

Le patient de Berlin

Pierre Corbeau

Médecin et chercheur à l'Institut de Génétique Humaine de Montpellier où il dirige une équipe qui travaille sur les corécepteurs du VIH CCR5 et CXCR4 et sur les lentivirus comme outils de transfert de gènes, Pierre Corbeau est également responsable d'Unité au sein du Laboratoire d'Immunologie de l'hôpital de Nîmes.

Je vais vous présenter le cas du désormais fameux « patient de Berlin ». Je vais pour cela commencer par quelques rappels nécessaires pour comprendre la spécificité de ce cas exceptionnel. Il faut peut-être commencer par rappeler l'attachement du virus à une cellule cible. Le virus, pour infecter une cellule, se fixe d'abord sur le récepteur CD4, puis sur un co-récepteur, qui peut être soit la molécule CCR5, soit la molécule CXCR4. Cela permet la fusion entre la membrane du virus et la membrane de la cellule. Il s'agit de la première étape pour que le virus commence à infecter la cellule. Il y a deux types de virus du sida, des virus appelés R5, qui utilisent CCR5 comme co-récepteur, et des virus appelés X4, qui utilisent comme co-récepteur CXCR4. Notons que nous trouvons des virus R5 chez tous les patients, à tous les stades ; alors que nous ne trouvons les virus X4 que chez certains patients et plutôt à des stades avancés. Nous ne comprenons pas encore très bien pourquoi.

CCR5 est donc le principal co-récepteur du virus du sida. CXCR4 étant presque un co-récepteur accessoire. Le gène CCR5 normal, monte au niveau de la membrane de la cellule et gagne la surface de la cellule. Mais chez 1 à 2 % des personnes en Europe, est présente une mutation au niveau du gène CCR5, appelé Delta 32. Les sujets qui ont cet allèle (version du gène) codent pour une molécule CCR5 incomplète, qui ne peut pas atteindre la surface de la cellule. Les individus qui n'ont que l'allèle Delta 32 n'expriment pas le CCR5 à la surface de leur cellule. Ils sont donc généralement résistants à l'infection par le virus du sida. C'est le point crucial de la réussite du protocole utilisé pour soigner le patient de Berlin.

Enfin, un autre élément important est le fait que chez tous les sujets infectés il y a des réservoirs, c'est à dire des cellules de l'organisme dans lesquelles des formes du virus se cachent. Elles peuvent perdurer pendant très longtemps et elle posent un gros problème pour l'éradication du virus. C'est un problème parce que même si nous traitons efficacement le patient, nous savons qu'il reste ces formes souvent latentes dans ces cellules, dans des sites anatomiques, et que l'infection peut repartir. Une cellule réservoir a intégré le génome du virus du sida et, en s'activant, elle peut se mettre à produire du virus du sida.

Au cours du temps, lorsque nous traitons un patient, la virémie, c'est à dire la quantité de virus dans le plasma, diminue. Nous avons calculé qu'il faudrait traiter un patient pendant plus de 70 ans pour espérer que le virus disparaisse de toutes les cellules réservoirs et de tous les sites anatomiques réservoirs. C'est en tout cas ce que nous pensions jusqu'à l'histoire de ce patient de Berlin, qui contredit cette façon de voir les choses.

Ce « patient de Berlin » est spécial parce qu'il avait, sur ses gènes, un allèle sauvage, normal, et un allèle Delta 32, donc il avait la mutation. Cela signifie qu'il exprime, à la surface de ses cellules, des quantités probablement assez faibles de récepteurs CCR5. Ces patients sont appelés hétérozygotes (un allèle d'un type et un d'un autre type). Ils s'infectent généralement moins facilement et lorsqu'ils sont infectés, ils produisent moins de virus et ils évoluent moins rapidement. C'est donc un fond génétique plutôt favorable.

Quand l'histoire a commencé, il avait 40 ans, il était infecté depuis 10 ans et traité efficacement depuis quatre ans, on ne pouvait plus détecter de virus dans son plasma. Il avait 415 lymphocytes TCD4 par microlitre de sang, un sujet normal a plus de 600 à 800 lymphocytes TCD4 par microlitre. Il était donc en dessous de la normale, mais n'était pas à un stade trop avancé de la maladie. Un autre élément important est qu'il avait dans son organisme quelques virus X4, qui pouvaient utiliser CXCR4 comme co-récepteur.

L'histoire commence lorsqu'est découvert chez lui une forme de leucémie. Il est d'abord traité par chimiothérapie, mais il y fait une rechute de sa leucémie, et sept mois après le diagnostic, il est décidé de procéder à une greffe de cellules de la moelle osseuse. Ce qui est très particulier, c'est que l'hématologue qui le suivait a eu la très bonne idée de chercher, et la chance de trouver, un donneur qui soit compatible pour la greffe mais qui n'exprime pas CCR5. Le donneur avait donc deux allèles Delta 32. Toute la particularité de cette histoire tient dans le fait d'avoir pensé et d'avoir trouvé un donneur homozygote pour Delta 32.

Il a été procédé à une première greffe de moelle osseuse. Puis, il y a eu une deuxième rechute de la leucémie, avec une réaction de greffon contre l'hôte. Il y a donc eu une seconde greffe de moelle osseuse, à partir du même donneur. Après cette seconde greffe, le traitement contre le virus du sida a été arrêté et il n'a plus jamais été détecté d'ARN viral chez ce patient, ni dans le plasma, ni dans les tissus. Progressivement, toutes les cellules immunitaires, que ce soit les lymphocytes ou les macrophages, analysées au niveau de son sang mais aussi de ses tissus (moelle osseuse, tube digestif, etc.) n'exprimaient plus de CCR5. Cela signifie que les cellules du donneur avaient pris la place des cellules du receveur. Les cellules immunitaires n'exprimant plus de CCR5, elles n'étaient plus infectables par des virus R5. Nous avons désormais plus de 60 mois de recul, et on ne détecte plus de virus. De plus, les anticorps dirigés contre ce virus disparaissent de chez ce patient, ce qui est particulièrement frappant. Lorsque nous nous infectons, nous produisons des anticorps contre l'agent infectieux, et tant que l'agent infectieux est là, nous continuons à produire des anticorps. Dans ce cas, la disparition

progressive d'anticorps dirigés contre le virus du sida chez ce patient est un signe tout à fait significatif que cet organisme ne produit plus de virus du sida.

Ce qui est très étonnant, c'est que toutes les cellules du patient aient été remplacées par des cellules du donneur et que nous ne trouvions plus de trace de virus. Avec les problèmes de réservoir, évoqués précédemment, nous pensions qu'il faudrait beaucoup plus de temps que cela pour que des cellules infectables par le virus du sida disparaissent.

Faudrait-il recommencer avec d'autres patients ? Il faut, tout de même, avoir en tête que ce patient a connu deux greffes de moelles osseuses : des interventions très lourdes avec des risques importants qui peuvent mettre en jeu le pronostic vital. De plus, c'est un cas très spécial et très rare. Seulement 1 à 2 % des caucasiens sont homozygotes pour Delta 32 et c'est un allèle que nous ne trouvons pas, par exemple, chez les personnes d'origine africaine. Nous avons déjà du mal à trouver des donneurs compatibles pour une greffe, si en plus il faut trouver des donneurs homozygotes pour cette mutation Delta 32 au niveau du gène CCR5, cela risque d'être extrêmement compliqué et rare.

Thérapie génique

L'autre idée serait de prendre des cellules d'un patient, de faire de la thérapie génique pour faire disparaître CCR5, puis de réinfuser au patient ses propres cellules qui n'exprimeraient plus CCR5. Actuellement, il existe essentiellement deux stratégies développées pour essayer d'empêcher l'expression du gène CCR5. Une première stratégie concerne les nucléases à doigts de zinc : des molécules qui on été construites de façon à ce qu'elles reconnaissent spécifiquement le gène CCR5 et à ce qu'elles le coupent, ce qui va l'invalider. Si nous prenons les cellules d'un individu et que nous leur transférons un gène qui code pour cette nucléase à doigt de zinc, le gène CCR5 sera coupé et donc invalidé dans les cellules de ce patient. Ces cellules n'exprimeront plus de CCR5 à leur surface et seront résistantes au virus du sida, ou du moins au virus R5. Une deuxième technique concerne l'ARN

interférant. Cela consiste à transférer un gène qui code pour un ARN, qui sera transformé par la cellule en ARN interférant, capable d'inhiber l'expression spécifiquement des gènes que nous souhaitons inhiber. Ainsi en transférant un ARN qui reconnaîtra l'ARN du gène CCR5, nous pourrions bloquer l'expression du gène CCR5.

D'une façon générale, la stratégie consiste à prendre des cellules d'un patient infecté par le VIH, des cellules lymphocytaires TCD4 du sang et/ou des cellules de la moelle osseuse, à les cultiver, et à leur transférer en culture un gène qui empêche l'expression de CCR5, puis enfin à les « réinjecter » au patient. Ainsi nous fournirons au patient ses propres cellules, mais qui n'exprimeront plus de CCR5 et qui seront alors résistantes à l'infection par le virus R5.

L'histoire de ce patient est vraiment très particulière et très surprenante : il était hétérozygote pour Delta 32, ce qui est déjà un profil favorable, et il a subi deux greffes de moelle osseuse, donc un traitement très lourd. Les cellules infectées par le patient ont été remplacées par les cellules non-infectées du donneur, qui n'expriment pas de CCR5. Ce patient, qui au départ avait aussi des virus X4, aurait pu développer une infection avec ces virus X4. Cela ne s'est pas produit, ce qui rend cette histoire encore plus étonnante.

Ce cas laisse forcément espérer des pistes thérapeutiques intéressantes. Mais il reste encore à voir s'il est possible de reproduire ce qu'il s'est passé chez ce patient sur d'autres patients : refaire le même processus, voir si nous obtenons ce même résultat, et si ce n'était pas tout simplement propre à ce patient. Cela encourage néanmoins beaucoup l'approche par thérapie génique, qui consiste dans cet exemple là à prendre des cellules d'un patient, à transférer un gène qui va empêcher l'expression des CCR5 et réinjecter à ce patient ces cellules qui n'expriment plus CCR5 ». ■