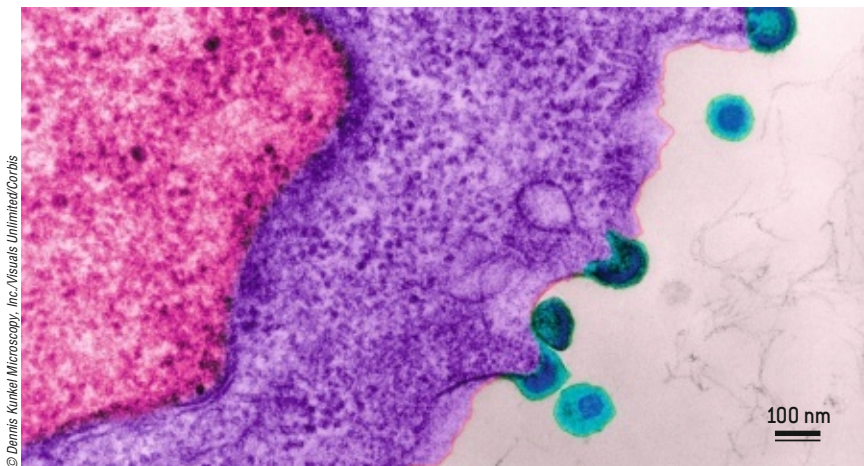




© Dennis Kunkel Microscopy, Inc./Visuals Unlimited/Corbis

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. ■

Éradiquer le VIH Quels obstacles ?

S'il est si difficile de concevoir un traitement curatif du sida, c'est parce que le virus, le VIH, établit des réservoirs dormants dans tout l'organisme. En comprenant mieux comment ils s'installent, on devrait savoir mieux les détruire.

Christine Rouzioux, Antoine Chéret et Véronique Avettand-Fénoël

Le terme anglais *HIV cure* désigne un nouvel objectif en matière de traitement de l'infection par le VIH : éradiquer l'infection de l'organisme. Cet objectif constitue un défi, car les obstacles à l'éradication virale sont multiples. La récente mobilisation, depuis trois à quatre ans, d'équipes de biologistes et de médecins sur le sujet a permis d'identifier plusieurs approches thérapeutiques. Certes, des progrès thérapeutiques considérables ont été réalisés ces dernières années, mettant à disposition de nouvelles classes de médicaments de mieux en mieux tolérés, transformant la maladie en une infection chronique et bloquant la progression vers le sida. Cependant, aucune de ces combinaisons de médicaments n'est à même d'éliminer le virus de l'organisme, ce qui impose l'administration à vie des traitements.

Face à cette pandémie où tant de sujets infectés dans les pays du Sud n'ont même pas encore accès aux traitements actuels, les enjeux de l'éradication du VIH sont autant cliniques qu'économiques. Après avoir décrit les deux principaux obstacles à l'éradication du virus, nous présenterons les approches développées pour

L'ESSENTIEL

✓ Les traitements actuels contre le VIH bloquent la progression vers le sida, mais n'éliminent pas le virus de l'organisme.

✓ Le VIH reste en dormance dans tout l'organisme en intégrant son génome à celui de cellules immunitaires.

✓ Depuis quelques années, biologistes et médecins étudient les mécanismes de fonctionnement de ces « réservoirs » du VIH.

✓ Ils en déduisent de nouvelles pistes thérapeutiques visant à éradiquer le VIH de l'organisme.

sophiacopin.com

les vaincre, ainsi que les populations de patients qui pourraient en bénéficier.

Ces dernières années, plusieurs obstacles à l'éradication du VIH ont été mis en évidence, imposant la nécessité de rechercher de nouvelles pistes thérapeutiques. L'un d'eux tient au fait que l'infection par le VIH s'établit principalement dans les lymphocytes *T* mémoire, un sous-groupe des lymphocytes *T* CD4+ ou lymphocytes *T* auxiliaires. Les lymphocytes *T* CD4+ (qui portent à leur surface des protéines nommées CD4) jouent un rôle majeur lors d'une infection en alertant les cellules du système immunitaire et en orchestrant la défense. Parmi eux, les lymphocytes *T* mémoire ont gardé la mémoire d'anciennes agressions et sont prêts à se multiplier et à se mobiliser dès qu'ils détectent de nouvelles attaques des pathogènes « mémorisés ».

En infectant les lymphocytes *T* auxiliaires, le VIH atteint le cœur du système immunitaire. Il s'établit à l'état de dormance dans les cellules infectées en intégrant son génome au génome cellulaire. Les cellules conservent néanmoins toutes leurs propriétés immunitaires, car elles ne sont pas altérées par la présence du