

L'entreprise était hasardeuse, mais valait d'être tentée. Non seulement le complexe à doigts de zinc ciblait spécifiquement la protéine CCR5, mais il agissait vite et ne laissait pas de trace dans la cellule.

Nous avions déjà obtenu l'autorisation de l'Office américain du contrôle pharmaceutique et alimentaire (FDA) et de l'Institut américain de la santé pour démarrer nos études d'innocuité chez l'homme quand les nouvelles concernant le traitement du patient de Berlin éclatèrent comme une bombe. La stratégie et les résultats encourageants de l'équipe médicale allemande, dirigée par Gero Hütter, confortaient notre démarche. Pour comprendre pourquoi, retraçons son histoire. Séropositif depuis plus de dix ans, le patient se portait bien avec les médicaments antirétroviraux, jusqu'à ce qu'il développe une leucémie myéloïde aiguë, indépendante de son infection par le VIH. Il avait subi une chimiothérapie, mais le cancer était revenu. Sans une transplantation de moelle osseuse, par laquelle le système immunitaire de la personne transplantée (y compris tous les lymphocytes T) est remplacé par celui du donneur, il allait mourir.

Un patient en rémission

G. Hütter scruta les bases de données européennes de donneurs potentiels de moelle osseuse, recherchant un individu qui correspondrait aux marqueurs HLA (antigènes leucocytes humains) de son patient. Les marqueurs HLA constituent un groupe de protéines que le système immunitaire utilise pour distinguer ses propres tissus de ceux d'autres individus (le système d'histocompatibilité). Leur compatibilité entre le donneur et le receveur d'une transplantation est vitale pour empêcher les cellules transplantées de considérer le nouvel hôte comme un étranger et d'attaquer ses tissus (un phénomène appelé la réaction du greffon contre l'hôte) et pour empêcher un rejet par des composants résiduels du système immunitaire antérieur du patient.

G. Hütter ne s'arrêta pas là. Il espérait trouver quelqu'un possédant les « bons » marqueurs HLA, et dont les cellules porteraient aussi naturellement deux copies de la mutation *CCR5-Delta32*. Une transplantation de moelle osseuse d'une telle personne doterait un receveur séropositif d'un nouveau système

immunitaire qui résisterait peut-être mieux au virus.

Après avoir testé les gènes de plus de 60 donneurs potentiels, G. Hütter trouva un candidat (la recherche était compliquée par le fait que la région du génome codant les protéines HLA varie beaucoup d'un individu à l'autre et que le gène *CCR5* est situé sur un chromosome différent). Un coup de chance au regard du faible nombre de personnes présentant la mutation *CCR5-Delta32* dans les deux copies de leur gène *CCR5*. Heureusement, le patient de Berlin avait un système HLA très courant. Pour donner une idée de la rareté de cette combinaison, les chercheurs du

JUSQU'À PRÉSENT, LES MÉDECINS

n'ont détecté aucune trace du VIH chez le patient de Berlin, et ce, en utilisant les tests moléculaires les plus sensibles disponibles.

monde entier ont essayé de reproduire l'expérience allemande et n'ont encore trouvé aucun individu présentant le bon ensemble de marqueurs HLA et de mutations de *CCR5*.

Le patient a eu besoin de deux transplantations de moelle osseuse du donneur pour guérir de sa leucémie. À l'heure où nous imprimons, plus de cinq ans après l'opération et malgré l'absence de thérapie par médicaments antirétroviraux, les médecins n'ont détecté aucune trace de VIH dans son sang, son foie, ses intestins, son cerveau, ses tissus lymphatiques ou son plasma, et ce, en utilisant les tests moléculaires les plus sensibles disponibles.

Personne ne sait si le VIH a vraiment été éradiqué de tous les tissus de l'organisme du patient. Le VIH a la capacité d'insérer ses gènes dans les chromosomes de diverses cellules, ce qui lui permet de demeurer à l'état dormant pendant de nombreuses années, puis de ressurgir lors d'une infection (voir l'article de Ch. Rouzioux, A. Chéret et V. Avettand-Fénoël, page 42). A-t-il été éliminé de ces cellules chez le patient de Berlin, ce qui correspondrait à une guérison « de stérilisation » ? Ou en reste-t-il, mais son système immunitaire est suffisamment performant à présent pour repousser toute réapparition de l'infection ? Dans ce cas, le patient de Berlin serait « fonctionnellement » guéri. Quoi qu'il en soit, il n'a plus à prendre de médicaments antirétroviraux et semble débarrassé de

✓ BIBLIOGRAPHIE

P. Cannon et C. June, **Chemokine receptor 5 knockout strategies**, *Current Opinions in HIV and AIDS*, vol. 6, n° 1, pp. 74-79, 2011.

T. Rosenberg, **The man who had HIV and now does not**, *New York Magazine*, 29 mai 2011.

E. E. Perez et al., **Establishment of HIV-1 resistance in CD4+ T cells by genome editing using zinc-finger nucleases**, *Nature Biotechnology*, vol. 26, pp. 808-816, 2008.

Le sida, 25 ans après. Les grands défis, *Pour la Science*, n° 377, pp. 38-57, 2008.

S. O'Brien et M. Dean, **Pourquoi certaines personnes résistent au sida**, *Pour la Science*, n° 240, pp. 82-89, 1997.