

40^e anniversaire de la découverte du VIH : nouveaux paradigmes pour des stratégies de guérison

40th year anniversary of HIV discovery: Evolving paradigms for cure strategies

Owen R.S. Dunkley^{1,3}
Robert J. Scarborough^{1,2}
Anne Gatignol^{1,2,3}

¹ Virus-Cell Interactions Laboratory,
Lady Davis Institute for Medical
Research, 3999 Côte Sainte Catherine,
Montréal, QC, H3T1E2, Québec,
Canada

² Department of Microbiology
and Immunology, McGill University,
Montréal, Québec, Canada

³ Department of Medicine,
Division of Experimental Medicine,
McGill University, Montréal, Québec,
Canada

Article accepté le 24 février 2022

L'année 2021 a marqué le 40^e anniversaire de la découverte du syndrome d'immunodéficience acquise (sida) et, qui avait à l'époque une issue fatale [1]. Deux ans après cette découverte, la cause du sida a été identifiée comme étant un nouveau rétrovirus, nommé par la suite le virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (VIH) [2]. Les premiers traitements sont apparus en 1988 avec les inhibiteurs de la transcriptase inverse, mais ceux-ci n'induisaient qu'une rémission temporaire et donnaient rapidement naissance à des virus résistants. En 1996, les anti-protéases, des composés spécifiquement conçus pour cibler la protéase virale, sont devenus disponibles. Avec les anti-protéases est apparu le concept de traitement par une combinaison de thérapies antirétrovirales (TAR) utilisant des médicaments de trois classes différentes [3]. Depuis la mise en place des TAR et grâce à des améliorations moléculaires progressives, les décès liés au sida et les effets secondaires des thérapies ont diminué. Entre-temps, les molécules anti-intégrase et anti-récepteur de chimiokine de type 5 (CCR5) ont encore amélioré l'arsenal thérapeutique pour combattre le VIH [4]. D'autres améliorations plus récentes incluent l'utilisation très efficace de la prophylaxie pré-exposition pour prévenir la transmission du VIH et des traitements à action prolongée pour réduire la nécessité d'une prise quotidienne de médicaments [5, 6].

Vers le développement de stratégies de guérison du VIH

Malgré ces progrès, il n'existe pas encore de vaccin pour prévenir la maladie, ni de traitement curatif contre le VIH car un rebond viral survient peu après l'interruption du traitement dans la grande majorité des cas. L'idée de développer des stratégies de guérison contre cette maladie virale s'est imposée au sein de la communauté scientifique comme un objectif réalisable il y a dix à quinze ans. Ces stratégies qui ont émergé de divers groupes d'intérêt à travers le monde ont depuis été régulièrement rapportées par un comité de la société internationale sur le sida (International AIDS Society, IAS), le dernier rapport ayant été publié en décembre 2021 [7]. Parallèlement à sa conférence annuelle, l'IAS organise également des réunions pour discuter des avancées et des stratégies en vue d'une guérison de l'infection par le VIH. La prochaine conférence de l'IAS se tiendra à Montréal, QC, Canada, en juillet 2022 (<https://aids2022.org>) et nous avons cherché à recueillir les avis de Canadiens travaillant sur ces diverses approches vers des traitements curatifs. La revue *Virologie* étant publiée en français, nous avons demandé à un groupe de

Correspondance : A. Gatignol
<anne.gatignol@mcgill.ca>

scientifiques de faire le point sur les aspects les plus urgents de la recherche sur la guérison du VIH dans le cadre d'une publication bilingue couvrant divers aspects de travaux réalisés au Canada et dans le monde.

La difficulté de parvenir à un traitement curatif de l'infection par le VIH provient du fait que le VIH est un rétrovirus qui intègre son génome dans les chromosomes humains. Par conséquent, son élimination complète nécessitera probablement de tuer le réservoir de cellules qui l'hébergent, une stratégie appelée « réactivation et élimination ». Si toutes les cellules infectées sont éliminées, cette stratégie pourrait aboutir à une « guérison définitive ». Une autre option serait d'empêcher la réactivation du virus en le bloquant dans un état inactif, ce que l'on appelle l'approche « blocage et verrouillage ». Les thérapies géniques et cellulaires pourraient également être utilisées pour fournir de manière permanente des antiviraux dans les cellules réservoirs ou pour modifier le corécepteur CCR5 afin d'empêcher l'entrée du virus, dans le but d'obtenir une « guérison fonctionnelle » qui tolère un réservoir résiduel limité tant qu'il est incapable de rebondir. Enfin, la notion de « rémission à long terme » a émergé de rares sous-populations d'individus qui contrôlaient naturellement leur infection (« contrôleurs d'élite ») ou qui la contrôlaient après un traitement précoce suivi d'une interruption (« contrôleurs post-traitement »).

Preuve de principe qu'il est possible de guérir de l'infection par le VIH

Certaines des différentes stratégies pour parvenir à une guérison de l'infection par le VIH s'inspirent de divers exemples dans lesquels des patients ont été guéris ou ont éliminé naturellement le virus. Jusqu'à présent, deux patients, Timothy Ray Brown et Adam Castillejo (appelés respectivement les patients de Berlin et de Londres), ont été déclarés guéris de l'infection par le VIH après une greffe de cellules souches hématopoïétiques avec des cellules de donneurs présentant une délétion homozygote dans le corécepteur CCR5 du VIH (CCR5 $\Delta 32/\Delta 32$) qui les rend résistants à l'infection [8, 9]. Un autre cas, celui du patient de Düsseldorf, est peut-être aussi sur la voie de la guérison, mais cette intervention ne peut pas être appliquée à grande échelle à tous les patients atteints du VIH à cause de la rareté des individus CCR5 $\Delta 32/\Delta 32$ et du risque important lié à une allogreffe [10]. Des études sur les contrôleurs d'élite du VIH indiquent que les réservoirs du VIH chez ces individus sont principalement constitués d'ADN viral dont la transcription est silencieuse, et que deux d'entre eux n'avaient plus de virus intact, ce qui indique une possible guérison naturelle [11-13]. Des patients de la cohorte de la

banque de sang de Sydney, qui ont été infectés entre 1981 et 1984 à la suite de transfusions sanguines provenant d'un donneur unique infecté par une souche de VIH défectueuse dans la région de Nef-longue répétition terminale, ont principalement été des sujets à progression lente ou des sujets non progressifs à long terme. L'un d'entre eux, également hétérozygote pour CCR5 $\Delta 32$, n'a plus de virus détectable après 37 ans d'infection, suggérant une autre possible élimination naturelle du VIH grâce à une combinaison de facteurs favorables [14]. Finalement, quelques rares individus qui ont reçu une thérapie antirétrovirale peu après l'infection ont eu peu ou pas de rebond après l'arrêt de leur traitement. Ces contrôleurs post-traitement démontrent qu'un contrôle naturel ou une rémission à long terme peuvent survenir chez les personnes nouvellement infectées si l'infection est diagnostiquée et traitée rapidement [15, 16]. Ce numéro passe en revue les avancées récentes dans ce domaine et met l'accent sur certains domaines de recherche les plus prometteurs qui pourraient nous rapprocher d'un remède largement applicable.

Comprendre les réservoirs du VIH, les mécanismes de latence et l'immunologie

Le VIH persiste dans des réservoirs cellulaires à longue durée de vie, principalement les lymphocytes. Dans cette édition de *Virologie*, Espinosa, *et al.* expliqueront les mécanismes immunologiques impliqués dans la persistance de ces réservoirs dans diverses sous-populations de lymphocytes T CD4⁺, ainsi que l'utilisation de bloqueurs des points de contrôle immunitaires pour réduire potentiellement les réservoirs du VIH [17]. En outre, la compréhension moléculaire de l'expression du VIH, de la régulation transcriptionnelle au contrôle post-transcriptionnel et traductionnel, est essentielle pour comprendre la latence. Da Rocha, *et al.* développeront les mécanismes intimes de la régulation transcriptionnelle du VIH [18], tandis que Bellini, *et al.* expliqueront le rôle de la régulation traductionnelle par les microARN au cours de la latence [19]. Lurie, *et al.* s'intéresseront aux rôles des protéines accessoires du VIH qui contrecarrent les restrictions de l'expression virale, mettant en lumière le rôle de Nef dans la cellule [20]. Il est nécessaire de mieux comprendre l'immunologie des contrôleurs d'élite du VIH pour identifier des approches qui contrôleront mieux le virus chez toutes les personnes infectées. Kant, *et al.* concluront donc ce numéro en expliquant l'importance des cellules tueuses naturelles (*natural killer*, NK) dans le contrôle du VIH [21].

Développer des stratégies pour éliminer les cellules infectées ou inactiver le virus

La stratégie « réactivation et élimination » propose une interruption de la latence par des agents d'inversion de latence suivie d'une activation immunitaire pour tuer les cellules infectées et atteindre une guérison définitive. Cette stratégie pourrait être appliquée pour inverser la latence directement dans les lymphocytes T CD4⁺ infectés, tandis que les cellules NK pourraient être activées pour déclencher des fonctions qui vont contrôler le VIH et tuer les cellules infectées [17, 21]. Cette fonction de destruction pourrait être renforcée en introduisant des molécules inhibitrices de Nef dans les combinaisons thérapeutiques [20]. Les interventions curatives pourraient donc atténuer temporairement les restrictions de l'expression du VIH pour une régulation immunitaire ciblée dans une approche de « réactivation et élimination » mais elles pourraient aussi être conçues dans le but de bloquer le virus dans un état silencieux. Le blocage et le verrouillage du virus pourraient être obtenus par plusieurs approches, notamment l'inactivation de la transcription par de petites molécules [18], le contrôle de la traduction des ARN viraux par des microARN [19] et l'utilisation d'inhibiteurs de Nef qui lèveront les obstacles à un blocage de la réplication virale active [20].

D'autres études viendront compléter ces stratégies dans une prochaine édition de *Virologie*, en abordant l'élimination de l'inflammation chronique et le contrôle immunologique, l'étude des contrôleurs post-traitement, l'utilisation d'approches de thérapie génique et le développement de modèles animaux pour apprendre comment contrôler le virus de façon permanente. Au fur et à mesure que la science du VIH progresse, notre compréhension des mécanismes fondamentaux qui sous-tendent les interactions entre le VIH et le système immunitaire humain contribuera à développer la guérison de demain.

Remerciements. Nous tenons à remercier tous les présentateurs des conférences de l'IAS et de l'association canadienne de recherche sur le VIH (ACRV) qui ont contribué à notre compréhension de la conception d'une guérison de l'infection par le VIH. Le travail effectué dans notre laboratoire est financé par la subvention PJT-148704 des instituts de recherche en santé du Canada (IRSC) (à AG et RJS). ORSD a obtenu le soutien d'une bourse d'études supérieures du Canada Frederick Banting et Charles Best-Master's (CGS-M) des IRSC et d'une bourse de MSc du FRQ-S successivement, et a été un jeune ambassadeur à l'IAS 2021.

Note ajoutée aux épreuves : Au moment où ce document était sous presse, nous avons appris le décès du professeur Luc Montagnier le 8 février 2022. Il était le chef de laboratoire et dernier auteur de l'article [2] de cet éditorial et co-récepteur du prix Nobel de physiologie et médecine en 2008 pour la découverte du VIH.

Liens d'intérêt : Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêt en rapport avec cet éditorial.

Références

- Centers for Disease Control. Pneumocystis pneumonia – Los Angeles. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1981 ; 30(21) : 250-2.
- Barré-Sinoussi F, Chermann JC, Rey F, *et al.* Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *Science* 1983 ; 220(4599) : 868-71.
- Gulick RM, Mellors JW, Havlir D, *et al.* Treatment with indinavir, zidovudine, and lamivudine in adults with human immunodeficiency virus infection and prior antiretroviral therapy. *N Engl J Med* 1997 ; 337(11) : 734-9.
- De Clercq E, Li G. Approved antiviral drugs over the past 50 years. *Clin Microbiol Rev* 2016 ; 29(3) : 695-747.
- Cohen MS, Chen YQ, McCauley M, *et al.* Prevention of HIV-1 infection with early antiretroviral therapy. *N Engl J Med* 2011 ; 365(6) : 493-505.
- Margolis DA, Gonzalez-Garcia J, Stellbrink HJ, *et al.* Long-acting intramuscular cabotegravir and rilpivirine in adults with HIV-1 infection (LATTE-2) : 96-week results of a randomised, open-label, phase 2b, non-inferiority trial. *Lancet* 2017 ; 390(10101) : 1499-510.
- Deeks SG, Archin N, Cannon P, *et al.* Research priorities for an HIV cure: International AIDS society global scientific strategy 2021. *Nat Med* 2021 ; 27(12) : 2085-98.
- Gupta RK, Abdul-Jawad S, McCoy LE, *et al.* HIV-1 remission following CCR5Delta32/Delta32 haematopoietic stem-cell transplantation. *Nature* 2019 ; 568(7751) : 244-8.
- Hütter G, Nowak D, Mossner M, *et al.* Long-term control of HIV by CCR5 Delta32/Delta32 stem-cell transplantation. *N Engl J Med* 2009 ; 360(7) : 692-8.
- Scarborough RJ, Goguen RP, Gatignol A. Un deuxième patient guéri de l'infection par le VIH : espoirs et limites. *Virologie (Montrouge)* 2019 ; 23(3) : 145-8.
- Blankson JN. The Esperanza patient: more hope for a sterilizing HIV-1 cure. *Ann Intern Med* 2022 ; 175(1) : 135-6.
- Chomont N. HIV enters deep sleep in people who naturally control the virus. *Nature* 2020 ; 585(7824) : 190-1.
- Jiang C, Lian X, Gao C, *et al.* Distinct viral reservoirs in individuals with spontaneous control of HIV-1. *Nature* 2020 ; 585(7824) : 261-7.
- Zaunders J, Dyer WB, Churchill M, *et al.* Possible clearance of transfusion-acquired nef/LTR-deleted attenuated HIV-1 infection by an elite controller with CCR5 Delta32 heterozygous and HLA-B57 genotype. *J Virus Erad* 2019 ; 5(2) : 73-83.
- Frange P, Faye A, Avettand-Fenoël V, *et al.* HIV-1 virological remission lasting more than 12 years after interruption of early antiretroviral therapy in a perinatally infected teenager enrolled in the French ANRS EPF-CO10 paediatric cohort: a case report. *Lancet HIV* 2016 ; 3(1) : e49-54.

16. Sáez-Cirión A, Bacchus C, Hocqueloux L, *et al.* Post-treatment HIV-1 controllers with a long-term virological remission after the interruption of early initiated antiretroviral therapy ANRS VISCONTI Study. *PLoS Pathog* 2013 ; 9(3) : e1003211.

17. Espinosa Ortiz A, Modica A, Fromentin R, Chomont N. Mécanismes immunologiques impliqués dans la persistance des réservoirs du VIH. *Virologie (Montrouge)* 2022 ; 26(1) : 9-22.

18. Da Rocha M, Poirier M, Bonham B, Bell B. Bloquer la transcription du VIH pour verrouiller le virus. *Virologie (Montrouge)* 2022 ; 26(1) : 23-40.

19. Bellini N, Lodge R, Cohen EA. Des petits ARN qui voient grand : les microARN et la persistance du VIH-1. *Virologie (Montrouge)* 2022 ; 26(1) : 41-53.

20. Lurie A, Fink C, Gosselin G, Dekaban GA, Dikeakos JD. Inhibiteurs de Nef du VIH-1 : applications et développements pour une guérison efficace. *Virologie (Montrouge)* 2022 ; 26(1) : 55-71.

21. Kant S, Dupuis F, Kiani Z, Tremblay CL, Bernard NF. Contribution des cellules tueuses naturelles chez les sujets contrôleurs d'élite du VIH. *Virologie (Montrouge)* 2022 ; 26(1) : 73-89.