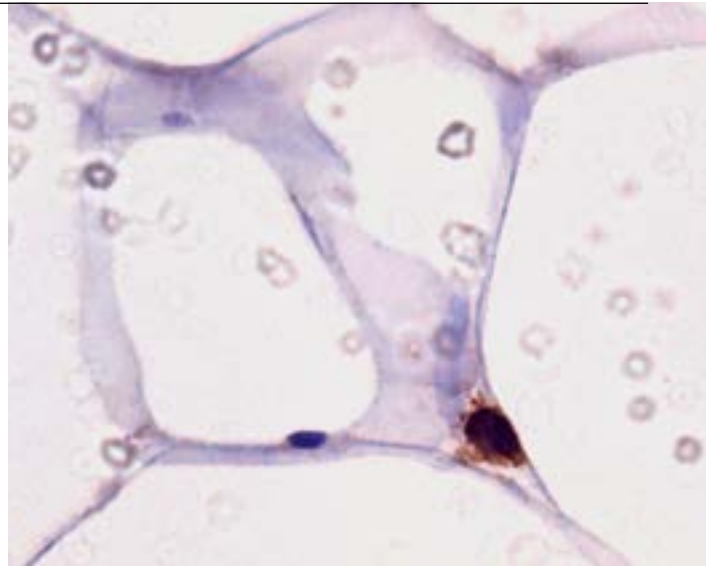


VIH SIDA

# Miser sur la réserve

Quelques mois après l'annonce de la rémission prolongée d'une jeune fille de 18 ans, une nouvelle découverte bouscule le monde de la lutte contre le sida : le tissu adipeux serait, lui aussi, un réservoir du virus. À l'occasion de la 29<sup>e</sup> journée mondiale de lutte contre le sida, le 1<sup>er</sup> décembre, S&S se penche sur ces nouvelles données : en quoi changent-elles les perspectives d'éradication du VIH ?



© THIERRY LAZURE/CHU BICETRE

Les antirétroviraux peuvent-ils atteindre les petits LTCD4 (en brun) parmi les gros adipocytes (blanc) du tissu adipeux ?

• **Brigitte Autran** : unité 1135 Inserm – Université Pierre-et-Marie-Curie, Centre d'immunologie et de maladies infectieuses

Juillet 2015, 8<sup>e</sup> conférence de la Société internationale sur le sida. Asier Saez-Cirion (☛), scientifique à l'Institut Pasteur, fait une annonce porteuse d'espoir dans la lutte contre la maladie. Il présente le cas d'une jeune fille de 18 ans, infectée à la naissance par le VIH et qui, malgré l'arrêt des traitements depuis 12 ans, contrôle sa charge virale. Autrement dit, le virus ne circule pas, ou peu, dans son sang. C'est une première mondiale. « Dès

sa naissance, étant donné que sa mère était infectée, elle a reçu le traitement prophylactique standard de l'époque pour diminuer la probabilité de transmission. » Après six semaines, malheureusement, les tests montrent que le virus est intégré dans ses cellules. La charge virale est d'ailleurs très élevée. Les médecins lui prescrivent donc un traitement antirétroviral (ARV) combinant plusieurs molécules – à l'époque, c'est le début de la trithérapie – qui se révèle efficace puisqu'il diminue très fortement le nombre de copies du virus circulant dans le sang. Pendant six ans, l'enfant va être suivie comme le sont tous ceux porteurs du VIH. Puis, elle est perdue de vue pendant un an par les services hospitaliers. De nouveau suivie, sa charge virale se révèle toujours contrôlée, et le nombre de lymphocytes T CD4 (LTCD4), cellules du système immunitaire ciblées préférentiellement par le virus, est stable. Alors même qu'elle ne prend plus d'antirétroviraux ! Il est alors décidé qu'elle ne recommence pas les traitements, mais qu'elle soit suivie de façon rapprochée.

## Qui sont les « contrôleurs du virus » ?

La presse fait régulièrement l'écho de cas de personnes, rares, qui contrôlent naturellement le virus ou présentent une rémission prolongée. Quelle est la différence entre ces deux types de patients ? Les premiers – les contrôleurs naturels – sont séropositifs depuis au moins 10 ans, n'ont jamais reçu de traitement antirétroviral, et pourtant la quantité d'ARN viral circulant dans leur sang reste inférieure à 400 copies/mL. Leurs lymphocytes T CD8 présentent des caractéristiques particulières qui les rendent aptes à tuer plus efficacement les LTCD4 infectés. En France, ils seraient environ 500 dont 272 sont inclus dans la cohorte ANRS CODEX, dont Olivier Lambotte est, avec Brigitte Autran (☛), l'un des investigateurs principaux. Alors que les patients en rémission prolongée ont, eux, débuté très tôt un traitement antirétroviral, l'ont interrompu pour différentes raisons et continuent à contrôler leur charge virale. En France, 21 d'entre eux sont suivis au sein de la cohorte Visconti de l'ANRS. « D'ici deux-trois ans, nous pensons en réunir une cinquantaine », précise Asier Saez-Cirion, qui la coordonne avec Laurent Hocqueloux, médecin à l'hôpital d'Orléans. Les médecins rappellent d'ailleurs qu'il n'est pas recommandé d'arrêter son traitement en dehors du cadre très suivi d'une étude clinique car on ignore, à ce jour, qui pourra ou non contrôler le virus.

## Comprendre la rémission

C'est ainsi qu'après 12 ans sans ARV, la jeune fille est en rémission prolongée : « Le virus est cependant toujours présent dans certaines cellules, et lorsqu'on les isole, on peut provoquer sa réplication in vitro », précise Asier Saez-Cirion. Comment est-ce possible ? Quelles sont donc les caractéristiques génétiques et immunologiques de cette jeune femme ? Car au-delà de l'aspect positif de la situation pour elle, la compréhension des mécanismes mis en jeu par son organisme pourrait offrir des pistes thérapeutiques pour les autres. « De façon paradoxale, son système HLA, celui mis en jeu par les cellules pour présenter des molécules étrangères afin qu'elles

soient détruites par le système immunitaire, est plutôt défavorable. » En effet, les molécules considérées comme dangereuses, comme le virus par exemple, ne sont pas présentées de façon optimale aux cellules chargées de les éliminer. Ce n'est donc pas l'immunité acquise qui serait en jeu, mais peut-être l'immunité innée, celle relayée entre autres par des lymphocytes appelés *Natural Killer*. Ces cellules éliminent tout ce qui est étranger à l'organisme, sans qu'elles aient besoin d'apprendre à reconnaître les molécules présentées par le HLA. Mais surtout, il existe un point commun entre cette jeune fille et d'autres patients, ceux d'une part qui, contaminés à l'âge adulte, contrôlent, comme elle, le virus après arrêt des ARV et ceux, d'autre part, qui contrôlent le virus naturellement : c'est leur faible taux de réservoirs (voir encadré). Ces « planques à virus » sont constituées de cellules qui abritent l'ARN viral transformé en ADN dans leur génome. À l'abri du système immunitaire, le VIH y reste, comme endormi. Jusqu'à ce qu'il se réveille et réactive son cycle de réplication...

**« Nous avons montré que le tissu adipeux abrite le virus »**

Si plusieurs organes avaient déjà été identifiés comme des réservoirs : le cerveau, la muqueuse intestinale et les organes génitaux, Olivier Lambotte (☞), médecin et immunologue à l'hôpital Bicêtre (Université Paris-Saclay) vient d'apporter une information capitale : le tissu adipeux en constitue un lui aussi. En effet, nos « bourrelets » n'abritent pas seulement des cellules grasses, les adipocytes, mais aussi des cellules du système immunitaire, notamment les fameux lymphocytes T CD4. Il y a trois ans, le chercheur et son équipe ont ainsi analysé de façon approfondie

le tissu adipeux de singes infectés par le VIS, l'équivalent simien du VIH : « Nous avons décrit le système immunitaire présent et mis en évidence que les LTCD4 contenaient le VIS ». Des résultats qui leur ont donné la preuve de concept suffisante pour faire les mêmes recherches sur le tissu adipeux de patients séropositifs. « Nous avons montré qu'il abrite bien le virus et que la réactivation de ce dernier est possible *in vitro* », s'enthousiasme Olivier Lambotte. Pourquoi un tel optimisme ? Parce que le tissu adipeux est facile à prélever et donc plus aisé à surveiller. Reste une question : les antirétroviraux diffusent-ils de manière efficace jusque dans ce tissu ?

Une chose est sûre cependant : comme les réservoirs se constituent très tôt au cours de l'infection par le VIH, ces deux résultats arguent en faveur d'une administration la plus précoce possible des antirétroviraux afin d'en limiter la quantité. Ils rejoignent d'ailleurs les recommandations officielles émises par l'OMS à ce sujet en septembre. ■

Julie Coquart

☞ **Asier Saez-Cirion** : unité HIV, inflammation et persistance  
 ☞ **Olivier Lambotte** : unité 1184 Inserm/CEA – Université Paris-Sud 11, Centre de recherche en immunologie des infections virales et des maladies auto-immunes  
 ■ A. Damouche et al. *Plos pathogens*, 24 septembre 2015 ; 11 (9) : e1005153 doi: 10.1371/journal.ppat.1005153  
 ■ P. Frange et al. *8th IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention*, Vancouver 2015

## Éradiquer les réservoirs

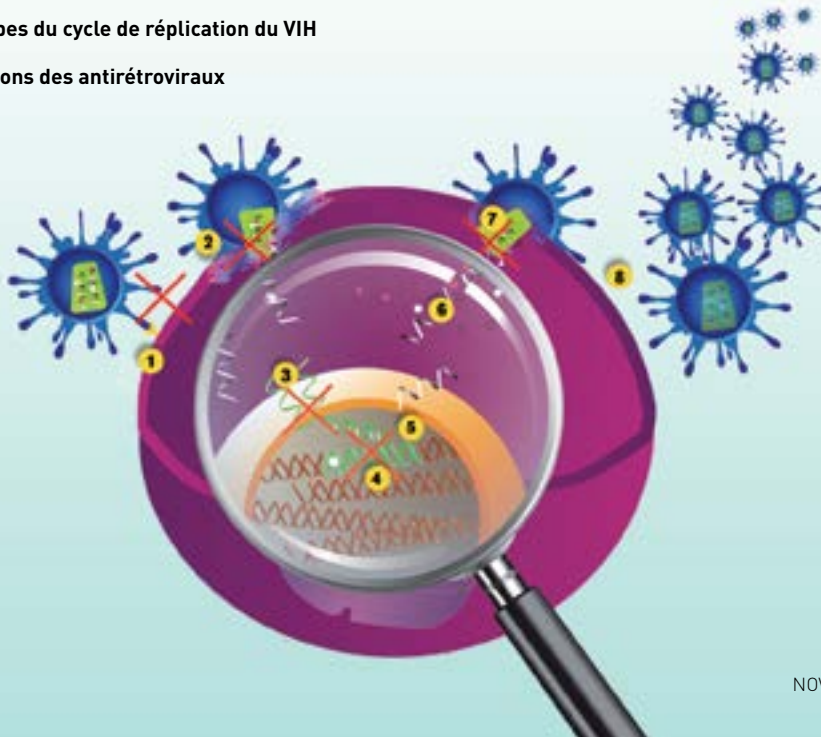
C'est généralement ce qui se produit lorsque des patients arrêtent leur traitement, permettant alors à l'infection de s'étendre à de nouvelles cellules.

Les recherches actuelles pour la guérison de la maladie reposent en grande partie sur l'éradication de ces refuges. Une tâche difficile, car les antirétroviraux s'attaquent au virus lorsqu'il est en phase de réplication, or le virus reste « dormant », sous forme d'ADN viral, dans ces réservoirs.

## Le cycle de réplication du VIH et le mode d'action des antirétroviraux

### ● Étapes du cycle de réplication du VIH

### ✗ Actions des antirétroviraux



- 1 Reconnaissance de la cellule à infecter via le récepteur CD4 et le corécepteur CCR5  
**Inhibition du corécepteur**
- 2 Fusion de l'enveloppe du virus avec la membrane de la cellule  
**Inhibition de la fusion**
- 3 Transcription inverse de l'ARN du virus : le matériel génétique du virus est copié en ADN grâce à une enzyme virale, la transcriptase inverse  
**Inhibition de la rétrotranscription**
- 4 Intégration de l'ADN viral dans le génome de la cellule grâce à une enzyme virale, l'intégrase  
**Inhibition de l'intégration**
- 5 Transcription de l'ADN viral : synthèse de molécules d'ARN viral
- 6 Synthèse des protéines virales
- 7 Formation de virions, maturation des protéines virales (grâce à une enzyme virale, la protéase) et bourgeonnement  
**Inhibition de la maturation**
- 8 Libération de nouveaux virus