

VIH

Redonner les moyens à l'organisme de vaincre le virus



© K. Gollner/SP/Pharmie

Le 1^{er} décembre a eu lieu la journée mondiale de lutte contre le sida, dédiée à la sensibilisation et à la prévention contre cette maladie due au VIH, le virus de l'immunodéficience humaine. Pour accélérer la riposte, plusieurs équipes dans le monde, dont certaines à l'Inserm, suivent depuis peu une piste audacieuse : la reprogrammation des défenses immunitaires pour leur permettre de vaincre elles-mêmes le VIH.

Selon les données 2019 de l'Onusida, programme commun des Nations unies sur le VIH/sida, le VIH affecte désormais près de 38 millions de personnes dans le monde. Si les traitements antirétroviraux permettent de limiter la reproduction du virus dans l'organisme, ils sont hélas impuissants pour le déloger des cellules « réservoirs », où il se terre, « endormi », et d'où il peut proliférer à nouveau en cas d'arrêt du traitement. « Pour enrayer l'épidémie de VIH d'ici à 2030, il faudra parvenir à éliminer complètement le virus de l'organisme, pour induire une guérison totale ; ou, plus réaliste, empêcher sa prolifération à partir des réservoirs, pour permettre une rémission où le patient pourrait vivre le plus longtemps possible sans traitement », plaide **François Dabis**, directeur de l'ANRS*, une agence autonome de l'Inserm chargée de la recherche contre le VIH.

❖ **Système lymphatique.**

Partie primordiale du système immunitaire, composée d'un réseau de ganglions, d'organes spécifiques et de vaisseaux dans lesquels circule la lymphe, liquide transportant les lymphocytes

François Dabis :

CIC 1401 Inserm/Université de Bordeaux ; unité 1219 Inserm/Université de Bordeaux/Ifsttar - Inria, Bordeaux population health research center, équipe Maladies infectieuses dans les pays à ressources limitées

✉ K. Allers *et al. Blood*, 10 mars 2011 ; doi : 10.1182/blood-2010-09-309591

✉ R. K. Gupta *et al. Nature*, 5 mars 2019 ; doi : 10.1038/s41586-019-1027-4

L'idée de reprogrammer les cellules immunitaires pour relever ce défi est née il y a une dizaine d'années quand des médecins allemands de l'hôpital universitaire de la Charité de Berlin ont rapporté le premier cas médiatisé de guérison potentielle du VIH : celui de l'Américain Timothy Brown, plus connu sous le nom de « patient de Berlin ». Soigné au départ pour un cancer du sang, une leucémie myéloïde aiguë, ce dernier a eu la chance de recevoir une greffe de moelle osseuse (tissu à l'origine des cellules immunitaires) provenant d'un donneur un peu particulier. Lequel portait deux copies d'une mutation génétique rare, présente chez moins de 0,5 % de la population, et qui confère... une résistance naturelle à l'infection par le VIH ! À savoir : la mutation « delta 32 du gène *CCR5* », notée *CCR5Δ32*. Normalement, le gène *CCR5* (pour « récepteur à C-C chimiokine de type 5 ») permet de fabriquer une molécule du même nom, qui autorise l'ancrage du VIH aux cellules immunitaires qu'il infecte, les lymphocytes T CD4 (ou T4). En cas de mutation *CCR5-Δ32*, ce « récepteur membranaire » devient non fonctionnel et empêche de facto l'infection des T4. Transmise via la moelle osseuse, cette particularité génétique a permis de rétablir les niveaux de T4 chez le patient de Berlin, qui contrôle depuis le VIH seul, sans traitement.

De la greffe...

Plus récemment, en mars 2019, l'équipe de Ravindra Gupta de l'University College de Londres a annoncé avoir renouvelé l'exploit chez un deuxième patient, surnommé cette fois le « patient de Londres », et traité pour un cancer du système lymphatique❖❖, un lymphome de

Hodgkin. Problème : la greffe de moelle osseuse provenant de porteurs de la mutation CCR5-Δ32 ne peut pas être utilisée à grande échelle. « Il s'agit d'un traitement lourd qui présente plusieurs risques potentiellement fatals (immuno-déficience, rejet de la greffe...). Mais surtout, comme les personnes qui résistent naturellement au VIH sont rares, il n'y aurait tout simplement pas assez de donneurs pour tous les patients séropositifs », explique **Nicolas Manel**, directeur de recherche Inserm et immunologiste à l'institut Curie de Paris.

Pour contourner cet obstacle, certains chercheurs ont donc imaginé réaliser une greffe de cellules... provenant des patients eux mêmes ! « L'idée est de prélever des cellules immunitaires et/ou des cellules souches sanguines (à l'origine des cellules immunitaires) chez la personne à traiter, de les modifier génétiquement pour les rendre aussi résistantes au VIH que celles des contrôleurs naturels, puis de les réinjecter », développe **Marina Cavazzana**, cheffe d'équipe Inserm à l'hôpital Necker-Enfants malades à Paris, et experte de renommée internationale en thérapie génique.

Depuis quelques années, la chercheuse prépare un essai clinique qui vise à évaluer l'innocuité, la faisabilité et l'efficacité d'un tel traitement chez 5 patients séropositifs touchés eux aussi par un autre type de lymphome. Alors que beaucoup de thérapies géniques anti-VIH testées à ce jour dans le monde misent sur une altération du gène CCR5 pour mimer la mutation CCR5-Δ32, l'équipe française mise sur non pas une mais deux armes anti-VIH. « Nous avons imaginé introduire dans les cellules du patient une molécule génétique capable de diminuer grandement l'expression du co-récepteur CCR5, et une autre qui code pour une protéine appelée C46, capable d'empêcher la fusion du VIH avec les T4. Le but : augmenter les chances de réussite du traitement, sachant que jusqu'ici l'efficacité de la stratégie qui consiste à altérer uniquement CCR5 s'est révélée modeste », détaille la professeure d'hématologie. Les premiers résultats ne devraient pas être disponibles avant 3 ans minimum.

... à la reprogrammation métabolique

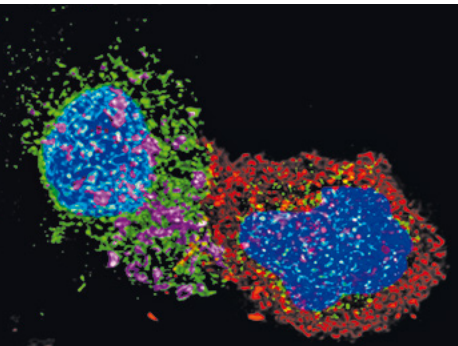
À l'hôpital Bicêtre de l'Assistance publique-Hôpitaux de Paris, le professeur d'immunologie **Olivier Lambotte** et



↳ Sidaction organise chaque année une collecte de dons pour financer des programmes de recherche et des associations d'aide aux malades et de prévention.

↳ Lymphocytes T CD8 (rouge) de patients qui contrôlent naturellement l'infection au VIH en contact avec des cellules T CD4 infectées par le virus (vert). Les noyaux des cellules sont en bleu.

© Institut Pasteur/Anastasia Mihalova (Réservoirs et contrôle viral - HIV inflammation et persistance)



son équipe travaillent sur une autre approche toute aussi audacieuse, mais encore plus récente : la « reprogrammation métabolique ». Ici, l'idée est d'« amener les cellules immunitaires à utiliser les ressources énergétiques à leur disposition, de façon aussi efficace que les cellules des contrôleurs naturels du VIH. Cela, afin qu'elles arrivent à résister aussi bien que ces dernières au virus », explique le médecin.

Cette stratégie a émergé grâce à une récente étude menée en collaboration avec une équipe de l'institut Pasteur de Paris, et publiée en juillet dernier. Lors de ces travaux, les chercheurs ont décelé des caractéristiques cellulaires particulières dans les cellules immunitaires à l'origine de l'étonnante capacité des contrôleurs naturels du VIH à supprimer la multiplication du virus sans traitement : les lymphocytes T CD8 (T8). L'analyse de l'expression des gènes dans ces cellules a révélé que, pour réaliser leurs missions, elles utilisent deux sources d'énergie : le glucose et la dégradation par oxydation des acides gras dans les mitochondries, ces petites usines énergétiques de nos cellules ; ce qui améliore à la fois leur potentiel de survie et leur capacité à combattre le VIH. En revanche, les cellules des non-contrôleurs ont, elles, une activité mitochondriale limitée et dépendent surtout du glucose. Forts de cette découverte, les chercheurs ont alors stimulé l'activité des mitochondries dans des T8 de non-contrôleurs, via une substance sécrétée par le système immunitaire, l'interleukine 15. Et bingo ! Les T8 ont vu leur activité mitochondriale augmenter. Mis ensuite en contact avec des T4 infectés, ils ont pu détruire ces dernières... comme des T8 de contrôleurs ! « Grâce à ces travaux nous avons ouvert une nouvelle porte, passée inaperçue jusque-là », se réjouit Olivier Lambotte. Reste maintenant à tester cette approche chez l'animal puis chez l'humain. Ce qui devrait nécessiter encore au moins 5 ans.

« De manière générale, les travaux qui visent à reprogrammer les cellules immunitaires n'en sont qu'à leurs balbutiements, commente François Dabis à l'ANRS. Cependant, ils sont très prometteurs. » Il est donc à parier que cette recherche fera grandement parler d'elle lors des prochaines années !

Kheira Bettayeb

* Pour Agence nationale de recherches sur le sida et les hépatites virales ; rebaptisée depuis 2013 France Recherche Nord & Sud Sida-hiv Hépatites

Nicolas Manel : unité 932 Inserm/Institut Curie/ Université Paris-Descartes, Immunité et cancer, équipe Immunité innée

Marina Cavazzana : CIC 1416 Inserm/Université Paris Descartes ; unité 1163 Inserm/Université Paris Descartes, institut Imagine

Olivier Lambotte : unité 1184 Inserm/CEA/Université Paris-Sud 11, Centre de recherche en immunologie des infections virales et des maladies auto-immunes, équipe Contrôle des infections virales chroniques

↳ M. Delville et al. *Mol Ther Methods Clin Dev.*, 14 juin 2019 ; doi : 10.1016/j.omtm.2019.02.006

↳ M. Angin et al. *Nat Metab.*, 12 juillet 2019 ; doi : 10.1038/s42255-019-0081-4