

Guérir du SIDA ?

Depuis la première pandémie datée de 1981, le VIH (le virus de l'immunodéficience humaine) n'a cessé de se répandre. En 2009, 2,5 millions de personnes ont contracté le virus et 33 millions d'individus étaient infectés dans le monde. Les thérapies anti-VIH permettent aujourd'hui aux personnes séropositives de mener une vie normale et l'espérance de vie de ces personnes a considérablement augmenté grâce à ces traitements.

Toutefois, le virus reste latent dans des « réservoirs » – des cellules immunitaires disséminées dans de nombreux organes ou circulant dans le sang. Il risque de se réveiller à tout moment, lorsqu'une autre infection stimule le système immunitaire.

C'est pourquoi les traitements doivent être pris durant toute la vie.

Peut-on éviter cette contrainte ? Peut-on guérir du sida ? Deux stratégies complémentaires sont développées. L'une vise à renforcer les résistances du système immunitaire pour empêcher la multiplication du virus dans les cellules immunitaires et maintenir un niveau bas de virus chez le patient (*voir Repousser les attaques du VIH, page ci-contre*). L'autre a pour objectif d'éradiquer le virus des réservoirs, afin de l'éliminer de l'organisme (*voir Éradiquer le VIH, quels obstacles ?, page 42*).

Ces deux articles font le point sur les principes de ces stratégies, les progrès et les obstacles à franchir pour espérer une guérison. ■





Repousser les attaques du VIH

Empêcher le VIH de pénétrer dans les cellules immunitaires en modifiant leur surface : telle est une des stratégies envisagées pour augmenter la résistance du système immunitaire au virus.

Carl June et Bruce Levine

L'ESSENTIEL

✓ Le VIH infecte certaines cellules immunitaires en se liant à la protéine CCR5, située à leur surface.

✓ Certains individus ont hérité d'une mutation qui rend leurs protéines CCR5 non fonctionnelles, ce qui leur confère une meilleure protection contre le VIH.

✓ Par des techniques génétiques, des biologistes modifient les cellules immunitaires pour qu'elles ne produisent plus la protéine CCR5 fonctionnelle, ce qui les rend résistantes au VIH.

✓ Des études préliminaires sont en cours chez l'homme.

1. LE VIH (en rouge) se fixe sur des protéines à la surface des cellules immunitaires (en blanc). En supprimant ces protéines de la surface, les biologistes espèrent rendre les cellules résistantes au VIH.

En 2009, une équipe médicale de Berlin a publié les résultats d'une expérience unique qui a étonné tous les chercheurs travaillant sur le VIH (le virus de l'immunodéficience humaine). L'équipe allemande a prélevé de la moelle osseuse – la source des cellules immunitaires de l'organisme – d'un donneur anonyme naturellement résistant au VIH. Puis les immunologistes ont transplanté ces cellules chez un homme souffrant d'une leucémie et qui était séropositif depuis plus de dix ans. La transplantation de moelle osseuse est la thérapie utilisée pour soigner les patients atteints de leucémie ; l'équipe de Berlin espérait que cette transplantation apporterait aussi suffisamment de cellules immunitaires résistant au VIH pour contrôler l'infection du patient. Les résultats de la thérapie ont dépassé les espérances : le VIH n'était plus détectable chez ce patient, y compris dans les multiples tissus où il aurait pu se trouver à l'état dormant. Surpris, les chercheurs allemands ont attendu presque deux ans avant de publier leurs données.

Aujourd'hui, cinq ans après la transplantation, l'individu, surnommé le patient

Owen Gillerstein

de Berlin (il révéla ultérieurement son identité: Timothy Brown, de Californie), ne montrerait toujours pas de signe de la présence du virus du sida – et ce, bien qu'il n'ait pas pris de médicaments antirétroviraux contre le VIH depuis la transplantation. Sur les quelque 60 millions de personnes infectées par le VIH depuis les années 1980, T. Brown est à ce jour l'unique individu qui semble présenter une disparition de l'infection.

Cette approche ne peut pas être utilisée à grande échelle pour de nombreuses

raisons, dont l'une – et non des moindres – est que le propre système immunitaire du patient doit être détruit lors d'une première étape. Mais ce succès inattendu a incité les biologistes du monde entier à rechercher des moyens plus sûrs et moins onéreux de doter les patients d'un nouveau système immunitaire résistant au VIH, semblable à celui que T. Brown a reçu. Un tel exploit permettrait d'empêcher le VIH de se répandre d'une cellule à l'autre dans l'organisme. Le système immunitaire modifié débusquerait peut-être aussi le virus

dans toutes ses cachettes. En d'autres termes, par une approche inspirée du traitement de Berlin, pourrait-on éradiquer le virus et guérir du sida ?

Avec nos collègues, nous avons peut-être trouvé un tel moyen d'offrir aux patients séropositifs un système immunitaire semblable à celui du patient de Berlin. La procédure s'est révélée prometteuse en laboratoire, et nous effectuons les premiers essais cliniques sur un petit nombre de personnes infectées par le VIH. Nous ignorons encore si cette thérapie sera efficace, mais nos résultats préliminaires et le fait que le VIH ne soit pas réapparu chez le patient de Berlin sont des données encourageantes.

Suractiver le système immunitaire

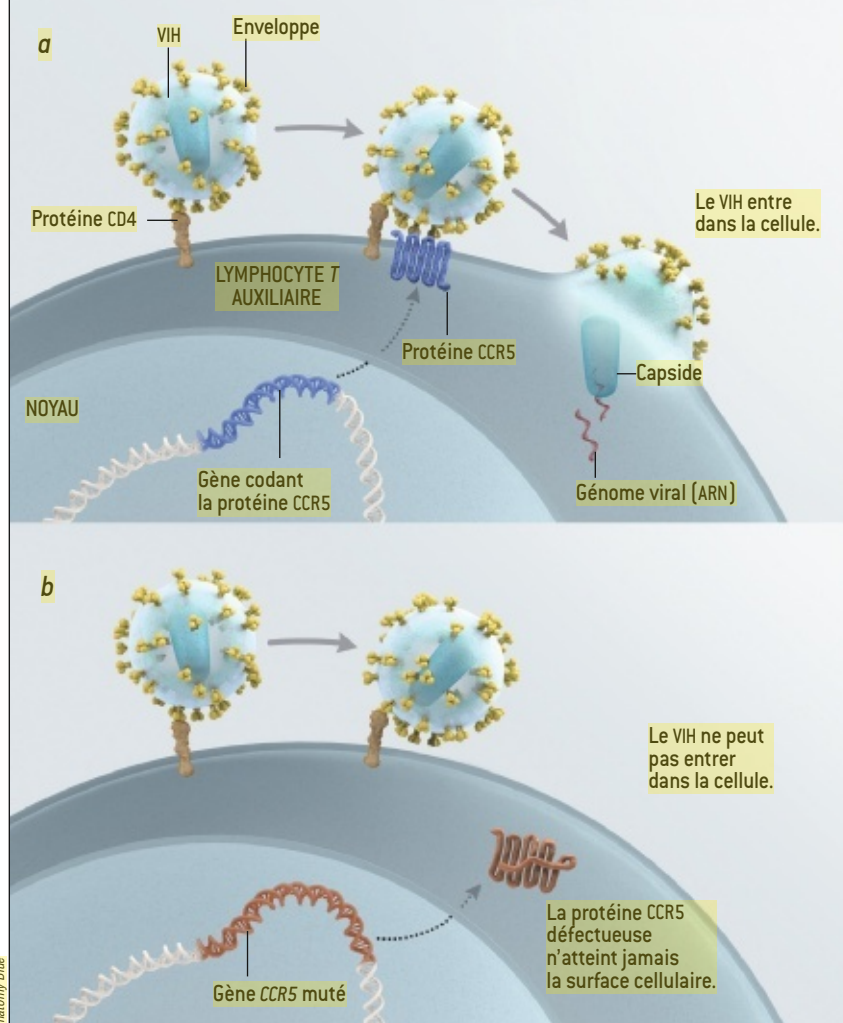
Notre approche s'appuie sur deux lignes de recherches visant des objectifs distincts, mais liés: d'une part, suractiver le système immunitaire pour augmenter son efficacité contre le VIH et, d'autre part, empêcher le VIH de pénétrer dans ses cellules favorites, les lymphocytes CD4+ ou lymphocytes T auxiliaires. Ces lymphocytes T particuliers sont à la réponse immunitaire ce que les demis d'ouverture sont au rugby: ils coordonnent les interactions de nombreux types de cellules immunitaires. Quand le VIH infecte pour la première fois un lymphocyte T auxiliaire, il ne cause aucun dégât. Mais ultérieurement, quand la cellule immunitaire est activée pour combattre une infection en cours, elle se met à produire des copies du VIH en quantité. En outre, le VIH finit par tuer les lymphocytes T auxiliaires, réduisant la capacité du système immunitaire à combattre de nombreuses autres infections. À mesure que les lymphocytes T auxiliaires disparaissent, l'organisme a de plus en plus de difficultés à résister aux infections, jusqu'à ce que le sida – le stade terminal, marqué par des infections mortelles – s'installe.

À l'époque où les résultats sur le patient de Berlin ont été diffusés, des progrès avaient été faits sur les deux fronts – la suractivation du système immunitaire et la protection des lymphocytes T auxiliaires.

Depuis des années, les scientifiques qui étudient les cancers, ainsi que ceux qui travaillent sur les infections virales, recherchent des moyens de stimuler le système immunitaire – par exemple en prélevant

COMMENT BLOQUER L'ENTRÉE DU VIH

Le VIH détruit le système immunitaire en ciblant des cellules clés, les lymphocytes T auxiliaires, par l'intermédiaire d'une protéine à leur surface, nommée CD4. Dans les années 1990, les scientifiques ont découvert que le VIH entre dans ces cellules en se fixant à une protéine située à leur surface, dénommée CCR5 (a). Néanmoins, quelques personnes résistent à l'infection par le VIH, car elles sont dépourvues d'un gène fonctionnel qui code la protéine CCR5. Les biologistes espèrent que la mise « hors service » du gène CCR5 chez les individus séropositifs leur permettra de mieux contrôler cette infection, voire de s'en débarrasser (b).



des lymphocytes *T* d'un patient, en les exposant à des substances qui les font se multiplier et devenir plus actifs contre le cancer ou les infections virales, et en réimplantant ces lymphocytes stimulés dans le corps du patient. Nous avons commencé à participer à ces travaux il y a 20 ans, dans l'actuel Centre médical militaire américain Walter Reed, à Bethesda. En nous inspirant des travaux de diverses équipes, nous avons cherché à améliorer les méthodes de croissance des lymphocytes *T in vitro*. À cette époque, on ne pouvait cultiver en laboratoire les lymphocytes *T* d'un donneur qu'en utilisant des cocktails complexes de messagers chimiques ou en extrayant du sang du donneur un autre type de cellules, les cellules dendritiques, qui déclenchent la maturation des lymphocytes *T* et leur multiplication.

Nous pensions que nous pourrions simplifier ce processus à l'aide de cellules dendritiques artificielles : de minuscules billes magnétiques, légèrement plus petites que les lymphocytes *T*, auxquelles nous avions fixé, en surface, deux protéines qui imitaient celles portées par les cellules dendritiques. Mélangées aux lymphocytes *T*, ces billes se sont révélées très efficaces : réapprovisionnée en billes toutes les deux semaines environ, une colonie de lymphocytes *T* actifs se multipliait pendant plus de deux mois, augmentant 10^{12} fois sa population.

Quand nous avons commencé à tester cette approche en utilisant des échantillons de sang prélevés sur des volontaires séropositifs, nous avons découvert, à notre grande surprise, que les lymphocytes *T* produits et réinjectés dans le corps des patients repoussent – temporairement – les assauts du VIH. Nous avons publié nos résultats en juin 1996 ; nous ignorions encore pourquoi notre méthode à base de billes magnétiques augmentait la résistance des lymphocytes *T* à l'infection par le VIH. Le mystère s'est éclairci quelques mois plus tard.

Pendant que nous mettions au point notre système de croissance des lymphocytes *T*, d'autres chercheurs ont découvert une faille importante dans l'attaque du VIH. Au tout début de l'épidémie du sida, des chercheurs avaient identifié un petit nombre d'individus qui semblaient résistants à l'infection par le VIH, malgré de multiples expositions au virus. Vers la fin 1996, plusieurs équipes ont montré que le VIH pénètre dans les cellules en se fixant à une protéine, le récepteur CCR5, présente

à la surface des lymphocytes *T* auxiliaires et de certaines autres cellules ; cette molécule est aussi probablement impliquée dans la réponse inflammatoire à une infection. À l'inverse, des personnes naturellement privées de cette protéine ne sont pas infectées.

Bloquer l'entrée du VIH

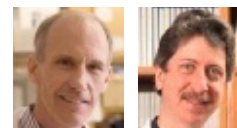
Chez ces personnes, le gène qui code la protéine CCR5 est raccourci de 32 nucléotides (les « lettres » A, T, C, G de l'« alphabet » de l'ADN) et la protéine synthétisée est incapable de rejoindre la surface cellulaire. Environ un pour cent des Caucasiens ont hérité de deux copies de ce gène défectueux, nommé *CCR5-Delta32*, ce qui rend leurs cellules résistantes à l'infection par le VIH. La mutation est plus rare chez les Amérindiens, les Asiatiques et les Africains. Les individus présentant cette mutation paraissent en bonne santé, bien qu'ils puissent être plus sensibles au virus du Nil occidental. Les personnes qui n'ont hérité que d'une copie du gène *CCR5-Delta32* sont encore sensibles au VIH, mais le délai entre leur infection initiale et les stades ultérieurs de la maladie est en moyenne plus long.

Depuis, l'étude de CCR5 a montré que la protéine peut être bloquée par des messagers chimiques nommés bêta-chimio-kines, qui la rendent indisponible pour le VIH. La découverte de ce blocage du récepteur CCR5 a conduit à toute une classe de médicaments anti-VIH. Toutefois, le blocage obtenu est incomplet : il est difficile de maintenir une couverture totale et continue de tous les récepteurs CCR5 sur toutes les cellules qui les portent. En outre, le VIH mute au fil de ses répliquations et échappe parfois au blocage.

La découverte du rôle de la protéine CCR5 dans l'infection par le VIH nous a fourni une piste pour expliquer la résistance au virus des lymphocytes *T* dont nous avons stimulé la croissance à l'aide de billes magnétiques : de fait, nous avons constaté que, lorsqu'ils sont activés par les billes magnétiques, les lymphocytes *T* stoppent leur production de protéine CCR5. Et sans cette protéine, le VIH ne peut pénétrer dans les cellules.

Arrivés à ce point, nous avons envisagé un nouveau traitement contre le VIH, fondé à la fois sur notre méthode de stimulation des lymphocytes *T* auxiliaires et sur le rôle de CCR5 dans l'entrée du virus.

LES AUTEURS



Carl JUNE est médecin et chercheur à l'École de médecine Perelman de l'Université de Pennsylvanie, aux États-Unis.

Bruce LEVINE est immunologiste dans la même institution, où il dirige la Cellule clinique et le Service de production des vaccins.

En chiffres

- ✓ En 2009, 33 millions d'individus vivaient avec le VIH, dont 22,5 millions en Afrique subsaharienne.
- ✓ Chaque jour, 5 000 personnes décèdent d'une maladie liée au sida et 6 800 contractent le virus.
- ✓ Un tiers seulement des personnes nécessitant un traitement anti-VIH y ont accès.
- ✓ Les thérapies antirétrovirales augmentent l'espérance de vie des malades de plusieurs dizaines d'années quand elles sont commencées au tout début de l'infection et prises régulièrement.