Découverte d'un marqueur du réservoir du VIH : une nouvelle piste pour éliminer le virus.

Des chercheurs français ont identifié un marqueur qui permet de différencier les cellules « dormantes » infectées par le VIH des cellules saines. Cette découverte permettra d'isoler et d'analyser ces cellules réservoirs qui, en hébergeant silencieusement le virus, sont responsables de la persistance du virus même chez les patients sous traitements antirétroviraux, dont la charge virale est indétectable. Elle ouvre la voie à de nouvelles stratégies thérapeutiques par le ciblage des cellules infectées. Ces travaux s'inscrivent dans le cadre du programme stratégique de l'ANRS « Réservoirs du VIH ». Ils sont issus d'une collaboration entre le CNRS, l'Université de Montpellier, l'Inserm, l'Institut Pasteur, l'hôpital Henri-Mondor AP-HP de Créteil, l'hôpital Gui de Chauliac (CHU de Montpellier) et le VRI (Institut de recherche vaccinale), et font l'objet d'une publication dans la revue *Nature* le 15 mars 2017. Un brevet, en propriété CNRS, a été déposé sur l'utilisation diagnostique et thérapeutique du marqueur identifié.

Depuis 1996, la communauté scientifique s'accorde à penser que la guérison du VIH passera par le ciblage des « cellules réservoirs » qui abritent le virus dans les organismes des patients sous trithérapie. Le VIH, en latence, peut se cacher dans ces réservoirs pendant plusieurs dizaines d'années, échappant à la réponse immunitaire et aux traitements antirétroviraux, sans qu'aucune protéine virale ne soit exprimée. Mais en cas d'arrêt du traitement, le virus se multiplie massivement et la maladie progresse de nouveau. Les patients sont ainsi contraints à un traitement à vie. Pour envisager d'éliminer ce virus dormant, une première étape est de distinguer les cellules réservoirs infectées par le VIH de leurs cellules homologues saines, très ressemblantes. C'est ce que vient de réaliser une équipe de chercheurs qui a identifié un marqueur des cellules réservoirs : une protéine présente uniquement à la surface des cellules infectées.

Partant de l'hypothèse que le VIH pourrait laisser une empreinte à la surface de sa cellule hôte, les chercheurs de l'Institut de génétique humaine (CNRS/Université de Montpellier) ont tout d'abord travaillé *in vitro* sur un modèle d'infection développé dans leur laboratoire. Une comparaison entre cellules infectées et cellules saines1 les a conduits à remarquer une protéine particulière, codée par un gène parmi la centaine exprimés de manière spécifique par les cellules infectées. Présente uniquement à la surface des cellules infectées, la protéine CD32a remplissait dès lors *in vitro* les critères d'un marqueur de cellules réservoirs. Et les expérimentations sur échantillons cliniques l'ont confirmé. En étudiant

des prélèvements de sang de 12 patients vivant avec le VIH et sous traitement2, les chercheurs ont isolé les cellules exprimant le marqueur et ont constaté qu'elles étaient quasiment toutes porteuses du VIH.
In vitro
, l'activation de ces cellules a induit une production de virus capables de réinfecter des cellules sainesÂÂ tandis que leur élimination a provoqué un retard important de la production virale.

Dans la lutte contre le VIH, cette découverte ouvre la voie à une meilleure connaissance fondamentale des réservoirs viraux, qui pourront désormais être isolés facilement et analysés directement. A plus long terme, elle devrait déboucher sur des stratégies thérapeutiques visant à éliminer de l'organisme le virus latent.

Ces travaux ont reçu le soutien de l'ANRS, de MSD Avenir, de la Commission européenne, de la Fondation Bettencourt Schueller, de la Fondation pour la recherche médicale et de l'Institut de recherche vaccinale (VRI).

1 Les cellules étudiées sont des lymphocytes T CD4, dont l'infection par le VIH conduit à la réduction progressive du nombre. Le nombre de ces cellules est donc utilisé par les médecins pour suivre la progression de la maladie et l'efficacité des traitements.

2 Patients suivis par le service d'immunologie clinique et maladies infectieuses de l'hôpital Henri-Mondor AP-HP à Créteil et le département de maladies infectieuses et tropicales de l'hôpital Gui de Chauliac (CHU de Montpellier).