

Vers une éradication du VIH ?

Depuis quelques années, la recherche s'organise pour tendre vers la « guérison » du VIH. C'est l'initiative Towards an HIV Cure (Vers une guérison du VIH) de l'International AIDS Society. Quelles sont les pistes explorées? Quelles sont les récentes avancées? État des lieux.

« Nous sommes à l'aube d'une nouvelle étape dans le traitement du VIH », annonçait en juin dernier le chercheur Carl Dieffenbach, de l'Institut américain des allergies et des maladies infectieuses, lors du symposium Towards an HIV Cure à Kuala Lumpur (Malaisie). Plus de 250 chercheurs, cliniciens et représentants des personnes vivant avec le VIH se sont réunis pendant deux jours. Il en est ressorti que si l'éradication du VIH n'est pas pour demain, il est désormais possible d'y croire raisonnablement.

Si les progrès réalisés par la recherche ces trente dernières années sont considérables, on sait cependant que les antirétroviraux (ARV) ne peuvent pas éliminer complètement le virus de l'organisme. Lancée en 2011, l'approche Towards an HIV Cure vise le développement de nouvelles stratégies thérapeutiques permettant, au mieux, d'éradiquer totalement le VIH de l'organisme ou, au moins, d'induire une cure dite « fonctionnelle » (ou « rémission fonctionnelle » ou « rémission virologique »). C'est-à-dire un état où il subsiste de petites quantités de VIH, mais où la progression (réplication) du virus reste contrôlée durablement sans traitement.

La thérapie génique. Certes, ce n'est pas la première fois que l'on rêve d'éradiquer le VIH... Mais cette fois, l'espoir repose sur plusieurs données solides. En 2011, le monde entier découvrait le cas du « patient de Berlin », le seul homme à avoir guéri de l'infection à ce jour. Il a subi une greffe de moelle osseuse provenant de donneurs rares (0,3 % de la population) possédant naturellement des cellules immunitaires résistantes au VIH. Celles-ci sont dotées d'un corécepteur CCR5 muté, qui empêche l'entrée du virus dans les CD4 (lire *Transversal* n° 64).

Ce cas a stimulé la recherche sur le sida. En particulier, il a entraîné la multiplication de travaux visant à lutter contre le VIH *via* la technique de thérapie génique. Le principe consiste à prélever les lymphocytes CD4 du patient (et non ceux de donneurs, ce qui élimine le risque de rejet) et à les rendre résistants au VIH en insérant dans leur ADN un gène capable de bloquer l'entrée du virus ou sa multiplication (comme le gène du corécepteur CCR5 muté). Les

premiers essais cliniques montrent l'apparente sécurité de cette stratégie. Reste qu'elle risque d'être lourde et difficile à mettre en œuvre.

La purge des réservoirs. Une autre approche semble *a priori* plus simple : il s'agit de faire la chasse aux virus cachés dans les « réservoirs », ces cellules (lymphocytes T CD4 + mémoire, monocytes, etc.) où le VIH demeure tapi sans se reproduire, en « latence ». Ce qui le rend invisible à l'immunité et aux ARV. Plus précisément, l'idée est de développer des médicaments permettant de faire sortir le virus de sa latence afin de mieux l'éradiquer *via* les ARV. C'est la stratégie de « purge des réservoirs ».

Plusieurs molécules dites « antilatence » sont en essais cliniques, dont les inhibiteurs d'HDAC (histones déacétylases, une famille de molécules essentielles pour l'entrée en latence du VIH). En 2012, le virologue américain David Margolis, de l'Université de Caroline du Nord, et ses collègues ont montré pour la première fois chez six personnes séropositives qu'un inhibiteur d'HDAC particulier, le SAHA (acide suberoylanilide hydroxamique), pouvait en toute sécurité réactiver les virus latents. Un résultat qui a fait beaucoup de bruit dans la presse.

Reste que les inhibiteurs d'HDAC ne pourront pas agir seuls, car d'autres enzymes interviennent dans le phénomène de latence du VIH. Une combinaison de traitements semble donc plus probable pour une purge efficace des réservoirs.

Contrecarrer la latence. Justement, un autre axe de recherche consiste à mieux comprendre les mécanismes moléculaires impliqués dans l'établissement et le maintien de la latence du VIH. « Si on arrive à mieux comprendre ces processus, il sera possible d'identifier de nouvelles cibles thérapeutiques pour contrecarrer la latence », explique le Pr Olivier Rohr, qui travaille sur cette piste à l'université de Strasbourg. Lors de travaux publiés en juillet, lui et son équipe ont identifié une autre cible potentielle pour des médicaments « antilatence » : la protéine CTIP2, qui contribue à la formation de réservoirs latents du VIH-1, mais aussi à leur persistance dans l'organisme



en réprimant P-TEFb, un facteur cellulaire indispensable à l'expression du virus.

Cependant, beaucoup de chercheurs pensent que la stratégie de purge des réservoirs ne permettra probablement pas une éradication complète du VIH. « Car il existe des réservoirs profonds peu accessibles aux traitements, comme ceux situés dans le cerveau », précise Olivier Rohr. Mais elle pourrait induire une diminution suffisante de la quantité de virus latents pour permettre une rémission fonctionnelle.

Rôle du traitement précoce. Ce type de « guérison » pourrait aussi être possible avec les ARV disponibles. C'est ce que suggèrent des travaux publiés en mars par les équipes de l'étude Visconti. L'équipe de Laurent Hocqueloux, de l'hôpital Orléans-la-Source (Orléans), avait observé que des patients commençant le traitement très tôt après l'infection (dans les trois mois) et le prenant pendant plu-

sieurs années parviennent à contrôler la progression du virus après l'arrêt des ARV. Les chercheurs de la cohorte Visconti ont noté que ces patients pourraient représenter 5 % à 15 % des patients traités en primo-infection. Les médecins parlent de « contrôleurs posttraitement », à ne pas confondre avec les contrôleurs « naturels » du VIH, qui contrôlent le virus sans jamais avoir pris d'ARV. L'effet bénéfique d'un traitement précoce est aussi suggéré par le cas du « bébé du Mississippi » : cette petite fille infectée à la naissance, prise en charge aussitôt, est aujourd'hui considérée comme guérie.

Désormais, « l'un de nos objectifs est de comprendre les mécanismes moléculaires et cellulaires par lesquels les contrôleurs posttraitement arrivent à contrôler le VIH, dans l'espoir que ces mécanismes puissent être stimulés chez toutes les personnes vivant avec le VIH », précise Asier Sáez-Cirión, coresponsable de Visconti.

Ainsi l'initiative Towards an HIV Cure suit plusieurs pistes prometteuses. Et, en effet, selon les chercheurs réunis à Paris en mai pour les trente ans de la découverte du VIH, la réponse thérapeutique pour éradiquer le virus ne sera pas unique ; il faudra probablement une « combinaison de plusieurs traitements ».

Mais ces traitements ne sont malheureusement pas pour demain. C'est une démarche à long terme. Impossible donc d'établir un calendrier. Dans un article publié en mai dans le quotidien britannique *The Independent*, Françoise Barré-Sinoussi, prix Nobel de médecine 2008 et présidente de l'IAS, confiait : « Je n'ai aucune idée de quand nous y arriverons, mais je sais que si nous travaillons ensemble de façon intégrée, cet aboutissement sera plus rapide. » En tout cas, tout est fait pour. ●

Quelle implication des patients ?

En plus de faire le point sur les avancées scientifiques dans le domaine, le symposium Towards an HIV Cure a aussi permis de discuter de l'éthique et des attentes des patients participant aux études « cure ». Une réflexion nouvelle. Car contrairement à d'autres recherches visant le développement de médicaments pour d'autres maladies, les essais « cure » pourraient faire prendre de possibles risques à des patients sous ARV en bonne santé... À Marseille, l'équipe de Bruno Spire, directeur de recherches à l'Inserm, prépare un projet visant à répondre à des questions cruciales concernant l'implication des patients dans les essais « cure » : quelle proportion de patients pourrait accep-

ter de participer à de telles études ? Quelles seraient leurs attentes et motivations ? Ont-ils des caractéristiques psychosociales et médicales qui les distinguent de ceux qui ne voudraient pas participer ? « Répondre à ces questions est primordial », souligne le chercheur. Non seulement pour savoir si des essais « cure » sont possibles, mais aussi pour la conception de ces essais. Cela permettrait notamment aux cliniciens chercheurs de privilégier les types de protocoles en fonction des préférences des patients vis-à-vis des caractéristiques des essais proposés (contraintes nécessitant d'aller souvent à l'hôpital, risque d'effets indésirables, etc.). »