



# En route vers l'éradication ?

**Arrivera-t-on un jour à éradiquer le VIH hors de l'organisme ? Plusieurs pistes sont ouvertes, en voici quelques unes.**

## Comment définir la guérison ?\*

#19

Anthony Fauci, dans sa conférence plénière en prélude à la conférence, rappelait la définition d'une guérison (cure en anglais) : une rémission permanente ne nécessitant pas le recours à un traitement – comme en cas de pneumonie où l'utilisation d'antibiotiques conduit à la guérison. Clairement, les antirétroviraux actuels, même en rajoutant les dernières molécules aux trithérapies efficaces, ne permettent pas d'éliminer le virus de l'organisme. Plusieurs jours après arrêt des traitements, le virus redevient détectable dans le sang. Le traitement par interleukine 2 visant à purger les réservoirs où le virus se tapit en modulant la réponse immunitaire n'a pas permis non plus la guérison. Plusieurs pistes sont néanmoins poursuivies pour y parvenir\*.

Peut-on faire un compromis et, à défaut d'élimination totale – ce que les anglosaxons appellent une stratégie de stérilisation (comme lorsque l'on veut éliminer ou éviter la croissance des microbes dans une préparation alimentaire) – parler de guérison fonctionnelle ? Celle-ci serait définie par une suppression permanente de la réplication virale sans éradication. Anthony Fauci précise que pour y arriver, il est nécessaire d'obtenir un contrôle immunologique effectif de la réplication et de la dissémination du virus dans l'organisme. Pour y arriver, tout porte à croire qu'il faille

- soit un traitement débuté tôt, très tôt, notamment pour éviter les dégâts causés par l'infection au niveau du système immunitaire du tube digestif par exemple,
- soit une intensification du traitement antirétroviral incorporant de nouvelles molécules. Avec les traitements disponibles aujourd'hui, force est de constater que l'intensification n'est pas efficace pour purger le corps humain du VIH\*.
- soit, enfin, l'utilisation d'un vaccin thérapeutique lorsque l'organisme est encore à même de bien répondre, c'est-à-dire le plus tôt possible et en combinaison avec une trithérapie (des vaccins de ce type commencent à voir le jour).

## Guérir du VIH : est-ce réaliste ?\*

#182

Avec ce titre provocateur, Frank Maldarelli de l'institut national du cancer américain et en charge du programme de résistance aux antirétroviraux anti-VIH aborde son exposé sur l'éradication du VIH en posant les requis suivants : pas de réplication virale apparente, pas de virémie détectable, pas d'utilisation de thérapie antirétrovirale et cela sur une durée illimitée. Par contre, il estime qu'une élimination de toutes les cellules infectées n'est pas forcément requise et qu'espérer arriver à un retour à la normale en terme de fonction immunitaire est trop demander pour le moment, du moins dans le cadre de ce qu'il présente.

**CROI**

Voir nos précédents numéros, notamment avec les inhibiteurs de HDAC.

Voir les présentations # 279 à 285 à propos de l'effet de l'intensification de traitement sur les réservoirs du VIH et l'activation immune.

Il existe des obstacles à l'éradication, et notamment des zones d'ombre, principalement sur deux points. Tout d'abord sur l'origine de la réplication virale persistante malgré les traitements antirétroviraux. S'agit-il de cycles actifs de réplication ? De réservoirs de cellules infectées dotées d'une grande durée de vie ? De sanctuaires pour le VIH ? Une combinaison de tout ou partie de cela ? La réponse n'est pas claire, malgré la multitude de travaux sur le sujet. D'autre part, dans quel état se trouvent les cellules infectées sous traitement ? Sont-elles activées, quiescentes, capables de se multiplier ? Là encore, il n'y a pas de réponse simple. Au moins, on sait que les cellules qui constituent les réservoirs du VIH peuvent être des lymphocytes et des macrophages et que les sites qui les hébergent peuvent être des zones où l'accès aux traitements peut ne pas être optimal – le cerveau, le tube digestif, le système urinaire. Qu'il s'agisse de type cellulaire ou de site anatomique, la liste n'est sans doute pas complètement connue\*.

Dans ce qui suit, plutôt que de tenter de faire un bilan – complexe – de ce qui est connu, le parti a été pris d'exposer deux pistes possibles, distinctes des approches déjà abordées dans Protocoles récemment : une approche de thérapie génique en quelque sorte et une autre foncièrement différente de la majorité des stratégies envisagées. Deux approches distinctes, mais à quel prix ?

## **Premiers pas vers un protocole individualisé de traitement des cellules souches hématopoïétiques pour invalider le récepteur CCR5, un co-récepteur du VIH\***

En février 2009, le cas d'un homme diagnostiqué séropositif depuis plus de dix ans atteint de leucémie myéloïde aiguë et traité par transplantation de cellules souches hématopoïétiques\* faisait la une du journal américain *The New England Journal of Medicine*. En effet, les cellules du donneur utilisées pour reconstituer les populations affectées par la leucémie avaient la particularité de présenter une forme tronquée du récepteur CCR5, un des co-récepteurs du VIH. Ce type d'altération observable chez 1 % des personnes de type caucasien est caractérisé par une résistance naturelle à l'infection par le VIH. Du coup, alors qu'il prenait depuis quatre ans un traitement antirétroviral efficace, ce malade a pu contrôler sa charge virale après arrêt de ses traitements antirétroviraux sur une période de 20 mois d'observation après transplantation. Le virus était indétectable au niveau sanguin, de la moelle osseuse et de la muqueuse rectale.

Même s'il ne s'agit pas d'une guérison à proprement parler, cette observation suggère qu'une stratégie visant à rendre le récepteur CCR5 non permissif pour l'infection par le VIH permettrait au moins une rémission. Les inhibiteurs de CCR5, comme le maraviroc (Celsentri®), ajoutés à un traitement antirétroviral ne permettent pas une rémission comme celle observée après transplantation, d'où la recherche d'autres protocoles de traitement. Des équipes américaines académiques de la côte ouest à Los Angeles se sont associées à la société de biotechnologie Sangamo Biosciences spécialisée dans le développement et la commercialisation de protéines très particulières, appelées « à doigts de zinc » qui se lient à l'ADN, et assurent soit la régulation de l'expression des gènes – des facteurs de transcription –, soit une correction génétique à visée thérapeutique. C'est de ce deuxième type dont il est question ici, et les protéines sont en l'occurrence des nucléases à doigt de zinc. Brièvement, cette dernière appellation provient du fait que leur site d'interaction avec l'ADN ressemble à deux doigts pointant vers celui-ci et que, de plus, des atomes de zinc y sont présents pour assurer la conformation tridimensionnelle adéquate. Ces protéines peuvent être modifiées pour se lier à une séquence d'ADN spécifique et pour intégrer une activité de coupure de l'ADN à l'endroit visé ainsi spécifiquement, par introduction d'une activité enzymatique appelée nucléase – parce qu'elle coupe les liaisons entre les acides nucléiques constituant la séquence d'ADN. Les chercheurs de Sangamo Biosciences se sont bien sûr intéressés à des nucléases à doigt de zinc ciblant le gène du récepteur CCR5 !

Un article récent dans *Nature Medicine* révèle justement un nouveau réservoir, les cellules progénitrices hématopoïétiques de la moelle osseuse.

#387

cellule nichant dans la moelle osseuse chez l'adulte et dont la première division lors de sa multiplication est asymétrique, une cellule fille restant identique à celle d'origine et l'autre pouvant donner naissance aux cellules de la circulation sanguine (globules blanc et rouge) et aux plaquettes

Voir Protocoles 59.

Tropisme CXCR4,  
voir Protocoles 41 de février 2006

#497

Cette recherche en est encore à ses prémices. Il ne s'agit pas en l'occurrence d'une étude clinique, mais d'expériences de faisabilité, notamment par le biais d'expérimentation animale. Dans un premier temps, les chercheurs ont optimisé le processus expérimental permettant de faire rentrer leur nucléase spécifique de CCR5 dans des cellules souches hématopoïétiques humaines. Ils ont ensuite greffé ces cellules modifiées dans une souche de souris immunodéprimées particulière qui permet le développement d'un lignage humain dérivé des cellules souches injectées. Parce que le processus d'inactivation n'est pas efficace à 100 % parmi les cellules souches greffées, les animaux présentent alors un certain pourcentage de cellules humaines dérivées des cellules souches déficientes pour le co-récepteur CCR5 parmi des cellules à CCR5 intact. En parallèle, un groupe contrôle d'animaux a reçu des cellules souches hématopoïétiques humaines non modifiées au niveau du CCR5. Cela permet d'évaluer le devenir respectif des cellules humaines greffées chez l'animal après infection des souris par le VIH – qui ne peut contaminer que les cellules humaines injectées et dérivées. Les animaux ayant reçu des cellules traitées par la nucléase sont alors enrichis en cellules circulantes défectives pour le gène CCR5 par rapport aux animaux contrôles, ce qui indique que les cellules greffées traitées par la nucléase sont protégées de l'infection. Cette protection des cellules humaines est retrouvée dans plusieurs tissus de souris, dont le système immunitaire spécifique du tube digestif\* – douze semaines après greffe, le virus n'y était pas détectable.

Ces travaux ouvrent la voie pour un traitement clinique personnalisé. Cependant, l'accessibilité et le prix d'une telle stratégie n'en feront pas de sitôt un traitement de masse. De plus, il s'agit d'un effet observé pour les virus VIH à tropisme CCR5. Il faudra envisager autre chose quand un autre co-récepteur du VIH s'en mêle\*.

## Accélération de la décroissance virale par un nucléoside mutagène pour le VIH\*

La société Koronis Pharmaceuticals en collaboration avec d'autres chercheurs américains s'intéresse à un concept complètement différent des traitements antirétroviraux actuels. Au lieu de contenir le virus en limitant au mieux la charge virale, il s'agit ici au contraire de faire exploser le virus dans l'organisme sous des formes ayant accumulé de multiples mutations. Ce n'est pas de la science-fiction puisque la société de biotechnologie dispose d'une molécule faisant précisément cela et une phase II a été conduite avec le produit correspondant. Comment ont-ils pu convaincre des cliniciens – et des malades – de se prêter à cet essai ? La réponse tient dans la notion anglaise de viral fitness, ce qui peut se traduire par le succès qu'aurait un virus à se reproduire ou à s'adapter dans l'organisme. Il s'agit d'un concept développé dans la théorie de l'évolution, où, souvent, l'espèce ou le variant qui se reproduit le plus vite remplacera les autres.

La situation est cependant plus complexe avec le VIH qui mute en permanence à cause du mécanisme intrinsèque de réplication de son patrimoine génétique qui est un peu fruste : la transcriptase inverse se trompe très souvent. Lors de la phase chronique d'infection, nous sommes donc habités par de multiples variants du VIH avec des séquences affiliées, mais présentant des différences ici et là, c'est-à-dire des mutations qui sont le plus souvent délétères pour la fitness du VIH. Certains s'adaptent très bien à l'organisme pour s'y répliquer, mais d'autres sont moins adaptés. Comme le processus de mutation est aléatoire, certains variants peuvent déjà posséder des mutations les rendant résistants à un traitement. Ainsi, en cas de pression sur le virus dominant par traitement antirétroviral non optimal, une forme, certes moins performante, mais résistante, peut prendre le relais.

En forçant le virus – sous ses différentes variantes – à muter de façon accélérée, celui-ci pourrait alors devenir de moins en moins adapté à survivre, voire carrément inapte. Il s'agit d'induire un « taux d'erreur catastrophique » pour reprendre les termes des concepteurs et des initiateurs de la théorie – qui, au passage, n'est pas nouvelle, puisque introduite en virologie il y a plus de 25 ans. A terme, les variants ainsi produits devraient tout bonnement disparaître de l'organisme. Voilà pour la théorie.

Quant à la pratique, une molécule de type nucléoside avec précisément ce pouvoir mutagène chez le VIH a été évaluée. Il s'agit de la molécule appelée KP1212 ou

plutôt de sa pro-drogue KP1461\*. Il s'agit d'un analogue nucléosidique qui va remplacer une des bases de l'ADN, la cytidine\*, lorsque la transcriptase inverse convertit le patrimoine génétique du VIH (de l'ARN) en ADN. Contrairement aux autres analogues nucléosidiques, l'insertion du KP1212 n'entraîne pas l'arrêt de la formation du brin d'ADN viral rétrotranscrit. Au contraire, ce composé peut ensuite se lier non seulement à la base complémentaire de la cytidine qu'il remplace, la guanosine (G), mais aussi, et c'est là la source de l'activité inventive du produit, à une adénosine (A), car il ressemble en quelque sorte aussi à une thymidine (T). A partir de là, le processus de mutation de la séquence d'ADN viral rétrotranscrit est effectivement amplifié puisque cela introduit une erreur dans la séquence, erreur qui n'est pas due cette fois au caractère frustré de la transcriptase inverse, mais au design du produit.

Le concept d'accélération d'induction de mutations est apparemment avéré en laboratoire et la molécule est bien tolérée, apprend-on sur le site de la société Koronis et sur le poster présenté à la CROI. On apprend aussi que le produit n'a pas été efficace sur une période de 124 jours pour diminuer la charge virale lors de l'essai clinique de phase II. Cela ne semble pas décourager les investigateurs, arguant que la période est trop courte pour voir l'effet attendu, ce qui est confirmé par les études en laboratoire avec des cultures de cellules infectées où la quantité de virus ne varie pas avant la phase d'effondrement des populations virales. On doit en conclure que la durée de l'essai était trop courte... En absence d'effet clinique, les travaux présentés au congrès s'attachent à démontrer que la molécule produit néanmoins de multiples variations, mécanisme préalable à l'effondrement ultérieur théorique. Chez 10 personnes séropositives traitées avec le produit KP1461 et 10 autres séropositives ne l'ayant pas reçu, les séquences de plus de cent virus par personne ont été comparées et analysées au jour 0, puis après 56 et 124 jours. Effectivement, il y a plus de mutations après traitement avec le KP1461 et, du fait du mécanisme décrit ci-dessus, certaines mutations sont préférentiellement retrouvées en cas de traitement (excès de mutations de type A vers G et G vers A). Pour un changement de paradigme, c'en est un ! On passe de l'utilisation de molécules visant à éviter la reproduction virale et les mutations de résistance aux traitements, à une approche favorisant la réplication et l'apparition de mutants. Les investigateurs se veulent rassurants en estimant que sur 100 mutations du virus, 49 % donnent lieu à un virus inefficace, 50 % à un virus avec une fitness réduite... et le 1 % restant pourrait participer à l'émergence d'un supervirus. Cela n'a pas l'air de déranger les théoriciens puisque, disent-ils, l'évolution du VIH n'a pas sélectionné un tel virus dans la nature, c'est-à-dire un supervirus qui serait susceptible de tuer son hôte et serait donc inefficace pour se propager d'un individu à un autre et perdurer. Soit, admettons que l'argument tienne la route à l'échelle de la propagation de l'épidémie, mais, à titre individuel, nous ne voudrions pas artificiellement devenir l'hôte d'un tel supervirus : l'éradication du VIH ne passe pas par notre élimination ! Malades, cliniciens et chercheurs qui nous lisez, n'hésitez pas à nous contacter pour nous dire ce que vous pensez de cette approche !

Une pro-drogue est une molécule qui n'est pas directement active mais qui diffuse bien dans l'organisme où elle va être transformée en sa forme active, en l'occurrence ici en la molécule KP1212.

La cytidine représente le C des quatre blocs de base A, T, G et C de l'ADN, A s'appariant avec T et G avec C dans la double hélice.