

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

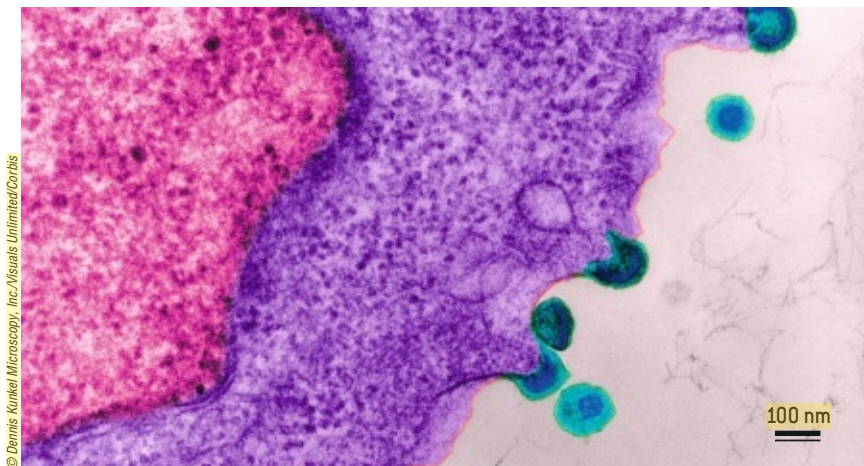
P. Cannon et C. June, *Chemokine receptor 5 knockout strategies*, *Current Opinions in HIV and AIDS*, vol. 6, n° 1, pp. 74-79, 2011.

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.



© Dennis Kunkel Microscopy, Inc./Visuals Unlimited/Corbis

2. UN LYMPHOCYTE T INFECTÉ PAR LE VIH produit de nouvelles répliques du virus (en bleu-vert). Lorsqu'elles sont matures, ces particules virales s'échappent dans le milieu extracellulaire et infectent d'autres cellules.

tout virus détectable. Bien sûr, il doit toujours prendre des médicaments pour maintenir l'innocuité de sa transplantation de moelle osseuse, une correspondance entre systèmes HLA n'étant jamais parfaite, sauf entre de vrais jumeaux.

L'expérience allemande est cependant difficilement transposable à un autre patient. Non seulement la « bonne » combinaison du système HLA et des mutations génétiques chez le donneur et le receveur est rare, mais l'approche est coûteuse (une transplantation de moelle osseuse coûte au minimum 200 000 euros dans notre hôpital), requiert un protocole contraignant de chimiothérapie, une transplantation de moelle osseuse risquée et une grande quantité de médicaments antirejet à prendre toute la vie. En fait, le patient de Berlin a échangé un ensemble de problèmes – l'infection par le VIH et la leucémie – contre un autre – être le porteur d'une transplantation. La plupart des personnes qui, grâce aux médicaments anti-VIH, ont trouvé un certain équilibre de vie hésiteraient à faire un tel échange. Le patient de Berlin, lui, n'avait pas le choix, puisqu'il avait développé une leucémie mortelle.

La suppression, dans le système immunitaire transplanté, de la protéine CCR5 normale au profit de la version mutée n'était peut-être pas la seule raison de la disparition du VIH dans l'organisme du patient de Berlin. Peut-être le réservoir de particules de VIH dormant avait-il été vidé au cours des années de traitement antirétroviral. Ou peut-être le patient n'avait-il plus de VIH résiduel après la destruction de son système immunitaire original, lors de la préparation pour la

transplantation. Ou peut-être encore la réaction du greffon contre l'hôte dont a souffert le patient lors de son traitement a-t-elle détruit toutes les cellules infectées par le VIH restantes avant d'être contrôlée par médicament ? Néanmoins, la suppression de CCR5 restait l'explication la plus vraisemblable, ce qui nous encouragea à poursuivre nos expériences.

Les essais cliniques sont en cours

Comme prévu, Sangamo BioSciences a mis au point un ensemble de nucléases à doigts de zinc qui ciblent une région proche de la séquence clé de 32 nucléotides du gène CCR5. Comme notre objectif était de mettre « hors service » la protéine CCR5, il n'était pas nécessaire de reproduire exactement la mutation CCR5-Delta32, du moment que la protéine résultante n'était pas fonctionnelle. Avec Elena Perez, alors postdoctorante dans notre laboratoire, nous avons montré, sur des cellules en culture et chez la souris, que l'infection par le VIH elle-même facilite la reconstitution du système immunitaire que nous avons mise au point. Même lorsque des lymphocytes T modifiés par les nucléases à doigts de zinc sont présents en faible quantité dans les cultures, ils repeuplent et stabilisent la population de lymphocytes T après exposition au VIH ; par contraste, les lymphocytes T non modifiés (qui contiennent encore la protéine CCR5 normale, responsable de l'entrée du VIH) sont détruits par le VIH. En d'autres termes, dans notre système, le VIH tue les lymphocytes T vulnérables, lesquels sont peu à peu rem-

placés par les lymphocytes T produisant la protéine CCR5 défectueuse, ceux-là même qui résistent au VIH.

Nos résultats préliminaires dans un essai d'innocuité chez l'homme sont aussi encourageants. En été 2009, sous la direction de Pablo Tebas, médecin à Philadelphie, un premier patient a reçu une injection de lymphocytes T modifiés. Depuis, nous avons traité 11 autres volontaires séropositifs, et Sangamo BioSciences mène une étude similaire sur la côte Ouest. Bien que ces études d'innocuité ne soient pas conçues pour démontrer l'efficacité du traitement, nous avons observé que le nombre de lymphocytes T auxiliaires, mesuré dans les tests sanguins, s'est accru chez tous les patients à ce jour, signe que ce traitement protège probablement les lymphocytes T. En outre, des lymphocytes T auxiliaires dépourvus de protéine CCR5 fonctionnelle ont été détectés dans les tissus lymphatiques de l'intestin et dans le sang. Or ces cellules ne peuvent provenir que des lymphocytes T modifiés et réimplantés, ce qui suggère que les lymphocytes T modifiés et résistants colonisent progressivement l'organisme.

L'étape suivante consiste à tester la capacité des cellules immunitaires modifiées à combattre les particules de VIH déjà présentes dans l'organisme. Pour ce faire, nous utilisons une stratégie validée, bien que surprenante. Sous le contrôle de médecins, nous envisageons d'arrêter quelques mois les médicaments anti-VIH chez des volontaires pour suivre la progression du virus. Nous l'avons fait chez un de nos sujets traités, qui avait par ailleurs hérité d'un gène CCR5-Delta32 (ce qui lui confère un léger avantage) : après 12 semaines sans traitement anti-VIH, il ne présentait plus de trace du VIH dans le sang ou les tissus lymphatiques. Notre étude devrait s'achever courant 2013. D'autres essais cliniques visant à tester l'efficacité de cette nouvelle technique sont prévus. Si elle est couronnée de succès, cette approche serait moins coûteuse que la transplantation de moelle osseuse déficiente en CCR5 ou qu'une thérapie par médicaments anti-VIH à vie.

Il y a encore quelques années, une thérapie sûre, efficace et moins coûteuse, offrant un contrôle à long terme et sans médicaments du VIH, semblait inaccessible. Même si les nucléases à doigts de zinc ne sont pas synonymes de guérison, elles constituent une des approches les plus prometteuses depuis 30 ans pour stopper l'entrée du VIH dans les cellules. ■