

Chercheur, ceinture noire en immunologie

L'énergie que catalyse le karatéka nourrit le travail de recherche de Victor Appay. Ceinture noire de karaté, ce chercheur de 39 ans est directeur de recherche au Centre d'immunologie et des maladies infectieuses de l'université Pierre-et-Marie-Curie. Comprendre comment les cellules du système immunitaire s'organisent face au VIH, s'épuisent ou sont préservées plus longtemps, est un combat qui a le laboratoire pour dojo et la paillasse pour tatami.

L'immunologiste Victor Appay cherche à améliorer la compréhension des déterminants du fonctionnement des lymphocytes T CD8+ dans le cadre de l'infection par le VIH. Ces cellules essentielles du système immunitaire ciblent et détruisent spécifiquement les cellules infectées. Le chercheur effectue un travail allant du très fondamental à l'appliqué, au travers notamment de collaborations avec des équipes cliniques. On lui doit une meilleure compréhension du vieillissement du système immunitaire, appelé également « immunosénescence », qui arrive prématurément chez les personnes vivant avec le VIH ou d'autres infections persistantes.

Victor Appay apparaît comme un chercheur assez discret, concentré sur ses travaux plutôt que sur la politique qui entoure la discipline. Il caractérise son parcours par « un enchaînement de chance et de choix ».

Naissance d'une vocation. La carrière du chercheur n'est pas vraiment prévisible à la sortie de son bac D en région parisienne, suivi d'un DUT d'agroalimentaire à Évreux. Il poursuit par une école d'ingénieur en biotechnologie à Strasbourg de 1994 à 1997 et fait partie des étudiants qui poursuivront en thèse après leur stage de fin d'études. Ce dernier l'amène en Angleterre, dans la compagnie pharmaceutique British Biotech. C'est lors de cette immersion que prendra naissance sa vocation pour la recherche et l'immunologie. Une expérience qui s'enchaîne avec une thèse et un postdoctorat à Oxford dans le laboratoire d'Andrew McMichael, un des grands pionniers de l'immunologie cellulaire. « Une pointure », précise Victor Appay. On lui doit notamment beaucoup dans l'identification des lymphocytes T spécifiques anti-VIH, et il s'est énormément investi dans la recherche vaccinale. « Des chercheurs du monde entier sont venus à la

fête organisée pour son départ à la retraite il y a deux ans, il a formé de nombreux étudiants et il est très apprécié, explique Victor Appay. Bien sûr, il reste impliqué dans la recherche ; c'est un passionné. »

Au sein du laboratoire, la responsable directe de Victor, était le Pr Sarah Rowland-Jones, une des héritières d'Andrew McMichael, immunologiste cellulaire spécialisée dans le VIH-1 et le VIH-2, et investie dans le développement de la recherche en Afrique (Kenya et Gambie). Lorsqu'il évoque ces deux « formidables mentors », le chercheur se montre encore aujourd'hui très admiratif. L'environnement est idéal pour former le futur immunologiste. Il se forge une solide expertise sur la spécificité des lymphocytes T CD8+ face aux virus dans le cadre de l'infection par le VIH.

Un parcours international. En Angleterre, Victor Appay apprécie particulièrement la possibilité de ponts entre les disciplines. En 2002 et 2003, il mène ainsi en parallèle de son postdoctorat une maîtrise de bioéthique. « C'était éloigné de mes connaissances et cela m'a permis de garder l'esprit ouvert », témoigne le chercheur, curieux par essence. C'est à cette période qu'il rencontre une jeune immunologiste qui deviendra sa femme et avec laquelle il travaille toujours aujourd'hui à Paris.

Début 2004, il part pour Lausanne, en Suisse, continuer son travail sur les lymphocytes T CD8+, mais dans le domaine de la cancérologie. Selon lui, un éloignement bénéfique de la thématique VIH. « J'étais un peu bloqué avec mon projet en Angleterre, l'expérience de Lausanne m'a permis d'avoir un nouvel angle de vue », analyse Victor Appay avec le recul. Dans ce nouveau pays, il étudie dans le détail les caractéristiques fonctionnelles des lymphocytes T, une occasion de mieux comprendre ce

qui est associé à leur efficacité. Un peu plus d'une année s'écoulera avant qu'il ne revienne à sa spécialité, le VIH, en s'installant à Paris.

Il débarque à l'hôpital de la Pitié-Salpêtrière en 2005, dans le département du Pr Patrice Debré, après avoir réussi le concours de l'Institut national de la santé et de la recherche médicale (Inserm). Cette évolution et ce nouveau choix font suite à une première rencontre avec la Pr Brigitte Autran, autre spécialiste de l'immunologie cellulaire dans le domaine du VIH, alors qu'il était encore à Oxford. Elle l'encourage à travailler à ses côtés dans l'unité Immunité, cancer, infection qu'elle dirige alors avec Patrice Debré au sein de l'hôpital. L'équipe Immunophysiopathologie de l'infection VIH et vieillissement immunitaire dirigé par Victor Appay a été mise en place grâce à l'obtention d'un contrat « Avenir » de l'Inserm. Labellisée en 2008, elle compte aujourd'hui sept personnes.

Esprit d'équipe. Pour Delphine Sauce, arrivée en post-doctorat auprès de Victor Appay en 2006 et chargée de recherche dans son équipe, ce qui caractérise le groupe qu'ils forment est la « *cohésion* ». Un esprit d'équipe qui se traduit selon elle « *dans les prises de décisions, toujours discutées ensemble* ». Dans un milieu très compétitif, conserver une ambiance de travail sereine est prioritaire pour le chercheur. « *La notoriété de Victor est internationale, notamment dans le domaine du VIH et l'équipe travaille également sur le vieillissement du système immunitaire* », explique Delphine Sauce. Une partie dont elle est plus particulièrement en charge en travaillant également sur le cytomégalovirus (CMV), un virus présent dans une large partie de la population mondiale, qui n'entraîne généralement pas de pathologies, car il est très bien contrôlé par l'organisme, mais qui implique une activation immunitaire chronique, comme dans l'infec-

Qu'est-ce que l'immunité cellulaire ?

Le thème central de recherche de l'équipe de Victor Appay est l'étude de l'immunité cellulaire. L'objectif est double : caractériser au mieux les acteurs de la réponse immunitaire afin de savoir ce qui la rend plus efficace et comprendre comment préserver au maximum les armes qui défendent l'organisme.

Le travail porte principalement sur la caractérisation des cellules lymphocytes T CD8+ dans divers contextes, en particulier celui de l'infection par le VIH, mais également du CMV. Les résultats de l'équipe ont notamment mis en lumière les complexités de l'équilibre entre immunité de l'hôte et réplication du virus, montrant les facteurs associés à une meilleure réponse immunitaire cellulaire présente chez certaines personnes. Il existe, en effet, une inégalité entre les individus dans l'efficacité des réponses face au VIH. « *Comprendre les spécificités liées à un contrôle ou un non-contrôle du virus était le sujet de ma thèse* », explique Victor Appay. Un travail de quinze années, avec des réponses apportées notamment dans l'article paru dans la revue scientifique *Immunity* en mars 2013. « *Après toutes ces années, j'ai enfin terminé ma thèse* », ironisait-il lors de la Convention nationale des acteurs de la lutte

contre le sida organisée par Sidaction en juin dernier. Une des complexités de l'infection par le VIH est l'apparition au cours du temps de différents variants du virus (virus muté). L'équipe a mis en évidence que des lymphocytes T CD8+, particulièrement fonctionnels et préservés, étaient recrutés dans le cas de patients appelés « non-progresseurs à long terme » (NPLT) qui contrôlent naturellement la réplication du virus. Chez eux, des lymphocytes particuliers, dits « cross-réactifs » (voir *Transversal* n° 68, pp. 20-21), parviennent à contrôler et à diminuer la réplication du VIH et de ses variants, ce qui signifie qu'ils ont une fenêtre d'action extrêmement large. Cette aptitude est notamment liée à des molécules présentes à la surface des cellules qui exposent des morceaux (peptides) du virus lorsque les cellules sont infectées. En quelque sorte, ces molécules, qui font partie de ce que l'on appelle le CMH (pour « complexe majeur d'histocompatibilité », « HLA » en anglais), signalent une cellule à détruire aux lymphocytes T CD8+. Le travail de Victor Appay et de ses collaborateurs a permis de mieux appréhender le dialogue entre ces deux parties. Cette compréhension est majeure pour le développement de vaccins.

tion par le VIH. L'axe VIH-vieillessement est la « marque de fabrique » du groupe et attire de manière exponentielle l'attention de la communauté scientifique internationale. « *Cela ne fait pas si longtemps que le vieillissement prématuré du système immunitaire des personnes vivant avec le VIH est un sujet phare* », rappelle la chercheuse.

Nouvelles données. Le chercheur et son équipe ont généré des observations pionnières sur le parallèle entre infection VIH et immunosénescence, démontrant le rôle de l'activation immunitaire chronique dans le développement d'un vieillissement immunitaire prématuré (lire interview p. 33). Aujourd'hui, l'équipe est labellisée par la Fondation pour la recherche médicale et concentre de plus en plus d'efforts sur ce domaine émergent qu'est l'étude du vieillissement immunitaire. En 2013, son travail est jugé « *excellent* » par l'Agence d'évaluation de la recherche et de l'enseignement supérieur (Aeres). Enfin, en 2014, l'équipe est lauréate du prix scientifique Équipe de recherche des 20 ans de Sidaction.

Victor Appay, apparaît, à l'image des qualités développées dans les arts martiaux, imperturbable et solide dans son engagement de chercheur. ●



© Bruno Thomas / Sidaction

Une spécialité, des prix

Directeur de recherche à l'Inserm : DR2 – expertise internationalement reconnue dans l'immunologie cellulaire VIH (plus de 65 publications dans des revues scientifiques internationales à comité de lecture).

2000 : British Society of Immunology – Promega prize (Angleterre).

2005 : lauréat équipe Avenir Inserm (France).

2009 : lauréat ANR jeunes chercheurs (France).

2010 : prime d'excellence scientifique de l'Inserm (France).

2012 : Label de la Fondation pour la recherche médicale pour l'équipe (France).

2012 : prix de recherche Jacques-Oudin de la Société française d'immunologie – LFB (France).

2014 : prix Équipe de recherche des 20 ans de Sidaction (France).

« Un épuisement irréversible des défenses immunitaires »

*Victor Appay revient sur le phénomène de l'immunosénescence lié au VIH.
Interview.*

Comment est née l'idée d'un vieillissement prématuré associé au VIH ?

Mon travail de thèse portait sur les causes du contrôle du VIH par les lymphocytes T CD8+ chez certaines personnes et non chez d'autres. Progressivement, nous en sommes venus à nous poser la question inverse : pourquoi le contrôle du virus disparaît-il avec le temps ? Nous avons commencé à chercher des réponses en nous appuyant sur le travail précurseur des professeurs américains Janis Giorgi et Rita Effros (Ucla, Californie), qui parlaient déjà de sénescence associée à la pathologie VIH en 1996¹. Et nous avons publié, avec Sarah Rowland-Jones, une revue sur le lien possible entre le vieillissement accéléré du système immunitaire et l'évolution vers le stade sida². Nous étions les premiers à poser la question. La suite s'est mise en place quand je suis arrivé à l'hôpital de la Pitié-Salpêtrière. La file active des patients VIH était plus importante qu'à Oxford, où nous nous procurions des échantillons de patients *via* des collaborations. Dès lors, il a été possible de faire des études plus larges.

Qu'est-ce que le vieillissement du système immunitaire ?

Le vieillissement est un épuisement irréversible des défenses immunitaires. Dans le cas de l'infection par le VIH, nous avons mis en évidence un appauvrissement généralisé de la production de lymphocytes (lymphopoïèse). L'incapacité à reconstituer le compartiment lymphocytaire T en dépit de traitements antirétroviraux efficaces (« l'échec immunologique ») est associée à un dommage profond et persistant du système lymphopoiétique, comme observé avec l'âge avancé. L'infection par le VIH entraîne une activation continue du système immunitaire avec une inflammation chronique et, en conséquence, une production constante de lymphocytes. Au bout d'un moment, les ressources, qui sont les cellules souches hématopoïétiques – CD34, réserve cellulaire pouvant se différencier notamment en lymphocytes –, ne suivent pas et s'épuisent.

Pourquoi a-t-on attendu le VIH pour parler de vieillissement du système immunitaire lié à une activation chronique ?

A priori, l'activation immunitaire chronique et ses conséquences dans le vieillissement accéléré du système immunitaire ont lieu avec toutes les maladies inflammatoires ou infections persistantes, mais l'observation est moins évidente qu'avec le VIH. Ici, comme souvent avec la recherche dans notre domaine, les avancées vont au-delà du cadre strict de l'infection par le VIH. Cette connaissance est cependant en premier lieu capitale pour le suivi clinique des patients infectés par le VIH à long terme. Elle ouvre de nouvelles voies thérapeutiques dans le but de renforcer la lymphopoïèse et ainsi retarder la progression vers la maladie liée au VIH. Pour aller plus loin, ces travaux illuminent notre compréhension du rôle de l'inflammation dans le développement du vieillissement immunitaire, dont l'étude est devenue une priorité en santé publique.

Finalement, faut-il éviter de stimuler notre système immunitaire pour rester jeune ?

La cure de jouvence n'existe pas encore ! Être en bonne santé est un état d'équilibre. Le déséquilibre entraînant des risques d'exposition ou de progression vers des maladies... C'est la balance entre avoir une immunité protectrice suffisante, pour ne pas être la cible d'un pathogène, et ne pas avoir une activité immunitaire chronique trop élevée. Le yin et le yang de la culture chinoise. ●

¹ « Shortened telomeres in the expanded CD28-CD8+ cell subset in HIV disease implicate replicative senescence in HIV pathogenesis », *AIDS*, 1996 Jul; 10(8): F17-22.

² « Premature ageing of the immune system: the cause of AIDS? », *Trends in Immunology*, 2002 Dec; 23(12): 580-5.