

■ Des chercheurs de l'UZ Gent ont fait une avancée majeure vers la guérison du VIH.

■ Ils ont réussi à mieux localiser les virus qui résistent en très petite quantité dans le corps.

Première cartographie du réservoir viral du VIH

Entretien Laurence Dardenne

Comment se fait-il que le virus du sida, malgré l'efficacité des inhibiteurs, arrive toujours à survivre, même en infime quantité (dite indétectable), dans le corps des patients? Et surtout, où se niche-t-il précisément? C'est à ces questions, cruciales si l'on veut un jour arriver à l'éradication du virus et donc à la guérison, que des chercheurs de l'Hôpital universitaire de Gand ont répondu, en localisant plus clairement le réservoir viral. Leurs travaux, qui ont débuté en 2015, viennent d'être publiés dans *Cell Host & Microbe*.

Cette étude clinique, menée auprès de onze patients volontaires, est le fruit d'une collaboration entre le HIV Cure Research Center et le Service de médecine interne de l'Hôpital universitaire de Gand (UZ Gent), comme nous l'a expliqué le Dr Marie-Angélique De Scheerder, spécialiste des maladies infectieuses au Service de médecine interne, qui a conduit l'étude avec le Pr Linos Vandekerckhove.

Dans quel contexte s'est déroulée l'étude?

Dans notre centre, nous nous focalisons sur les voies pour arriver à une guérison à long terme. Pour cela, il faut avant tout comprendre ce qui se passe chez les malades qui sont bien traités. À l'heure actuelle, on peut considérer que plus de 90% des patients de notre consultation sont bien traités avec les médicaments qui bloquent le VIH. Cela signifie qu'ils ne développent pas la maladie, ils sont stables et bloquent le virus qui reste dans un état dormant dans le corps. Il est donc toujours présent et les patients bien traités ne peuvent plus transmettre la maladie. Le grand problème qui subsiste aujourd'hui est en effet que l'on n'arrive toujours pas à se débarrasser complètement du virus. Si l'on a fait des avancées extraordinaires au niveau du traitement de la maladie, devenue chronique, les patients ne sont en revanche toujours pas guéris. La stigmatisation des séropositifs demeure un problème important. Ils doivent prendre un médicament tous les jours à vie et s'ils arrêtent leur traitement, le virus revient en force, provoquant une remontée de la charge virale. Et leur système immunitaire reste atteint. Les risques de maladies cardiovasculaires et de cancers sont plus élevés chez ces personnes.



Le Pr Linos Vandekerckhove et le Dr Marie-Angélique De Scheerder
les deux principaux auteurs de l'étude.

Le Dr De Scheerder, que nous avons interrogée, est spécialiste des maladies infectieuses au Service de médecine interne de l'UZ Gent.

Quelle est l'originalité de votre étude?

Jusqu'à présent, les études menées à ce sujet sont le fait d'une équipe qui se spécialise dans le poumon, ou le cerveau ou les intestins, en se limitant à chaque fois à un domaine bien précis. Retrouvant du virus, par exemple dans l'intestin, on en conclut que le réservoir du virus se situe dans l'intestin. Nous avons voulu intégrer toutes ces données pour déterminer si un de ces réservoirs en particulier contribue plus qu'un autre à la rechute du virus. Est-ce hétérogène ou non? Est-ce différent selon le patient? L'autre originalité de notre étude réside dans le fait que, pour bien comprendre ce qui se passe, il a fallu arrêter le traitement des patients inclus dans l'étude. Cela, afin de pouvoir comparer le virus qui revient au virus retrouvé dans les tissus et les cellules. Ces deux aspects que sont la recherche intégrée des différents tissus et cellules et l'arrêt très bien surveillé du traitement, n'avaient jamais été réalisés auparavant.

Comment avez-vous procédé?

Dans une première phase, des échantillons ont été prélevés chez les sujets volontaires afin d'étudier le virus dans différentes cellules et parties du corps. Sous une anesthésie générale, nous avons pris des échantillons de la lymphe, de l'intestin, de la moelle osseuse. Nous avons aussi fait un lavage des poumons, une ponction lombaire ainsi que, dans la même période, une collecte de globules blancs par

prise sanguine. Dans une phase ultérieure, le traitement de ces patients a été interrompu un court moment, pendant lequel ils ont été suivis de très près. Une fois tous les échantillonnages effectués entre mai et décembre 2016, nous avons commencé, en collaboration avec des équipes internationales, l'analyse des cellules de ces différents tissus et organes. Nous avons alors cherché le code génétique de ces virus pour les comparer entre eux mais aussi avec celui du virus qui revient lorsque l'on arrête le traitement. Pour cette partie des travaux, je me suis rendue à Sidney dans le laboratoire mondialement reconnu du Pr Palmer. Une fois tous les codes génétiques obtenus, nous avons fait les liens (phylogénie), cela en collaboration avec l'Université de Leuven. Ceci a permis d'identifier où les virus se cachaient.

Et quels sont les principaux résultats obtenus?

Nous avons pu observer que le virus était en réalité présent dans tous les tissus, les organes et les cellules où on l'avait recherché: sang, ganglions lymphatiques, tissu intestinal. Il n'y a en effet pas un seul réservoir, une cellule spécifique ou un tissu qui est davantage responsable de l'activation du virus en cas d'arrêt du traitement. Notre étude a montré que, contrairement à ce que l'on pensait jusqu'ici, les cellules immunitaires qui se divisent beaucoup sont co-responsables de ce réservoir viral. Le virus ne se trouve pas uniquement dans des cellules peu actives et dormantes, mais elles sont également présentes dans des cellules immunitaires activées.

Qu'est-ce que cela signifie pour la suite?

Cela signifie que si l'on veut guérir le VIH, cela demande une approche intégrée qui se focalise sur toutes les différentes cellules – et pas seulement les très dormantes – et non uniquement sur un organe en particulier. Il faudra nécessairement prendre cela en compte dans les nouvelles stratégies de traitement.

Ces découvertes sont-elles plutôt de bonnes nouvelles?

On peut se dire que c'est une mauvaise nouvelle dans le sens où l'on ne va pas tout de suite trouver la cible facile à attaquer, mais ce nouvel élément dans la compréhension du mécanisme est une bonne nouvelle. Cette étude est certainement un pas important dans la compréhension du virus et permettra d'aller plus loin dans l'élaboration de nouvelles stratégies thérapeutiques menant à la guérison.