi dépendante de la sous-classe (IgA1 ou IgA2) et du niveau de glycosylation des IgA [31, 12, 30, 32]. Par exemple, au cours de réponses T dépendantes contre les pathogènes, les IgA2d de haute affinité induisent une forte réponse pro-inflammatoire lors de l'infection [30].

Le récepteur humain des immunoglobulines polymériques (pIgR, 83 kDa) est une protéine membranaire hautement glycosylée, composée d'un ectodomaine à cinq domaines Ig en tandem (D1 à D5), d'un domaine transmembranaire et d'un domaine intracellulaire [13] (*figure 2*). Le pIgR est exprimé à la surface basolatérale des cellules épithéliales, des entérocytes du tractus gastro-intestinal, des cellules alvéolaires du système respiratoire, des glandes salivaires, du foie, des reins, de la vessie, et d'autres tissus chez la femme (sein, endomètre, col de l'utérus) [33]. Il a pour fonction de transporter par transcytose des IgAd et IgM pentamériques du pôle basal au pôle apical des cellules épithéliales des muqueuses [34]. L'internalisation du ligand au pôle basal par endocytose et le clivage protéolytique du pIgR uniquement à la surface apicale explique l'orientation unidirectionnelle de ce transport. Un ligand internalisé au pôle basal a donc trois devenir possibles : (i) transcytose à la surface apicale; (ii) recyclage à la surface basale; (iii) dégradation [35].

Les fonctions antivirales des IgA contre le VIH-1

La protection des muqueuses et l'inhibition de la transcytose virale par les IgA

Le rôle des IgA dans l'homéostasie et l'immunorégulation du microbiote intestinal, ainsi que dans l'immunité contre les agents pathogènes est désormais bien établi [25, 12, 36]. Les IgA jouent en effet un rôle majeur dans la protection des tissus muqueux contre les microorganismes. Par l'intermédiaire du pIgR, les IgAd et les S-IgA présentes au niveau muqueux exercent une fonction neutralisante à trois niveaux : (i) dans la lumière de la cavité de l'organe, elles préviennent l'adhésion sur des récepteurs cellulaires et l'invasion de bactéries, virus, parasites et neutralisent les toxines bactériennes, par agglutination et immobilisation; (ii) dans l'épithélium, les IgAd ont aussi la capacité de neutralisation intracellulaire de virus tels que le virus de Sendaï, le rotavirus et le VIH-1 [37]; (iii) dans la *lamina propria*, les IgAd peuvent aider à l'excrétion d'antigènes et de microorganismes vers la lumière de la cavité où ils seront éliminés, c'est le phénomène dit d'exclusion immune [38, 16]. Les anticorps, en particulier les S-IgA, jouent un rôle fondamental dans le processus d'exclusion immune en piégeant les pathogènes dans le mucus par l'adhésion aux mucines [39]. Par ailleurs, les IgA étant glycosylées, de nombreux glycanes peuvent interagir avec les *pili* (structures protéiques présentes à la surface de la paroi de certaines bactéries), empêchant ainsi l'attachement des microbes aux surfaces des muqueuses [40, 11]. Enfin, des IgA de haute affinité peuvent agglutiner des bactéries « filles » immédiatement après leur division selon un mécanisme appelé « croissance enchaînée ». Les IgA peuvent ainsi, « désarmer » ou éliminer des espèces bactériennes potentiellement invasives de la lumière intestinale [41].

La transcytose est le passage trans-/intra-cellulaire de particules virales libres à travers des cellules épithéliales polarisées du pôle apical vers le pôle basal conduisant à l'internalisation par endocytose des virions dans des compartiments multi-vésiculaires sans induire d'infection [42, 43, 44]. Ce mode de transmission est d'une efficacité très faible, moins de 0,02 % de l'inoculum initial, démontrant que l'épithélium génital est une barrière assez efficace contre le VIH-1 [45]. Par ailleurs, les cellules épithéliales des muqueuses étant dépourvues du récepteur conventionnel CD4, l'attachement et l'entrée du VIH-1 passent par des récepteurs alternatifs [46]. Parmi eux, nous pouvons citer : (1) les glycosphingolipides (lacto-céramide sulfaté et galactosyl-céramide au niveau vaginal et de l'exocol, respectivement). Une interaction de la boucle V3 de la gp120 ou du peptide ELDKWA de la gp41 avec les galactosyl-céramides pourrait en effet initier la transcytose virale par un mécanisme d'endocytose impliquant la cavéoline et des radeaux lipidiques [47, 48] ; (2) les protéoglycanes à héparane sulfaté (HSPG). La fixation

de la boucle V3 aux HSPG conduit à l'endocytose associée à la clathrine et à la transcytose virale [45, 49, 50, 48] ; (3) des molécules d'adhésion telles que ICAM-1 (*Intercellular adhesion molecule 1*) ou LFA-1 (*Lymphocyte function-associated antigen 1*) pourraient aussi servir de récepteurs viraux à la surface des cellules épithéliales [46]. Les particules de VIH-1 libres transcytosées au niveau basal sont encore infectieuses [42, 51], et les virions associés aux cellules sont transcytosés plus efficacement que les virus libres, probablement par la formation de synapses virologiques entre les cellules infectées et les cellules épithéliales [42, 45]. Enfin, divers travaux basés sur l'utilisation d'un système de transcytose *in vitro* ont montré que les IgA anti-VIH-1 seraient capables d'inhiber le transport du VIH-1 à travers une monocouche de cellules épithéliales [52, 53, 54, 55] (*figure 3A*). Cependant, nos travaux utilisant le même type de modèle de transcytose *in vitro* sur des épithéliums muqueux humains ont montré que des bNAbs produits sous forme d'IgG ou d'IgA recombinantes et ciblant différentes régions de l'enveloppe virale n'ont pas cette propriété de bloquer la transcytose. Par contre, ils sont capables de neutraliser les virions VIH-1 transcytosés [51, 6].

La neutralisation virale et les fonctions effectrices dépendantes du Fc des IgA

La neutralisation correspond à l'inhibition des interactions du VIH-1 avec ses récepteurs (CD4)/corécepteurs (CCR5 ou CXCR4) cellulaires et/ou de la fusion virale par la fixation de nAbs aux glycoprotéines d'enveloppe du VIH-1. Ainsi, les nAbs bloquent l'entrée virale mais peuvent aussi assurer des fonctions effectrices dépendantes du Fc conduisant à la destruction des cellules infectées empêchant ainsi de nouveaux événements d'infection et la propagation virale [56] (décrites ci-dessous). La neutralisation a donc pour conséquence, la perte du pouvoir infectieux du virus (*figure 3B*). La capacité protectrice d'anticorps d'isotype IgG1 *versus* IgA2 soit neutralisants, soit non neutralisants (nnAbs) mais capables de déclencher la destruction des cellules infectées par un mécanisme de cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps (ADCC, *Antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity*), a été évaluée dans plusieurs études. Dans des modèles d'infection du VIH-1 *in vitro*, *ex-vivo* sur des explants humains et *in vivo* sur des primates non humains (PNH) après administration intra-rectale du virus SHIV (*Simian-human immunodeficiency virus*), les nAbs confèrent clairement une meilleure protection muqueuse contre le VIH-1 comparés aux nnAbs même lorsque ceux-ci sont testés en combinaison. Dans ces études, l'effet protecteur des nAbs IgG1 était supérieur à celui des IgA2 [57, 58]. Nous avons étudié les effets de bNAbs IgG1 et IgA1/IgA2 représentatifs ciblant

différents épitopes de l'Env sur la transcytose du VIH-1 dans un test *in vitro*, et avons montré que les bNAbs sous forme d'IgG ou d'IgA n'interfèrent pas avec la transcytose virale en conditions de virus libres ou associés aux cellules mais qu'ils sont capables d'inhiber l'infectivité des virions transcytosés. L'analyse par microscopie confocale des monocouches de cellules épithéliales confirmait bien la présence de complexes immuns bNAbs-virions à l'intérieur des cellules [51]. Ceci suggère que la capacité de neutralisation des anticorps, quelle que soit la classe, est une fonction antivirale primordiale pour protéger les muqueuses de la transmission du VIH-1. Toutefois, une étude comparative des anticorps IgG et IgA polyclonaux isolés de sérums et de lavages cervico-vaginaux et rectaux de femmes vivant avec le VIH-1 montrait que les nAbs de sous-type IgG sont largement prédominants par rapport aux nAbs IgA [59]. Cependant, il est important de noter que la détection des IgA dépend de la sensibilité des tests utilisés et que celle-ci varie très certainement en fonction du mode de collection, de traitement et de stockage des échantillons.

Une protection complète *in vivo* nécessiterait très probablement l'action d'anticorps anti-VIH-1 polyfonctionnels, c'est-à-dire présentant diverses activités antivirales au premier rang desquelles, l'activité neutralisante, mais aussi des fonctions effectrices dépendantes du Fc des immunoglobulines [60, 56]. Les fonctions effectrices liées à la région Fc des anticorps requièrent la formation d'un complexe tripartite comprenant le fragment de fixation à l'antigène (Fab, *fragment antigen-binding*) de l'anticorps avec la protéine virale exprimée à la surface d'une cellule infectée et le fragment Fc de celui-ci avec les récepteurs Fc présents à la surface d'une cellule effectrice de l'immunité innée (telles que les cellules NK, monocytes/macrophages, polynucléaires neutrophiles...) ou des molécules du complément [22] (*figure 3C*). Contrairement aux nAbs, les nnAbs ne bloquent *a priori* pas l'entrée du VIH-1 dans les cellules, mais peuvent toutefois être doués de fonctions effectrices permettant l'élimination des cellules infectées. Ces activités antivirales conduisent à une diminution de la virémie et à un ralentissement de la réplication virale, mais ne sont pas suffisantes pour empêcher une éventuelle infection *de novo* [56]. En effet, les nnAbs effecteurs peuvent éliminer des cellules infectées *in vivo* dans des souris humanisées, et accélèrent la clairance du virus, suggérant qu'ils pourraient altérer la course de l'infection par le VIH-1 *in vivo* [61]. Cependant, il n'a pas été catégoriquement démontré que les seules fonctions effectrices en absence de neutralisation, peuvent protéger contre l'infection dans les modèles de PNH [56].

Les IgA pourraient induire la destruction de cellules infectées par le VIH-1 par un processus d'ADCC (*figure 3C*). Par exemple, l'anticorps anti-gp41 2F5-IgG1 [62], exprimé sous forme d'une IgA2, engagerait le Fc α RI exprimé à la surface de monocytes pour permettre la lyse par ADCC de cellules infectées par le VIH-1 [63]. De plus, 2F5-IgA2 et 2F5-IgG1 ou 2F5-IgA2 et 10E8-IgG coopéreraient pour augmenter la lyse des cellules cibles par ADCC [63]. Les monocytes et les cellules NK conduiraient à des niveaux d'ADCC équivalents tandis qu'ils seraient moindres avec les polynucléaires neutrophiles [64]. Ces différences peuvent être attribuées à différents niveaux d'expression des FcR, à différents mécanismes [perforine-granzymes, NET (*Neutrophil extracellular traps*)] avec différentes efficacités de mort cellulaire ou les deux [64].

Les IgA peuvent également promouvoir la phagocytose ou ADCP (*Antibody-dependent cell-mediated phagocytosis*) de virions ou de cellules infectées par le VIH-1 (*figure 3C*). Les travaux de Wills et collaborateurs montrent que deux nnAb anti-VIH-1, HG129 et HG130, isolés d'un individu vacciné lors de l'essai vaccinal RV144 (détaillé ci-dessous) [65], et testés sous forme d'IgA dimériques et polymériques, sont capables d'induire l'ADCP *in vitro* [66]. Un autre travail démontre que l'internalisation de virions VIH-1 dépend de la spécificité et de l'isotype / sous-classe de l'anticorps et de l'épitope ciblé. Ainsi, les IgA anti-Env peuvent entraîner l'internalisation de virions VIH-1 infectieux par des monocytes primaires utilisés comme effecteurs, bien que celle-ci soit diminuée en comparaison aux anticorps de sous-classe IgG1 [67, 68]. Une autre étude indique que l'anticorps 2F5-IgA2 induit la phagocytose liée au Fc α RI, à la fois de billes recouvertes de protéines gp41 et de lymphocytes T primaires infectés, plus efficacement que sous la forme d'une IgG1. Les monocytes et les polynucléaires neutrophiles joueraient donc un rôle clé comme cellules effectrices pour l'ADCP de cellules infectées reconnues par les IgA anti-Env [69].

La cytotoxicité cellulaire dépendante du complément (CDC) induite elle aussi par le fragment Fc des anticorps passe par l'activation de la cascade du complément qui comprend trois voies distinctes : la voie classique, la voie alterne et la voie des lectines. Tandis que les IgA sont incapables de recruter la voie classique du complément par une absence de fixation à la molécule C1q, elles pourraient activer la voie alterne par le recrutement de la molécule C3 [70] et la voie des lectines par liaison à la protéine MBL (*Mannose-binding lectin*) [71]. Seule une étude portant sur 300 plasmas de vaccinés RV144 concluait que les IgA polyclonales assurent certaines fonctions effectrices telles que le dépôt du complément mesuré avec des billes

recouvertes de la protéine gp120, mais aussi la phagocytose par les neutrophiles et la dégranulation des cellules NK [72]. La capacité d'IgA monoclonales anti-VIH-1, y compris des bNAbs IgA, à induire la CDC de cellules infectées reste à être étudiée.

La réponse IgA muqueuse contre le VIH-1

L'immunité humorale au niveau des muqueuses est structurellement et fonctionnellement distincte de celle opérant au niveau périphérique [39]. Le système immunitaire des muqueuses est organisé en sous-compartiments anatomiques et fonctionnels distincts, les sites inducteurs et les sites effecteurs (*Lamina propria* de diverses muqueuses et épithéliums de surface). Les sites inducteurs de réponses immunes sont des tissus lymphoïdes hautement organisés des muqueuses (MALT, *Mucosa-associated lymphoid tissues*) ressemblant à des ganglions lymphatiques dépourvus de vaisseaux lymphatiques afférents. Les MALT sont eux-mêmes répartis dans différentes régions anatomiques de l'organisme telles que les bronches (BALM, *Bronchus-associated lymphoid tissue*), le nasopharynx (NALT, *Nasopharynx-associated lymphoid tissue*) et l'intestin (GALT, *Gut-associated lymphoid tissue* qui comprend principalement, les plaques de Peyer et les follicules lymphoïdes isolés) [73, 74]. Chez l'homme adulte, les tissus effecteurs contiennent 70-90 % de plasmocytes sécrétant d'IgA qui expriment des niveaux importants de chaîne J cytoplasmique. Les IgA ainsi constituées représentent les molécules effectrices solubles [14]. Considérant que l'infection par le VIH-1 est principalement acquise après passage des tissus muqueux et plus rarement, de la mère à l'enfant (par le passage transplacentaire, par le lait maternel ou au moment de l'accouchement), la présence d'IgA dans ces tissus et leurs sécrétions est de première importance. Il est toutefois à noter que chez les individus vivant avec le VIH-1, les IgG prédominent par rapport aux IgA dans les tractus génitaux féminin et masculin alors que les S-IgA sont largement majoritaires par rapport aux IgG dans le tractus intestinal [21, 20, 19]. Par ailleurs, il faut aussi préciser qu'il se produit de nombreuses perturbations directes et/ou indirectes dans le compartiment lymphocytaire B au cours de l'infection par le VIH-1 qui concourent à un appauvrissement des anticorps IgA anti-VIH-1 dans les muqueuses en lien avec une commutation de classe IgA altérée ou inhibée par l'activité de la protéine virale Nef [12]. Malgré cela, plusieurs études suggèrent que la présence d'IgA anti-VIH-1 dans les sécrétions génitales de sujets hautement exposés au VIH-1 mais qui demeurent séronégatifs (HESN, *Highly exposed and seronegative individuals*) est associée à la protection contre l'infection [52]. Ainsi,

il a été montré que des Fab IgA anti-gp41 dérivés des lymphocytes B des muqueuses vaginales de femmes HESN sont capables à la fois, de bloquer *in vitro* la transcytose du virus à travers les cellules épithéliales et de neutraliser l'infection de lymphocytes T CD4⁺ par le VIH-1 [53]. Néanmoins, outre l'immunité humorale muqueuse spécifique du VIH-1 (réponses IgA), des facteurs de l'immunité cellulaire (lymphocytes T CD4⁺ et CD8⁺, chimiokines), de l'immunité innée [cellules NK, APOBEC3G (*Apolipoprotein B mRNA editing enzyme catalytic subunit 3G*), Interleukine IL-22] et des caractéristiques génétiques des HESN favoriseraient leur avantage immunologique face au VIH-1 [75, 76]. Toutefois, davantage d'études sont requises afin de préciser les mécanismes d'induction et la nature de ces anticorps anti-VIH-1 chez les HESN et de déterminer précisément leur prévalence dans cette population. Les IgA dans les muqueuses peuvent activer localement des processus immunitaires distincts de ceux induits par les IgG tels que l'exclusion de pathogènes dépendante du pIgR et l'agrégation par les S-IgA mais aussi, des mécanismes communs comme les activités effectrices dépendantes du Fc - l'ADCC ou l'ADCP. Les IgA se fixent sur les récepteurs FcαRI exprimés par exemple par les polynucléaires neutrophiles et les monocytes/macrophages [23], tandis que les IgG interagissent avec les récepteurs FcγR présents à la surface de nombreuses cellules immunitaires y compris les cellules NK [22]. Une coopération entre IgA et IgG ayant des activités antivirales complémentaires, y compris des fonctions effectrices liées au Fc, pourraient concourir à une meilleure protection des muqueuses contre le VIH-1, comme par exemple, avec les S-IgA et les IgG transsudatées. Ainsi, l'administration intraveineuse de l'IgG1 HGN194 seule (17 %) ou combinée au même anticorps sous forme d'IgA2d (100 %), d'IgA1d (83 %) ou des deux (83 %) par voie rectale à des macaques montre une protection (exprimée en pourcentage) contre l'infection SHIV à forte dose par la même voie [77, 78]. D'après les auteurs, ces résultats peuvent s'expliquer par une coopération dans laquelle les S-IgA muqueuses se fixent aux virions infectieux, les neutralisent et/ou préviennent leur transcytose à travers la barrière épithéliale, et si des particules virales pénètrent l'épithélium, elles sont neutralisées par les IgG circulantes. Ainsi, les IgA muqueuses et les IgG circulantes anti-VIH-1, à large spectre de neutralisation ou non, pourraient coopérer pour conférer une meilleure protection *in vivo* contre le VIH-1 [4].

La réponse anticorps périphérique et les bNAbs IgA contre le VIH-1

A côté des anticorps IgG anti-VIH-1 qui se développent en réponse à l'infection, des IgA spécifiques, en quantité plus faible, sont aussi détectées dans le sang des différentes

populations de sujets infectés - individus contrôleurs (définis ci-dessous), avirémiques et virémiques en phase aiguë ou chronique [79, 80, 81, 3]. Des niveaux élevés d'IgA totales sériques sont observés au début de l'infection et seraient dû à l'activation polyclonale de lymphocytes B non-spécifiques du VIH-1. L'augmentation du titre d'IgA totales, associée à une expression diminuée du CD89, constituerait un marqueur potentiel de progression de la maladie vers le stade sida [12]. Certains individus vivant avec le VIH-1 contrôlent naturellement l'infection en absence de traitement. Parmi eux, on distingue les contrôleurs d'élite caractérisés par une virémie indétectable et représentant moins de 1 % des sujets séropositifs, les contrôleurs virémiques et les contrôleurs ayant reçu un traitement antirétroviral appelés contrôleurs post-traitement. Les contrôleurs d'élite ont un profil d'anticorps anti-Env assez particulier en termes de sous-classes d'IgG, de spécificité et de glycosylation. Ces anticorps sont par ailleurs polyfonctionnels, c'est-à-dire qu'ils sont capables d'induire plusieurs activités antivirales distinctes (neutralisation, ADCC, ADCP, dépôt du complément, ou activation des cellules NK par exemple). L'hypothèse d'une contribution majeure de ces anticorps polyfonctionnels dans le contrôle naturel de l'infection par le VIH-1 a donc été formulée [82]. Une étude comparative des IgA plasmatiques anti-VIH-1 produites dans différentes populations de sujets infectés – primo-infectés, chroniques et contrôleurs d'élite – montrait qu'au cours de l'infection, les IgA anti-gp120 sont capables de moduler l'amplitude des réponses ADCC induites par les IgG [80]. En effet, la déplétion des IgA du plasma de sujets virémiques conduisait à une majoration de l'activité ADCC des IgG, qui était maximale lors de la primo-infection, puis atteignait un plateau en phase chronique et diminuait après le démarrage d'un traitement antirétroviral [80]. Dans une autre étude comparant les réponses IgA sériques chez les sujets contrôleurs d'élite, contrôleurs avirémiques et virémiques sous traitement antirétroviral, les contrôleurs d'élite montraient de fortes et fréquentes réponses IgA incluant des IgA anti-gp41 de haute avidité en comparaison aux contrôleurs virémiques et non-contrôleurs traités [3]. Enfin, chez trois sujets infectés et traités de manière intermittente, la présence d'IgA sériques anti-Env neutralisant plusieurs virus hétérologues a été démontrée, suggérant l'existence d'IgA cross-neutralisantes [83]. Durant trois décennies, seuls des bNAbs de classe IgG ont été isolés et caractérisés, ceci à partir des cellules B périphériques ou des plasmocytes d'« *Elite Neutralizers* », certains de ces individus pouvant par ailleurs contrôler naturellement l'infection par le VIH-1. En effet, le développement naturel de bNAbs nécessite une exposition et une diversification antigénique prolongée, mais qui peut intervenir à de très faibles virémies

plasmatiques, parfois quasi-indétectables, telles que celles observées chez les contrôleurs d'élite [79, 84]. Ce n'est que récemment que les premiers anticorps monoclonaux de classe IgA, M4008_N1 et M1214_N1, ont été isolés chez deux sujets vivant avec le VIH-1. Ces IgA sont cross-neutralisantes avec des spectres de neutralisation de 42 % et 65 % (proportion des divers variants du VIH-1 testés neutralisés), respectivement. Elles ont été produites grâce à des mécanismes de commutation de classe directs (IgM → IgA) et séquentiels (IgM → IgG → IgA), et ciblent deux épitopes distincts sur la sous-unité gp120 de l'Env : le premier sur la boucle V3 non dépendant des N-glycanes (M4008) et le second sur un nouvel épitope correspondant au sillon entre les boucles V2 et V5 (M1214) (*figure 4*) [4]. Les activités effectrices *in vitro* et la capacité de protection *in vivo* de ces bNAbs IgA n'ont toutefois pas été étudiées. De même, nous avons très récemment identifié de nouveaux bNAbs IgA et IgG issus de trois lignées lymphocytaires B mémoires distinctes chez un individu contrôleur virémique ; deux d'entre elles ne contenant que des cellules B IgG⁺ ou IgA⁺, et la troisième combinant à la fois des variants clonaux IgG et IgA. Le bNAb 7-269 du lignage comportant uniquement des IgA, présentait la plus forte efficacité et le plus large spectre de neutralisation, neutralisait les virions transcytosés à travers une monocouche de cellules épithéliales et induisait un délai du rebond viral après l'arrêt du traitement antirétroviral dans un modèle de souris humanisées puis infectées par le VIH-1 [6]. Les analyses structurales du complexe 7-269-Env montraient que 7-269 reconnaissait un épitope principalement constitué de glyco-résidus comprenant les glycanes en position N332 et N295. Ces analyses confirmaient par ailleurs que les deux autres lignages de bNAbs ciblaient aussi le supersite N332 (*figure 4*) [6]. Les individus contrôlant l'infection du VIH-1 peuvent donc développer plusieurs lignages de lymphocytes B produisant des bNAbs IgG et IgA ciblant un même site de vulnérabilité sur l'Env. Ainsi, des bNAbs IgA efficaces, ciblant le supersite N332, sont produits en réponse à l'infection par le VIH-1 avec une signature de maturation de l'affinité compatible avec une réponse qui pourrait être induite par un vaccin, ce qui serait essentiel pour bloquer la transmission muqueuse du virus. Il est à noter que la production de bNAb de classe IgA a été récemment proposée comme résultant d'un mécanisme d'adaptation du bras humoral de la réponse immunitaire afin d'améliorer les capacités de neutralisation des anticorps [85]. Les IgA circulantes spécifiques du virus ont été décrites dans différentes populations de sujets vivant avec le VIH-1, et peuvent être produites par commutation de classe directe ou séquentielle (*tableau 1*). Il est par conséquent, très pertinent d'étudier en détail et de manière plus systématique les réponses IgA anti-VIH-1

sériques chez les individus chroniquement infectés, qu'ils soient contrôleurs ou progresseurs afin (i) d'isoler et de caractériser finement les bNAbs IgA en identifiant les épitopes ciblés; (ii) de déterminer leurs fonctions antivirales ; (iii) d'évaluer leurs rôles dans la protection contre le VIH-1 *in vivo* ; (iv) d'étudier la genèse de ces IgA neutralisantes par des analyses longitudinales au cours de l'infection et dès la primo-infection comme réalisé antérieurement pour les bNAbs IgG [86].

L'activité *in vivo* des IgA anti-VIH-1 dans les modèles animaux

Les modèles animaux de choix pour étudier la physiopathologie de l'infection par le VIH-1 et évaluer l'efficacité de candidats vaccins et molécules thérapeutiques y compris les anticorps sont les PNH, macaques *Rhésus* et *Cynomolgus*. Ils peuvent être naturellement infectés par le virus de l'immunodéficience simienne (SIV, *Simian immunodeficiency virus*) et développent alors une maladie très similaire au sida chez l'humain. Pour les études spécifiques au VIH-1, ces animaux peuvent être infectés par des virus chimériques composés de virions SIV portant à leur surface des protéines d'enveloppe du VIH-1 (SHIV, *Simian human immunodeficiency virus*). Notons que le CD89 simien est hautement homologue au CD89 humain, et que le macaque ne produit qu'un seul sous-type d'IgA correspondant à l'IgA2 humaine [12]. La capacité protectrice de nAbs et de nnAbs inducteurs d'ADCC, sous forme IgG1 ou IgA2, a été comparée dans des modèles d'infection du VIH-1, *ex-vivo* sur des explants humains vaginaux et *in vivo* sur des PNH après administration intra-rectale du virus SHIV. Les nAbs CH31 IgG1 et IgA2 administrés préalablement à des épreuves d'infection avec de hautes doses de SHIV protégeaient respectivement, les macaques complètement ou partiellement, tandis que les nnAbs (CH54 IgG1 et CH38 IgA2m) étaient inefficaces contre l'infection [57]. La capacité de neutralisation apparaît donc encore une fois, comme la fonction antivirale des anticorps anti-VIH-1 la plus importante pour la protection contre l'infection. Dans cette étude, les nAbs étaient plus efficaces sous forme d'IgG que d'IgA, suggérant une contribution des fonctions effectrices liées au Fc et/ou une meilleure pharmacocinétique des IgG. Dans ces modèles de primates, les deux sous-classes d'IgA humaines - IgA1 et IgA2 - peuvent conduire à la protection. Toutefois, chez des macaques *Rhésus* infectés par voie intra-rectale avec le virus chimérique SHIV-1157ipEL-p, l'étude comparative de l'administration par la même voie de trois versions de l'anticorps HGN194 - IgA1d, IgA2d et IgG1 - ayant la même capacité neutralisante, montrait que les IgA1d induisent une meilleure protection *in vivo*, et ceci par des mécanismes potentiels d'inhibition

de la transcytose du virus libre et à une activité de capture virale *in vitro* [54]. Les auteurs proposaient, en relation avec la distance inter-spicule du VIH-1 de 15 nm, que l'IgA1d capture deux fois plus de virions que l'IgA2d sur la base de leur distance inter-Fab qui est de 16 ± 3 nm et de 10 ± 2 nm, respectivement [87, 54]. L'administration intraveineuse de l'anticorps anti-VIH-1 b12 sous format IgG, IgAm ou IgAd simienne chez des macaques *Rhesus* en lactation montrait des différences dans la distribution et la cinétique des IgAd et IgAm entre les compartiments muqueux. L'ensemble de ces données souligne l'importance, dans ce type d'études, de comparer les différents formats d'IgA (IgA1 ou IgA2, monomérique ou dimérique), de préciser leurs fonctions antivirales et leurs niveaux dans les tissus ou sécrétions muqueuses, mais aussi de déterminer la voie d'administration la plus pertinente [88]. Les expérimentations dans ces travaux, comme dans la plupart des cas, ont été réalisées en utilisant un isolat donné de SHIV sous forme libre c'est-à-dire, non-associée à des cellules infectées. Or, l'infection humaine est acquise par une quasi-espèce virale assez hétérogène et pouvant être associée à des cellules. A cet égard, deux études ont récemment été menées avec des infections de PNH à base de cellules infectées. L'administration intraveineuse du bNAb PGT121 IgG avant une infection systémique par des cellules infectées par un SHIV n'a montré qu'une protection partielle des PNH [89]. *A contrario*, le bNAb 10-1074 IgG – un variant de la même famille clonale que PGT121 – formulé dans un gel microbicide pour une application vaginale, protégeait efficacement les animaux contre des inoculations intravaginales répétées de splénocytes infectés par un SHIV [90]. Ces résultats contrastés peuvent s'expliquer par des différences notables entre les deux études : quantité d'inoculum de cellules infectées, quantité et demi-vie des bNAbs administrés et voie d'administration. L'efficacité *in vivo* de bNAbs IgA contre le VIH-1 ou le SHIV associé à des cellules infectées reste à être investiguée. Afin de pallier les coûts très conséquents des expérimentations utilisant des PNH, des modèles de souris humanisées ont été développés afin d'étudier la biologie du VIH-1, les réponses immunes et les stratégies antivirales y compris celles à base de bNAbs [91]. L'une de ces études montrait que l'anticorps anti-VIH-1 b12 IgA inhibe plus efficacement l'infection de souris humanisées par épreuve vaginale que son homologue IgG [92]. Dans ce modèle, la protection était améliorée par l'utilisation d'une IgA b12 polymérique comparé à la forme monomérique. Par ailleurs, les auteurs observaient chez les souris humanisées dans lesquelles les gènes codant pour l'IgA b12 étaient exprimés, que la production *in vivo* de l'anticorps assure bien le blocage de la transmission muqueuse du VIH-1 [92].

Les anticorps IgA dans le développement de vaccins contre le VIH-1

Il est désormais bien établi par de nombreuses études précliniques et cliniques, qu'un vaccin protecteur contre le VIH-1 devrait idéalement induire des anticorps de type bNAbs, actifs contre la plupart des quasi-espèces de VIH-1. Dans ce contexte, l'induction par vaccination de réponses IgA efficaces, en particulier au niveau muqueux, apparaît comme une approche à considérer pour la prévention de la transmission du VIH-1 [32]. Parmi toutes les stratégies vaccinales déployées contre le VIH-1 depuis 1987, seul l'essai clinique RV144 a montré une faible réduction, mais significative, du taux d'infection chez les vaccinés ayant reçu deux ans auparavant, un vaccin hétérologue composé d'un vecteur Canarypox ALVAC-HIV et de la glycoprotéine gp120 MN AIDSVAX B/E par rapport au groupe placebo (efficacité vaccinale de 31 % en intention de traiter) [65]. Dans le cadre des analyses des corrélats associés à la protection, il a été initialement proposé que des IgA plasmatiques spécifiques de la région conservée C1 de la gp120 augmentait le risque d'infection chez les vaccinés par ALVAC-HIV et AIDSVAX B/E [93]. Tomaras et collaborateurs ont montré par la suite que les IgA anti-VIH-1 plasmatiques produites chez les vaccinés RV144 pouvaient bloquer la fixation sur Env d'IgG spécifiques inducteurs d'ADCC et par conséquent, inhiber la capacité des cellules NK à tuer des cellules infectées [94]. Toutefois, une analyse plus approfondie démontre que l'induction d'IgA circulantes par le vaccin RV144 ne constitue pas *a priori* un facteur de risque, mais serait le reflet de mécanismes de modulation de l'efficacité vaccinale [95]. Plus récemment, une caractérisation fine de la diversité des profils anticorps IgG1, IgG3 et IgA induits chez 300 vaccinés durant l'essai RV144 par une approche globale de profilage sérologique a été menée [72]. Cette étude montre que les hauts niveaux d'IgA plasmatiques chez certains vaccinés sont associés à une polyfonctionnalité accrue des IgA comprenant la phagocytose par les polynucléaires neutrophiles, le dépôt du complément et la dégranulation des cellules NK. Le rôle des IgA anti-VIH-1 induit par la vaccination est donc complexe, même si moins débattu à l'heure actuelle : contrairement à ce qui avait été initialement proposé, ces IgA n'auraient donc pas d'effet délétère, et pourraient même coopérer avec les bNAbs IgG pour potentialiser la protection apportée par les fonctions effectrices antivirales des anticorps [72]. Le développement d'une immunité muqueuse, au site d'entrée du VIH-1, impliquant à la fois des anticorps fonctionnels (S-IgA et IgG) et des cellules T cytotoxiques est capitale pour une protection vaccinale contre l'infection. Diverses stratégies ont été envisagées afin d'induire des

réponses efficaces au niveau des tissus muqueux avec par exemple, l'utilisation de l'agoniste combiné TLR7 (*Toll-like receptor 7*)/NOD2 (*Nucleotide-binding oligomerization domain 2*) comme adjuvant d'un vaccin anti-VIH-1 intranasal conduisant dans un modèle murin à de fortes réponses adaptatives au niveau systémique et muqueux [96]. La conception d'une stratégie vaccinale capable d'induire des bNAbs, y compris IgA, au niveau des tissus muqueux demeure toutefois un défi à l'heure actuelle.

Vers un développement clinique d'IgA bNAbs ?

A ce jour, uniquement des bNAbs IgG (produits sous forme d'IgG1) ont été développés pour une évaluation dans des essais cliniques de phase I et II, seuls ou en combinaison, administrés par différentes voies, associés ou non à des traitements antirétroviraux [97], et suivant différentes stratégies ayant pour objectif la diminution / suppression de la virémie, la rémission ou la prévention de l'infection [98]. Certains de ces bNAbs IgG ont aussi été modifiés pour incorporer dans leur région Fc, la double substitution M428L/N434S dite « LS ». Cette dernière permet d'augmenter leur affinité pour le récepteur néonatal du fragment Fc (FcRn) et par conséquent, leur recyclage en évitant la dégradation intracellulaire dans les endosomes. Ceci aboutit *in fine* à une extension considérable de leur demi-vie dans le sang après administration. La dizaine d'essais cliniques finalisés, dont les résultats ont été publiés, permettent de conclure que les bNAbs sont généralement très bien tolérés, avec une bonne innocuité, et qu'ils sont efficaces pour réduire significativement la virémie chez des sujets non-traités ou pour substantiellement retarder le rebond viral suite à l'interruption analytique du traitement [99]. Il est intéressant de noter que les bNAbs pourraient aussi conduire à une amélioration des réponses immunitaires adaptatives anti-VIH-1, à la fois cellulaire T et humorale, par un phénomène appelé effet vaccinal [100]. En effet, les anticorps administrés forment des complexes immuns avec les virions ou antigènes du VIH-1 qui lorsqu'ils sont capturés par les FcγR exprimés à la surface de cellules présentatrices d'antigène comme les monocytes/macrophages et les cellules dendritiques, permettraient de stimuler les réponses immunes cellulaire et humorale de l'hôte contre le virus [100].

Les IgA neutralisantes sont capables de protéger de l'infection par le VIH-1 dans les modèles animaux. Les propriétés intrinsèques des IgA posent toutefois certaines limitations en terme de potentiel de développement pour leur évaluation clinique telles que les méthodes de production / purification à l'échelle industrielle d'IgA monoclonales de qualité clinique dites

GMP (*Good manufacturing practices*), le rendement de production, des niveaux de glycosylation hétérogènes, de potentiels problèmes d'agrégations et de stabilité, ainsi que la faible demi-vie des IgA dans la circulation chez l'humain [101]. La glycosylation des IgA affectant ou non leurs fonctions effectrices est sujette à débat. En effet, il a été proposé que les N-glycanes du Fc des IgA ne contribuent pas aux fonctions effectrices induites par le Fc α RI [102]. Au contraire, Steffen et collaborateurs ont démontré que la glycosylation des IgA est importante pour leurs fonctions effectrices [31]. De plus, les O-glycanes de la région charnière des IgA1 entraînent une meilleure rigidité et sont impliqués dans l'interaction avec des récepteurs endogènes ou avec des pathogènes. La fabrication d'IgA aglycosylées par ingénierie des anticorps semble possible [101]. Une autre approche consisterait à utiliser des plantes pour produire des IgA recombinantes. La comparaison de la production d'IgA en cellules de plantes (*Nicotina benthamiana*) et de mammifères (HEK293-6E) a montré après analyses de spectrométrie de masse, que les IgA portent principalement des N-glycanes de type complexes ou des N-glycanes très hétérogènes, respectivement [102]. Par ailleurs, contrairement aux IgG, les IgA n'ont pas la capacité de se fixer au FcRn, ce qui réduit grandement leur demi-vie. Sur ce point, une approche originale conservant l'avantage de la fixation de l'IgG sur le FcRn serait de combiner les molécules IgG et IgA en un tandem dans un anticorps unique. Plusieurs stratégies ont vu le jour comme le couplage des domaines C α 2-C α 3 ($\gamma\gamma\alpha\alpha$) ou C α 3 ($\gamma\gamma\alpha$) seul à l'extrémité C-terminale de l'IgG, ou le remplacement du domaine C γ 1 par C α 1 ($\alpha\gamma\gamma\alpha$) ou encore des domaines critiques pour l'IgA greffés sur une IgG [101]. Par exemple, il a été montré qu'un anticorps hybride IgG1/IgA2 anti-HER2 (*Human epidermal Growth factor receptor-2*) pouvait se fixer à différents récepteurs Fc γ Rs, FcRn, Fc α RI et induire de l'ADCC [103].

En conclusion, après plusieurs décennies d'intensives recherches et d'accumulation de nombreuses démonstrations précliniques et de données cliniques, il apparaît clair qu'un vaccin protecteur contre le VIH-1 doit conduire au développement d'anticorps neutralisants, voire polyfonctionnels, de type bNAbs. Bien que dotées de propriétés antivirales, de neutralisation et de fonctions effectrices, les mécanismes aboutissant au développement d'IgA spécifiques en réponse à l'infection ou à la vaccination, et leur rôle contre le VIH-1 sont mal connus. Malgré cela, il semble désormais clair que les IgA neutralisantes peuvent protéger de l'infection dans des modèles animaux. Très récemment, les premiers bNAbs IgA naturels, clonés des cellules B de sujets vivant avec le VIH-1, ont été décrits et caractérisés. Ainsi, il paraît essentiel de mieux

comprendre les mécanismes d'induction des bNAbs IgA, leurs cibles, leurs propriétés et modes d'action, afin de pouvoir établir et évaluer des stratégies vaccinales susceptibles d'induire des réponses IgA muqueuses efficaces pour prévenir la transmission du VIH-1.

Liens d'intérêt : les auteurs déclarent ne pas avoir de lien d'intérêt en rapport avec cet article.

Références

1. Mouquet H. Antibody B cell responses in HIV-1 infection. *Trends Immunol* 2014 ; 35 : 549-61.
2. Moir S, Fauci AS. B-cell responses to HIV infection. *Immunol Rev* 2017 ; 275 : 33-48.
3. Nabi R, Moldoveanu Z, Wei Q, Golub ET, Durkin HG, Greenblatt RM *et al.* Differences in serum IgA responses to HIV-1 gp41 in elite controllers compared to viral suppressors on highly active antiretroviral therapy. *PLoS One* 2017 ; 12 : e0180245.
4. Jia M, Liberatore RA, Guo Y, Chan K-W, Pan R, Lu H *et al.* VSV-Displayed HIV-1 Envelope Identifies Broadly Neutralizing Antibodies Class-Switched to IgG and IgA. *Cell Host Microbe* 2020 ; 27 : 963-75.e5.
5. Frost SDW, Wrin T, Smith DM, Pond SLK, Liu Y, Paxinos E *et al.* Neutralizing antibody responses drive the evolution of human immunodeficiency virus type 1 envelope during recent HIV infection. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005 ; 102 : 18514-19.
6. Lorin V, Fernández I, Masse-Ranson G, Bouvin-Pley M, Molinos-Albert LM, Planchais C *et al.* Epitope convergence of broadly HIV-1 neutralizing IgA and IgG antibody lineages in a viremic controller. *J Exp Med* 2022 ; 219 : e20212045.
7. Cerutti A. The regulation of IgA class switching. *Nat Rev Immunol* 2008 ; 8 : 421-34.
8. Arnold JN, Wormald MR, Sim RB, Rudd PM, Dwek RA. The impact of glycosylation on the biological function and structure of human immunoglobulins. *Annu Rev Immunol* 2007 ; 25 : 21-50.
9. Woof JM, Kerr MA. The function of immunoglobulin A in immunity. *J Pathol* 2006 ; 208 : 270-82.
10. Plaut AG, Wistar R, Jr., Capra JD. Differential susceptibility of human IgA immunoglobulins to streptococcal IgA protease. *J Clin Invest* 1974 ; 54 : 1295-1300.
11. Woof JM, Russell MW. Structure and function relationships in IgA. *Mucosal Immunol* 2011 ; 4 : 590-7.
12. Lopez E, Shattock RJ, Kent SJ, Chung AW. The Multifaceted Nature of Immunoglobulin A and Its Complex Role in HIV. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2018 ; 34 : 727-38.
13. Hamburger AE, West AP, Bjorkman PJ. Crystal Structure of a Polymeric Immunoglobulin Binding Fragment of the Human Polymeric Immunoglobulin Receptor. *Structure* 2004 ; 12 : 1925-35.
14. Brandtzaeg P, Johansen FE. Mucosal B cells: phenotypic characteristics, transcriptional regulation, and homing properties. *Immunol Rev* 2005 ; 206 : 32-63.
15. Hansen IS, Baeten DLP, den Dunnen J. The inflammatory function of human IgA. *Cell Mol Life Sci* 2019 ; 76 : 1041-55.
16. Kaetzel CS. Mucosal Immune Defense: Immunoglobulin A: *Springer Science* 2010 ; 433 p.
17. Conley ME, Delacroix DL. Intravascular and mucosal immunoglobulin A: two separate but related systems of immune defense? *Ann Intern Med* 1987 ; 106 : 892-9.
18. Tomasi TB, Jr., Bienenstock J. Secretory immunoglobulins. *Adv Immunol* 1968 ; 9 : 1-96.
19. Raux M, Finkielstejn L, Salmon-Ceron D, Bouchez H, Excler JL, Dulioust E *et al.* Comparison of the distribution of IgG and IgA antibodies in serum and various mucosal fluids of HIV type 1-infected subjects. *AIDS Res Hum Retroviruses* 1999 ; 15 : 1365-76.
20. Mestecky J. Humoral immune responses to the human immunodeficiency virus type-1 (HIV-1) in the genital tract compared to other mucosal sites. *J Reprod Immunol* 2007 ; 73 : 86-97.
21. Mestecky J, Wei Q, Alexander R, Raska M, Novak J, Moldoveanu Z. Humoral immune responses to HIV in the mucosal secretions and sera of HIV-infected women. *Am J Reprod Immunol* 2014 ; 71 : 600-7.
22. Lu LL, Suscovich TJ, Fortune SM, Alter G. Beyond binding: antibody effector functions in infectious diseases. *Nat Rev Immunol* 2018 ; 18 : 46-61.
23. Mota G, Manciuola M, Cosma E, Popescu I, Hirt M, Jensen-Jarolim E *et al.* Human NK cells express

- Fc receptors for IgA which mediate signal transduction and target cell killing. *Eur J Immunol* 2003 ; 33 : 2197-2205.
24. Moura IC, Centelles MN, Arcos-Fajardo M, Malheiros DM, Collawn JF, Cooper MD *et al.* Identification of the Transferrin Receptor as a Novel Immunoglobulin (Ig)a1 Receptor and Its Enhanced Expression on Mesangial Cells in Iga Nephropathy. *J Exp Med* 2001 ; 194(4) : 417-26.
 25. Heineke MH, van Egmond M. Immunoglobulin A: magic bullet or Trojan horse? *Eur J Clin Invest* 2017 ; 47 : 184-92.
 26. Morton HC, Brandtzaeg P. CD89: the human myeloid IgA Fc receptor. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)* 2001 ; 49 : 217-29.
 27. Bakema JE, van Egmond M. The human immunoglobulin A Fc receptor Fc α RI: a multifaceted regulator of mucosal immunity. *Mucosal Immunol* 2011 ; 4 : 612-24.
 28. Herr AB, Ballister ER, Bjorkman PJ. Insights into IgA-mediated immune responses from the crystal structures of human Fc α RI and its complex with IgA1-Fc. *Nature* 2003 ; 423 : 614-20.
 29. Sondermann P, Huber R, Oosthuizen V, Jacob U. The 3.2-A crystal structure of the human IgG1 Fc fragment-Fc gammaRIII complex. *Nature* 2000 ; 406 : 267-73.
 30. Gayet R, Michaud E, Nicoli F, Chanut B, Paul M, Rochereau N *et al.* Impact of IgA isoforms on their ability to activate dendritic cells and to prime T cells. *Eur J Immunol* 2020 ; 50 : 1295-1306.
 31. Steffen U, Koeleman CA, Sokolova MV, Bang H, Kleyer A, Rech J *et al.* IgA subclasses have different effector functions associated with distinct glycosylation profiles. *Nat Commun* 2020 ; 11(1) : 120.
 32. van Gool MMJ, van Egmond M. IgA and Fc α RI: Versatile Players in Homeostasis, Infection, and Autoimmunity. *Immunotargets Ther* 2020 ; 9 : 351-72.
 33. Wallenberg K and A. PIGR. 2003 ; Knut and Alice Wallenberg Foundation.
 34. Wei H, Wang JY. Role of Polymeric Immunoglobulin Receptor in IgA and IgM Transcytosis. *Int J Mol Sci* 2021 ; 22 : 2284.
 35. Breitfeld PP, Harris JM, Mostov KE. Postendocytotic sorting of the ligand for the polymeric immunoglobulin receptor in Madin-Darby canine kidney cells. *J Cell Biol* 1989 ; 109 : 475-86.
 36. Macpherson AJ, Yilmaz B, Limenitakis JP, Ganai-Vonarburg SC. IgA Function in Relation to the Intestinal Microbiota. *Annu Rev Immunol* 2018 ; 36 : 359-81.
 37. Bomsel M, Heyman M, Hocini H, Lagaye S, Belec L, Dupont C *et al.* Intracellular neutralization of HIV transcytosis across tight epithelial barriers by anti-HIV envelope protein dIgA or IgM. *Immunity* 1998 ; 9 : 277-87.
 38. Rojas R, Apodaca G. Immunoglobulin transport across polarized epithelial cells. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2002 ; 3 : 944-55.
 39. Macpherson AJ, McCoy KD, Johansen F-E, Brandtzaeg P. The immune geography of IgA induction and function. *Mucosal Immunol* 2008 ; 1 : 11-22.
 40. Wines BD, Willoughby N, Fraser JD, Hogarth PM. A competitive mechanism for staphylococcal toxin SSL7 inhibiting the leukocyte IgA receptor, Fc alphaRI, is revealed by SSL7 binding at the C alpha2/C alpha3 interface of IgA. *J Biol Chem* 2006 ; 281 : 1389-93.
 41. Moor K, Diard M, Sellin ME, Felmy B, Wotzka SY, Toska A *et al.* High-avidity IgA protects the intestine by enchainning growing bacteria. *Nature* 2017 ; 544 : 498-502.
 42. Bomsel M. Transcytosis of infectious human immunodeficiency virus across a tight human epithelial cell line barrier. *Nat Med* 1997 ; 3 : 42-7.
 43. Frouard J, Le Tortorec A, Dejuqc-Rainsford. In vitro models for deciphering the mechanisms underlying the sexual transmission of viruses at the mucosal level. *Virology* 2018 ; 515 : 1-10.
 44. Gonzalez SM, Aguilar-Jimenez W, Su RC, Rugeles MT. Mucosa: Key Interactions Determining Sexual Transmission of the HIV Infection. *Front Immunol* 2019 ; 10 : 144.
 45. Bobardt MD, Chatterji U, Selvarajah S, Van der Schueren B, David G, Kahn B *et al.* Cell-free human immunodeficiency virus type 1 transcytosis through primary genital epithelial cells. *J*

Virology 2007 ; 81 : 395-405.

46. Bomsel M, Alfsen A. Entry of viruses through the epithelial barrier: pathogenic trickery. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2003 ; 4 : 57-68.
47. Alfsen A, Iniguez P, Bouguyon E, Bomsel M. Secretory IgA specific for a conserved epitope on gp41 envelope glycoprotein inhibits epithelial transcytosis of HIV-1. *J Immunol* 2001 ; 166 : 6257-65.
48. Yasen A, Herrera R, Rosbe K, Lien K, Tugizov SM. HIV internalization into oral and genital epithelial cells by endocytosis and macropinocytosis leads to viral sequestration in the vesicles. *Virology* 2018 ; 515 : 92-107.
49. Connell BJ, Lortat-Jacob H. Human immunodeficiency virus and heparan sulfate: from attachment to entry inhibition. *Front Immunol* 2013 ; 4 : 385.
50. Kinlock BL, Wang Y, Turner TM, Wang C, Liu B. Transcytosis of HIV-1 through vaginal epithelial cells is dependent on trafficking to the endocytic recycling pathway. *PLoS One* 2014 ; 9 : e96760.
51. Lorin V, Malbec M, Eden C, Bruel T, Porrot F, Seaman MS *et al.* Broadly neutralizing antibodies suppress post-transcytosis HIV-1 infectivity. *Mucosal Immunol* 2017 ; 10 : 814-26.
52. Devito C, Broliden K, Kaul R, Svensson L, Johansen K, Kiama P *et al.* Mucosal and plasma IgA from HIV-1-exposed uninfected individuals inhibit HIV-1 transcytosis across human epithelial cells. *J Immunol* 2000 ; 165 : 5170-76.
53. Tudor D, Derrien M, Diomede L, Drillet A-S, Houimel M, Moog C *et al.* HIV-1 gp41-specific monoclonal mucosal IgAs derived from highly exposed but IgG-seronegative individuals block HIV-1 epithelial transcytosis and neutralize CD4(+) cell infection: an IgA gene and functional analysis. *Mucosal Immunol* 2009 ; 2 : 412-26.
54. Watkins JD, Sholukh AM, Mukhtar MM, Siddappa NB, Lakhashe SK, Kim M *et al.* Anti-HIV IgA isotypes: differential virion capture and inhibition of transcytosis are linked to prevention of mucosal R5 SHIV transmission. *AIDS* 2013 ; 27 : F13-20.
55. Shen R, Drelichman ER, Bimczok D, Ochsenbauer C, Kappes JC, Cannon JA *et al.* GP41-specific antibody blocks cell-free HIV type 1 transcytosis through human rectal mucosa and model colonic epithelium. *J Immunol* 2010 ; 184 : 3648-55.
56. Pegu A, Hessel AJ, Mascola JR, Haigwood NL. Use of broadly neutralizing antibodies for HIV-1 prevention. *Immunol Rev* 2017 ; 275 : 296-312.
57. Astronomo RD, Santra S, Ballweber-Fleming L, Westerberg KG, Mach L, Hensley-McBain T *et al.* Neutralization Takes Precedence Over IgG or IgA Isotype-related Functions in Mucosal HIV-1 Antibody-mediated Protection. *EBioMedicine* 2016 ; 14 : 97-111.
58. Cheeseman HM, Olejniczak NJ, Rogers PM, Evans AB, King DFL, Ziprin P *et al.* Broadly Neutralizing Antibodies Display Potential for Prevention of HIV-1 Infection of Mucosal Tissue Superior to That of Nonneutralizing Antibodies. *J Virol* 2017 ; 91 : e01762-16.
59. Wei Q, Moldoveanu Z, Huang WQ, Alexander RC, Goepfert PA, Mestecky J. Comparative Evaluation of HIV-1 Neutralization in External Secretions and Sera of HIV-1-Infected Women. *Open AIDS J* 2012 ; 6 : 293-302.
60. Bournazos S, Klein F, Pietzsch J, Seaman MS, Nussenzweig MC, Ravetch JV. Broadly neutralizing anti-HIV-1 antibodies require Fc effector functions for in vivo activity. *Cell* 2014 ; 158 : 1243-53.
61. Horwitz JA, Bar-On Y, Lu C-L, Fera D, Lockhart AAK, Lorenzi JCC *et al.* Non-neutralizing Antibodies Alter the Course of HIV-1 Infection In Vivo. *Cell* 2017 ; 170 : 637-648.e610.
62. Muster T, Steindl F, Purtscher M, Trkola A, Klima A, Himmler G *et al.* A conserved neutralizing epitope on gp41 of human immunodeficiency virus type 1. *J Virol* 1993 ; 67 : 6642-47.
63. Duchemin M, Khamassi M, Xu L, Tudor D, Bomsel M. IgA Targeting Human Immunodeficiency Virus-1 Envelope gp41 Triggers Antibody-Dependent Cellular Cytotoxicity Cross-Clade and Cooperates with gp41-Specific IgG to Increase Cell Lysis. *Front Immunol* 2018 ; 9 : 244.
64. Smalls-Mantey A, Connors M, Sattentau QJ. Comparative efficiency of HIV-1-

- infected T cell killing by NK cells, monocytes and neutrophils. *PLoS One* 2013 ; 8 : e74858.
65. Rerks-Ngarm S, Pitisuttithum P, Nitayaphan S, Kaewkungwal J, Chiu J, Paris R *et al.* Vaccination with ALVAC and AIDSVAX to prevent HIV-1 infection in Thailand. *N Engl J Med* 2009 ; 361 : 2209-20.
66. Wills S, Hwang K-K, Liu P, Dennison SM, Tay MZ, Shen X *et al.* HIV-1-Specific IgA Monoclonal Antibodies from an HIV-1 Vaccinee Mediate Galactosylceramide Blocking and Phagocytosis. *J Virol* 2018 ; 92 : e01552-1517.
67. Tay MZ, Liu P, Williams LD, McRaven MD, Sawant S, Gurley TC *et al.* Antibody-Mediated Internalization of Infectious HIV-1 Virions Differs among Antibody Isotypes and Subclasses. *PLoS Pathog* 2016 ; 12 : e1005817.
68. Tay MZ, Kunz EL, Deal A, Zhang L, Seaton KE, Rountree W *et al.* Rare Detection of Antiviral Functions of Polyclonal IgA Isolated from Plasma and Breast Milk Compartments in Women Chronically Infected with HIV-1. *J Virol* 2019 ; 93 : e02084-18.
69. Duchemin M, Tudor D, Cottignies-Calamarte A, Bomsel M. Antibody-Dependent Cellular Phagocytosis of HIV-1-Infected Cells Is Efficiently Triggered by IgA Targeting HIV-1 Envelope Subunit gp41. *Front Immunol* 2020 ; 11 : 1141.
70. Janoff EN, Fasching C, Orenstein JM, Rubins JB, Opstad NL, Dalmaso AP. Killing of *Streptococcus pneumoniae* by capsular polysaccharide-specific polymeric IgA, complement, and phagocytes. *J Clin Invest* 1999 ; 104 : 1139-47.
71. Roos A, Bouwman LH, van Gijlswijk-Janssen DJ, Faber-Krol MC, Stahl GL, Daha MR. Human IgA activates the complement system via the mannan-binding lectin pathway. *J Immunol* 2001 ; 167 : 2861-68.
72. Fischinger S, Dolatshahi S, Jennewein MF, Rerks-Ngarm S, Pitisuttithum P, Nitayaphan S *et al.* IgG3 collaborates with IgG1 and IgA to recruit effector function in RV144 vaccinees. *JCI Insight* 2020 ; 5 : e140925
73. Brandtzaeg P, Kiyono H, Pabst R, Russell MW. Terminology: nomenclature of mucosa-associated lymphoid tissue. *Mucosal Immunol* 2008 ; 1: 31-7.
74. Brandtzaeg P. Mucosal immunity: induction, dissemination, and effector functions. *Scand J Immunol* 2009 ; 70: 505-15.
75. Mazzoli S, Trabattoni D, Lo Caputo S, Piconi S, Blé C, Meacci F *et al.* HIV-specific mucosal and cellular immunity in HIV-seronegative partners of HIV-seropositive individuals. *Nat Med* 1997 ; 3 : 1250-57.
76. Miyazawa M, Lopalco L, Mazzotta F, Lo Caputo S, Veas F, Clerici M. The 'immunologic advantage' of HIV-exposed seronegative individuals. *AIDS* 2009 ; 23 : 161-75.
77. Sholukh AM, Watkins JD, Vyas HK, Gupta S, Lakhashe SK, Thorat S *et al.* Defense-in-depth by mucosally administered anti-HIV dimeric IgA2 and systemic IgG1 mAbs: complete protection of rhesus monkeys from mucosal SHIV challenge. *Vaccine* 2015 ; 33 : 2086-95.
78. Gong S, Lakhashe SK, Hariraju D, Scinto H, Lanzavecchia A, Cameroni E *et al.* Cooperation Between Systemic IgG1 and Mucosal Dimeric IgA2 Monoclonal Anti-HIV Env Antibodies: Passive Immunization Protects Indian Rhesus Macaques Against Mucosal SHIV Challenges. *Front Immunol* 2021 ; 12 : 705592.
79. Buckner CM, Moir S, Ho J, Wang W, Posada JG, Kardava L *et al.* Characterization of plasmablasts in the blood of HIV-infected viremic individuals: evidence for nonspecific immune activation. *J Virol* 2013 ; 87 : 5800-11.
80. Ruiz MJ, Ghigliione Y, Falivene J, Laufer N, Holgado MP, Socías ME *et al.* Env-Specific IgA from Viremic HIV-Infected Subjects Compromises Antibody-Dependent Cellular Cytotoxicity. *J Virol* 2016 ; 90: 670-81.
81. Fink E, Fuller K, Agan B, Berger EA, Saphire A, Quinnan GV *et al.* Humoral Antibody Responses to HIV Viral Proteins and to CD4 Among HIV Controllers, Rapid and Typical Progressors in an HIV-Positive Patient Cohort. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2016 ; 32 : 1187-97.
82. Moris A, Pereira M, Chakrabarti L. A role for antibodies in natural HIV control. *Curr Opin HIV AIDS* 2019 ; 14 : 265-72.

- 83.** Planque S, Salas M, Mitsuda Y, Siencyzyk M, Escobar MA, Mooney JP *et al.* Neutralization of genetically diverse HIV-1 strains by IgA antibodies to the gp120-CD4-binding site from long-term survivors of HIV infection. *AIDS* 2010 ; 24 : 875-84.
- 84.** Martin-Gayo E, Gao C, Chen HR, Ouyang Z, Kim D, Kolb KE *et al.* Immunological Fingerprints of Controllers Developing Neutralizing HIV-1 Antibodies. *Cell Rep* 2020 ; 30 : 984-96.e4.
- 85.** Scheepers C, Richardson SI, Moyo-Gwete T, Moore PL. Antibody class-switching as a strategy to improve HIV-1 neutralization. *Trends Mol Med* 2022 ; 28 : 979-88.
- 86.** Doria-Rose NA, Landais E. Coevolution of HIV-1 and broadly neutralizing antibodies. *Curr Opin HIV AIDS* 2019 ; 14 : 286-93.
- 87.** Zhu P, Liu J, Bess J, Jr., Chertova E, Lifson JD, Grisé H *et al.* Distribution and three-dimensional structure of AIDS virus envelope spikes. *Nature* 2006 ; 441: 847-52.
- 88.** Fouda GG, Eudailey J, Kunz EL, Amos JD, Liebl BE, Himes J *et al.* Systemic administration of an HIV-1 broadly neutralizing dimeric IgA yields mucosal secretory IgA and virus neutralization. *Mucosal Immunol* 2017 ; 10 : 228-37.
- 89.** Parsons MS, Lloyd SB, Lee WS, Kristensen AB, Amarasena T, Center RJ *et al.* Partial efficacy of a broadly neutralizing antibody against cell-associated SHIV infection. *Sci Transl Med* 2017 ; 9.
- 90.** Suphaphiphat K, Desjardins D, Lorin V, Dimant N, Bouchemal K, Bossevot L *et al.* Mucosal application of the broadly neutralizing antibody 10-1074 protects macaques from cell-associated SHIV vaginal exposure. *Nat Commun* 2023 ; 14 : 6224.
- 91.** Masse-Ranson G, Mouquet H, Di Santo JP. Humanized mouse models to study pathophysiology and treatment of HIV infection. *Curr Opin HIV AIDS* 2018 ; 13 : 143-51.
- 92.** Hur EM, Patel SN, Shimizu S, Rao DS, Gnanapragasam PN, An DS *et al.* Inhibitory effect of HIV-specific neutralizing IgA on mucosal transmission of HIV in humanized mice. *Blood* 2012 ; 120 : 4571-82.
- 93.** Haynes BF, Gilbert PB, McElrath MJ, Zolla-Pazner S, Tomaras GD, Alam SM *et al.* Immune-correlates analysis of an HIV-1 vaccine efficacy trial. *N Engl J Med* 2012 ; 366 : 1275-86.
- 94.** Tomaras GD, Ferrari G, Shen X, Alam SM, Liao H-X, Pollara J *et al.* Vaccine-induced plasma IgA specific for the C1 region of the HIV-1 envelope blocks binding and effector function of IgG. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2013 ; 110 : 9019-24.
- 95.** Chung AW, Kumar MP, Arnold KB, Yu WH, Schoen MK, Dunphy LJ *et al.* Dissecting Polyclonal Vaccine-Induced Humoral Immunity against HIV Using Systems Serology. *Cell* 2015 ; 163 : 988-98.
- 96.** Gutjahr A, Papagno L, Vernejoul F, Lioux T, Jospin F, Chanut B *et al.* New chimeric TLR7/NOD2 agonist is a potent adjuvant to induce mucosal immune responses. *EBioMedicine* 2020 ; 58 : 102922.
- 97.** Caskey M, Klein F, Nussenzweig MC. Broadly neutralizing anti-HIV-1 monoclonal antibodies in the clinic. *Nat Med* 2019 ; 25 : 547-53.
- 98.** Gruell H, Klein F. Antibody-mediated prevention and treatment of HIV-1 infection. *Retrovirology* 2018 ; 15 : 73.
- 99.** Frattari GS, Caskey M, Sogaard OS. Broadly neutralizing antibodies for HIV treatment and cure approaches. *Curr Opin HIV AIDS* 2023 ; 18 : 157-63.
- 100.** Naranjo-Gomez M, Pelegrin M. Vaccinal effect of HIV-1 antibody therapy. *Curr Opin HIV AIDS* 2019 ; 14 : 325-33.
- 101.** van Tetering G, Evers M, Chan C, Stip M, Leusen J. Fc Engineering Strategies to Advance IgA Antibodies as Therapeutic Agents. *Antibodies (Basel)* 2020 ; 9 : 70.
- 102.** Göritz K, Maresch D, Altmann F, Obinger C, Strasser R. Exploring Site-Specific N-Glycosylation of HEK293 and Plant-Produced Human IgA Isotypes. *J Proteome Res* 2017 ; 16 : 2560-70.
- 103.** Borrok MJ, Luheshi NM, Beyaz N, Davies GC, Legg JW, Wu H *et al.* Enhancement of antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity by endowing IgG with FcαRI (CD89) binding. *MAbs* 2015 ; 7 : 743-51.

- 104.** Planchais C, Kök A, Kanyavuz A, Lorin V, Bruel T, Guivel-Benhassine F *et al.* HIV-1 Envelope Recognition by Polyreactive and Cross-Reactive Intestinal B Cells. *Cell Rep* 2019 ; 27 : 572-85.e7.
- 105.** Trama AM, Moody MA, Alam SM, Jaeger FH, Lockwood B, Parks R *et al.* HIV-1 Envelope gp41 Antibodies Can Originate from Terminal Ileum B Cells that Share Cross-Reactivity with Commensal Bacteria. *Cell Host Microbe* 2014 ; 16 : 215-26.
- 106.** Gray ES, Moody MA, Wibmer CK, Chen X, Marshall D, Amos J *et al.* Isolation of a Monoclonal Antibody That Targets the Alpha-2 Helix of gp120 and Represents the Initial Autologous Neutralizing-Antibody Response in an HIV-1 Subtype C-Infected Individual. *J Virol* 2011 ; 85 : 7719-29.

Tableau 1. Anticorps IgA monoclonaux humains anti-VIH-1

IgA	Origine	Épitope	Références
7-269	Sang	N-glycanes associés à la V3	[6]
M4008_N1	Sang	V3 non dépendant des N-glycanes	[4]
M1214_N1	Sang	Couloir V2/V5	
6-195 / 6-159	Biopsies rectales	gp41	[104]
HG129 / HG130	Sang	gp120	[66]
DH301-304 DH316-319, DH321	Iléon terminal	gp41	[105]
DH346, 349, 351	Sang	gp41	
DH322, 323, 326, 331, 334, 335, 337, 338, 341, 342	Iléon terminal	ND	
DH353	Sang	p24	
CH29 / CH38	Sang	C1 gp120	[94]
CAP88-CH06	Sang	C3 gp120	[106]

Figure 1. Structure des IgA1, IgA2 et S-IgA1. Représentation schématique de la structure des IgA1 (A) et IgA2 (B) monomériques humaines. L'IgA1 possède une insertion de 16 acides aminés dans sa région charnière ainsi que 3 à 6 O-glycanes (cercles jaunes) qui ne sont pas présents dans l'IgA2. Les IgA1 et les IgA2 sont toutes deux, N-glycosylées (triangles bleus). (C) L'IgA1 sécrétoire (S-IgA1) est composé d'un dimère d'IgA1 dans lequel les portions C-terminales des régions Fc (*Crystalizable fragment*) des deux monomères sont liées à la chaîne J (rose) par l'intermédiaire de ponts disulfures et du composant sécrétoire (bleu turquoise) correspondant à la partie extracellulaire du récepteur des immunoglobulines polymériques. Le fragment de fixation à l'antigène (Fab, *Antigen-binding fragment*) correspond à l'association des domaines VH/CH1 et VL/CL des chaînes lourdes et légères, respectivement. Le Fc est composé des domaines CH2 et CH3 des chaînes lourdes.

Figure 2. Structures des récepteurs aux IgA. Le FcαRI (ou CD89) est le récepteur aux IgA le mieux caractérisé. D'autres récepteurs fixent aussi les IgA comme le récepteur à la transferrine, TfR (ou CD71), Dectine-1 ou le récepteur DC-SIGN (*Dendritic cell-specific intercellular adhesion molecular 3-grabbing non-integrin*). Le récepteur des immunoglobulines polymériques (pIgR) permet le transport des immunoglobulines polymériques (IgA et IgM) par transcytose du pôle basal au pôle apical des cellules épithéliales des muqueuses. Figure créée avec BioRender.com.

Figure 3. Activités antivirales des IgA anti-VIH-1. (A) Les IgA ont un rôle majeur dans la protection des muqueuses au cours de l'infection par le VIH-1. Les IgA anti-VIH-1 pourraient inhiber le transport trans-/intracellulaire des virions du pôle apical vers le pôle basal de cellules épithéliales polarisées. Ce transport est appelé transcytose virale. (B) Le mécanisme antiviral majeur des IgA anti-VIH-1 est la neutralisation. La neutralisation de virus libres est basée sur l'inhibition par les anticorps, de l'attachement au récepteur CD4/corécepteur CCR5 ou de la fusion virale avec les cellules cibles. (C) Certains IgA anti-gp160 facilitent la clairance des cellules infectées par des mécanismes dépendants de leur fragment Fc tels que l'ADCC ou l'ADCP. Le fragment Fab de l'anticorps se lie à la protéine virale présente à la surface d'une cellule infectée et son fragment Fc se fixe sur le récepteur Fc (FcαR ici) présent à la surface d'une cellule effectrice. L'interaction entre cellule effectrice activée et cellule infectée par l'intermédiaire de l'anticorps, libère des granules cytotoxiques (perforine, granzymes) entraînant la cytolyse ou l'apoptose de la cellule infectée (ADCC). Un autre mécanisme NETosis (*Neutrophil extracellular traps*) est utilisé par les polynucléaires neutrophiles pour tuer des cellules infectées par le VIH-1. L'interaction du fragment Fc de l'IgA aux FcαR conduit à la phagocytose de cellules infectées opsonisées (ADCP). Figure créée avec BioRender.com.

Figure 4. Epitopes sur la protéine d'enveloppe du VIH-1 ciblés par les IgA anti-VIH-1. Représentation du trimère de la glycoprotéine d'enveloppe du VIH-1 sur lequel sont localisés les sept sites de vulnérabilité identifiés à ce jour. Sur la gp120, les N-glycanes associés aux boucles V1/V2 (vert) et V3 (bleu), le site de liaison au CD4 (rouge), la face silencieuse (gris) puis les N-glycanes associés à l'interface entre la gp120 et la gp41 (jaune). Sur la gp41, le peptide fusion (rose) et la région externe proximale membranaire (MPER, violet). Seuls trois IgA anti-VIH-1 ont été décrits à ce jour : (1) l'IgA M4008_N1 cible la boucle V3 non dépendant des N-glycanes et (2) l'IgA M1214_N1 est dirigé contre un large épitope allant des boucles V2 à V5 [4]; (3) l'IgA 7-269 dont l'épitope (en bleu) est superposé avec celui des deux autres anticorps (7-176 et 7-155) isolés du même contrôleur virémique. Bien qu'ils reconnaissent la même région épitopique sur le supersite N332, ils présentent tout de même des différences en termes d'orientation de fixation et de profils de reconnaissance de glycanes [6].

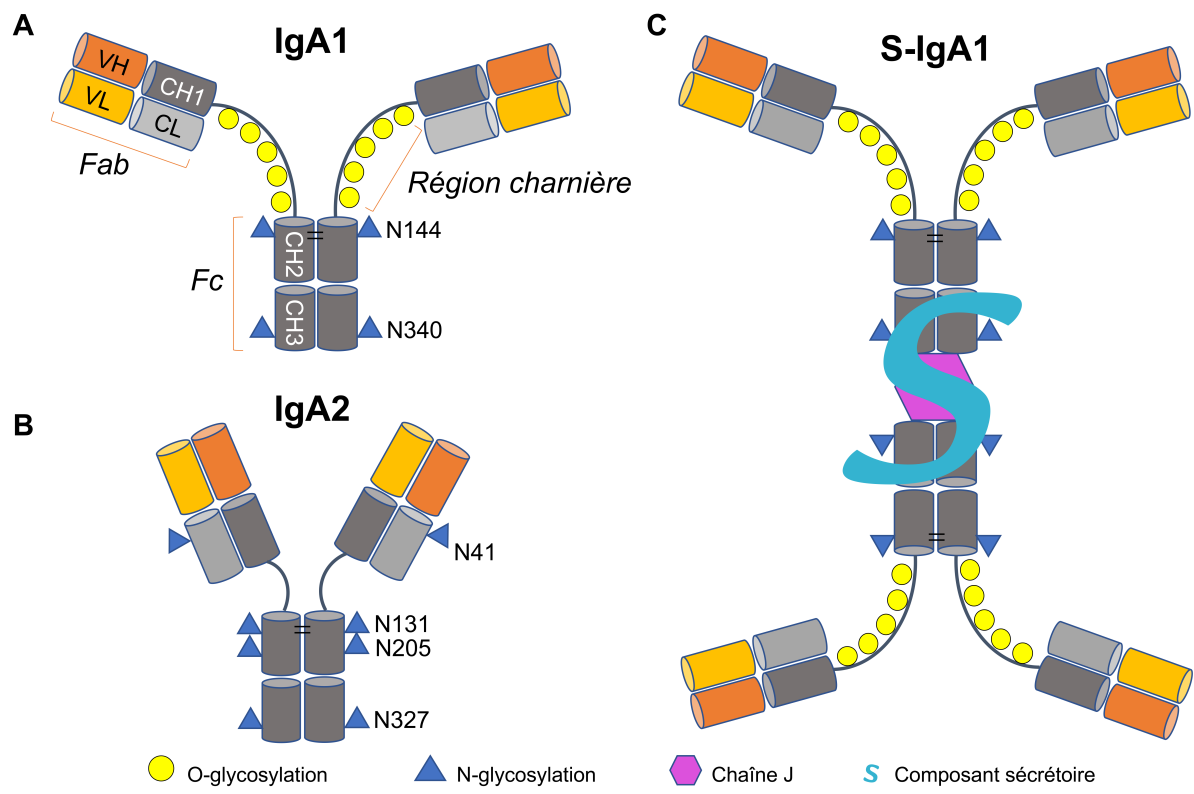


Fig 1

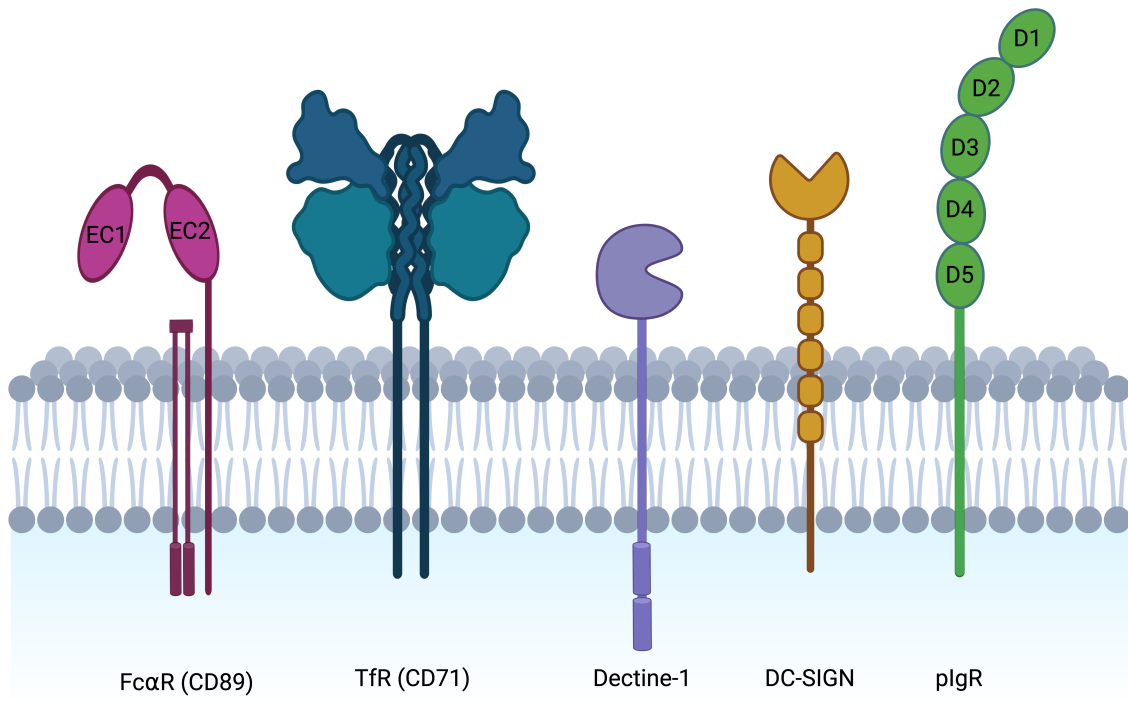
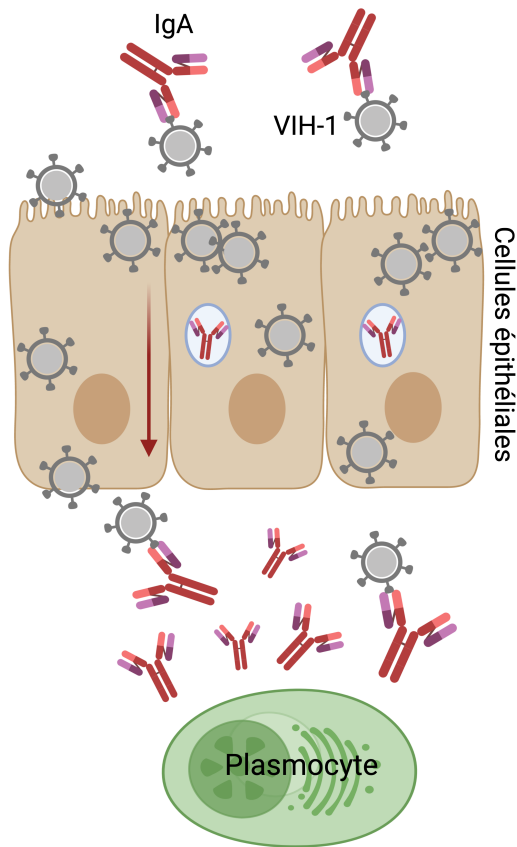
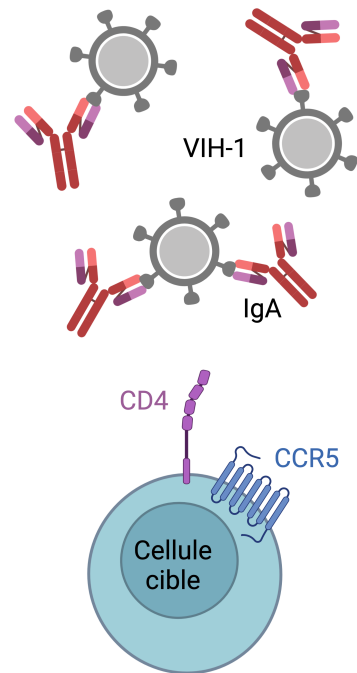


Fig 2

A *Inhibition de la transcytose virale*



B *Neutralisation*



C *Activités antivirales dépendantes du fragment Fc des IgA*

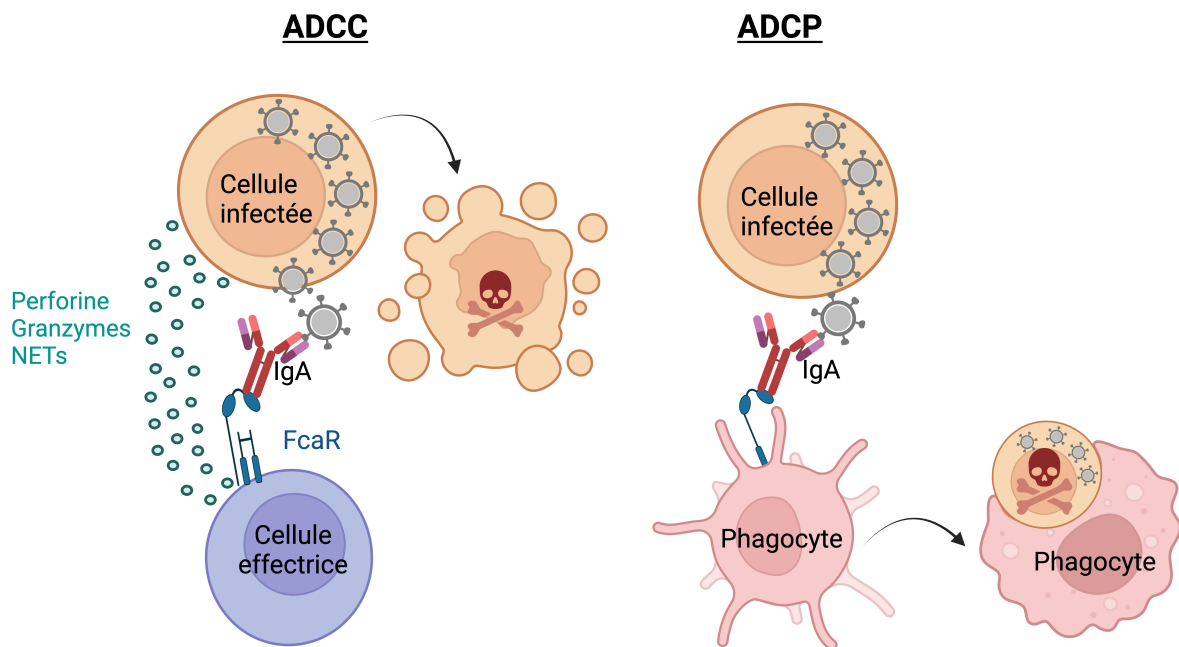


Fig 3

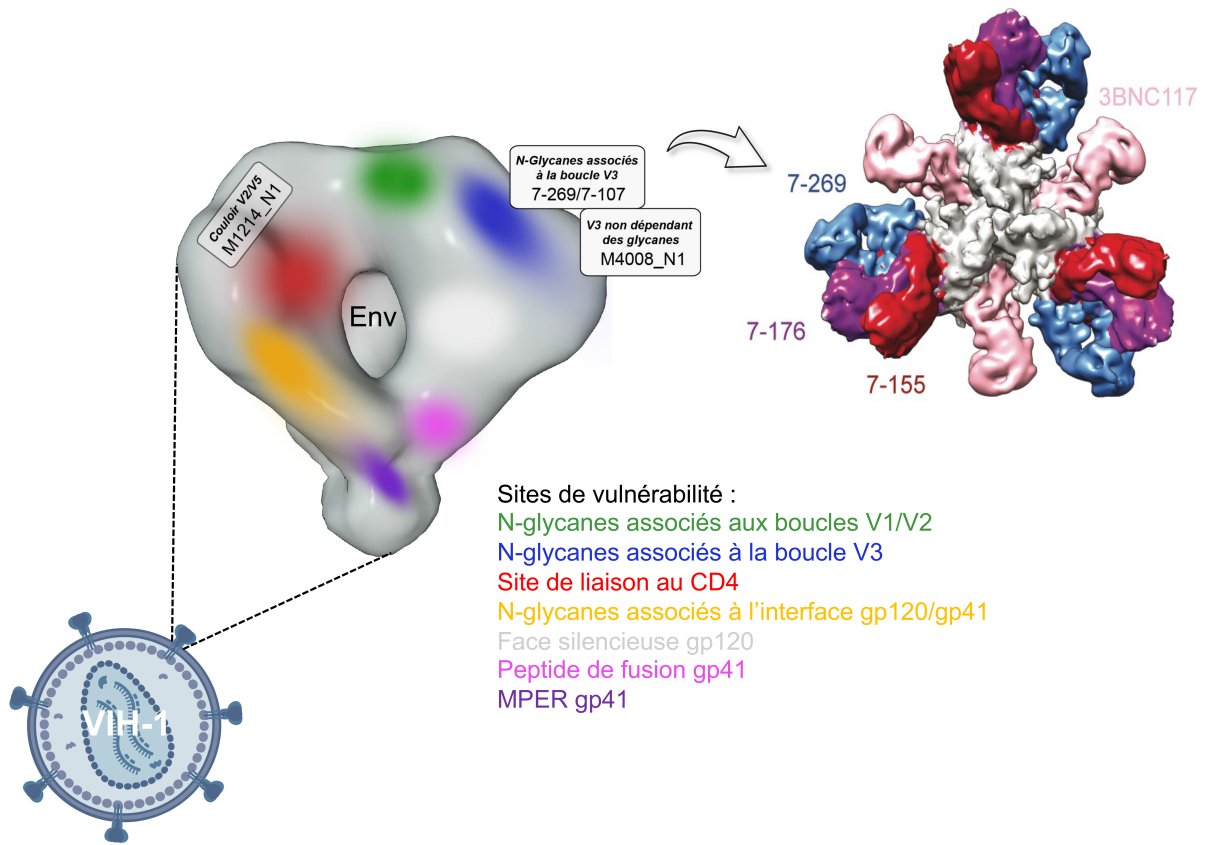


Fig 4