

40 ANS APRÈS LA DÉCOUVERTE DU VIH

DOSSIER DE PRESSE

Avril 2023

CONTACTS PRESSE

INSTITUT PASTEUR
Myriam Rebeyrotte
Anne Burlet-Parendel
Nathalie Feuillet
Aurélie Perthuison
presse@pasteur.fr

PRPA
Diane Rabuat
diane.rabuat@prpa.fr
06.24.15.72.55



SOMMAIRE

ÉDITO

1

L'ALBUM SOUVENIRS DE FRANÇOISE BARRÉ-SINOUSSI – INTERVIEW

2

LE VIH À L'ÉPREUVE DU TEMPS

6

LES MOTS DU SIDA

10

LE VIH, CHAMPION DE L'ESQUIVE!

12

DES PATIENTS INSPIRANTS

16

LES ANTICORPS À LARGE SPECTRE, STARS DES LABOS

FOCUS: AU CHEVET DES CELLULES

20

DES CELLULES TUEUSES NATURELLES... DE VIH

26

ET DANS 40 ANS?

30

LA RECHERCHE SUR LE VIH À L'INSTITUT PASTEUR ET DANS LE PASTEUR NETWORK

32

COLLOQUE SCIENTIFIQUE

34

LEXIQUE

35



ÉDITO

CHRISTOPHE D'ENFERT
DIRECTEUR GÉNÉRAL ADJOINT SCIENTIFIQUE

a recherche sur l'épidémie de sida – malheureusement toujours d'actualité avec 1,5 million de nouvelles contaminations à travers le monde en 2020¹ – s'inscrit dans une tradition désormais longue de 40 ans à l'Institut Pasteur. Une tradition marquée en premier lieu par l'identification du rétrovirus à l'origine du sida en 1983, et par le prix Nobel de physiologie ou médecine de Françoise Barré-Sinoussi et Luc Montagnier qui récompensera cette découverte en 2008. Une tradition également marquée par le séquençage du VIH-1 en 1985, puis du VIH-2 quelques années plus tard, qui ouvrira la voie à différentes approches thérapeutiques. C'est notamment grâce au séquençage de la reverse transcriptase, enzyme indispensable à la réplication virale, que le premier médicament antirétroviral AZT verra le jour en 1987.

Aujourd'hui, 40 ans après l'identification du VIH, de nombreuses connaissances ont été accumulées sur le mode d'action du virus, la façon dont il prend les cellules immunitaires d'assaut et se transmet efficacement d'une cellule à l'autre, mais aussi la façon dont l'organisme de certaines personnes vivant avec le VIH arrive à mettre en place une défense efficace. Un colloque scientifique international, qui aura lieu à l'Institut Pasteur du 29 novembre au 1^{er} décembre 2023, fera d'ailleurs un état des lieux de ces avancées.

Toutefois, deux problématiques scientifiques restent sans réponses : comment mettre au point un vaccin efficace contre le VIH et comment éliminer le réservoir viral persistant chez les personnes vivant avec ce virus. De nombreuses équipes de recherche à l'Institut Pasteur et dans son réseau international, le Pasteur Network, travaillent sur cette dernière question, et des essais cliniques vont débuter en 2023 pour tester de nouveaux anticorps neutralisants à large spectre mais aussi de prometteuses cellules naturelles tueuses.

Dans un contexte marqué par la récente pandémie de Covid-19, et plus récemment par l'épidémie de variole du singe, il est plus que jamais important de mutualiser les efforts de recherche. Les connaissances accumulées sur le VIH, notamment les outils de diagnostic et les techniques d'analyse et de fabrication des anticorps à large spectre, ont été utiles dans la lutte contre le SARS-CoV-2 et le Monkeypox. Gageons désormais que celles acquises sur ces nouveaux virus aident à percer le mystère des réservoirs viraux afin d'offrir une rémission durable voire une guérison de l'infection par le VIH.

1 - Onusida.



Françoise Barré-Sinoussi en 1987.



Jean-Claude Chermann, Françoise Barré-Sinoussi et Luc Montagnier à l'Institut Pasteur en 1986.

2

L'ALBUM SOUVENIRS **DE FRANÇOISE BARRÉ-SINOUSSI**INTERVIEW

e VIH a tout changé pour moi... », affirme
Françoise Barré-Sinoussi, rétrovirologiste à
l'Institut Pasteur, prix Nobel de physiologie
ou médecine et présidente de l'association
Sidaction, en regardant une série de photos
retraçant les 40 ans qui ont suivi la découverte
du virus responsable du sida à l'Institut Pasteur. « J'étais une
chercheuse assez classique, très centrée sur la recherche
fondamentale en laboratoire, travaillant sur les relations entre
rétrovirus et cancer, mais sans lien direct ni avec les patients,
ni avec les cliniciens et le personnel soignant. La découverte
du VIH et mes recherches sur ce virus m'ont rapproché de
ces personnes, m'amenant à travailler au plus proche de leurs
attentes », précise-t-elle.

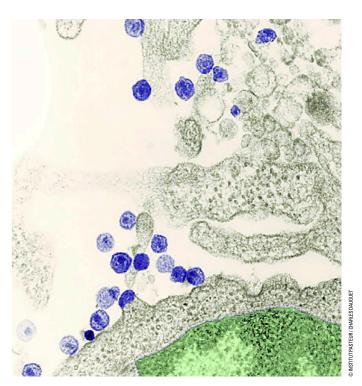
SUR LA PISTE D'UN NOUVEAU RÉTROVIRUS

Tout commence fin 1982. La jeune chercheuse travaille alors dans le laboratoire de Jean-Claude Chermann, au sein de l'unité Oncologie virale de Luc Montagnier. En décembre 1982, ces derniers sont contactés par les cliniciens et virologistes de l'hôpital Bichat, parmi lesquels Willy Rozenbaum et Françoise Brun-Vezinet, en charge des premiers patients atteints du sida en France. Ces médecins souhaitent que les Pasteuriens démasquent l'agent infectieux à l'origine de cette nouvelle maladie, un rétrovirus semblable ou proche du HTLV¹ selon leur intuition. En janvier 1983, un premier échantillon ganglionnaire de patient en phase pré-sida est donc apporté au laboratoire. Les investigations peuvent commencer. Marie-Thérèse Nugeyre, Françoise Rey, Jean-Claude Chermann et Françoise Barré-Sinoussi se mettent au travail en collaboration avec l'équipe de Luc Montagnier, à la recherche d'un rétrovirus.

Françoise Barré-Sinoussi tente de détecter, dans les surnageants de cultures cellulaires, une activité enzymatique bien particulière, celle de la transcriptase inverse (ou reverse transcriptase en anglais). Cette enzyme est en effet indispensable à la multiplication et donc à la survie des rétrovirus, en leur permettant de transformer leur ARN en ADN afin que celui-ci s'intègre dans le génome de la cellule infectée. « On testait différentes activités de reverse transcriptase avec différents réactifs, se souvient Françoise Barré-Sinoussi en feuilletant les pages de son ancien cahier de laboratoire. Et ça a été extrêmement rapide : on a fait les premiers tests le 12 janvier 1983, et on avait déjà une activité reverse transcriptase significative le 27 janvier. » C'est ainsi, en l'espace de quelques jours, qu'un nouveau rétrovirus humain, alors baptisé virus associé à une lymphadénopathie (LAV), est détecté.

DE LA RECHERCHE FONDAMENTALE AUX PATIENTS

« On avait détecté la présence d'un rétrovirus dans le surnageant de culture : il y avait de l'activité reverse transcriptase, des particules virales, de l'ARN... Maintenant il fallait le visualiser sous le microscope », poursuit la chercheuse. C'est à Charles Dauguet, microscopiste du laboratoire, que revient cette délicate mission. « Nous lui avons donné des indications : il devait chercher des particules virales d'environ 100 nanomètres de diamètre, qui possédaient une enveloppe, et voir des bourgeonnements à la surface des lymphocytes en culture... se souvient Françoise Barré-Sinoussi. Charlie a mis des heures et des heures à trouver le virus, iusqu'à ce qu'il nous téléphone pour nous dire « Je crois que je l'ai, venez voir ! » ». La première photo du virus est réalisée le 4 février 1983, et le 20 mai 1983, les premiers travaux menés sur ce nouveau rétrovirus humain sont publiés dans la revue Science.



L'une des toutes premières photographies du virus VIH-1 (colorisé en bleu) réalisée le 4 février 1983.

« Dès l'instant où le virus a été identifié en 1983, et que, cette même année, nous avions accumulé les évidences que ce virus était la cause du sida, il y avait tout à faire. Il fallait aller au plus vite pour obtenir des tests de diagnostic, caractériser ce virus, réfléchir à des outils pour les traitements, à des candidats vaccins... C'était un chantier immense », admet Françoise Barré-Sinoussi. Dès lors, pour faire front, la petite équipe de Jean-Claude Chermann et celle de Luc Montagnier mobilisent autour d'elles des immunologistes, des biologistes moléculaires, des cliniciens et des virologistes hospitaliers. La collaboration avec Françoise Brun-Vezinet et Christine Rouzioux, virologistes à l'hôpital Bichat, permet ainsi de mettre au point et de commercialiser dès 1985 un test de diagnostic sérologique pour les patients infectés. L'isolement du virus, rebaptisé virus de l'immunodéficience humaine (VIH) en 1986, est le point de départ d'intenses recherches internationales pour lutter contre l'infection.



Cahier de laboratoire de Françoise Barré-Sinoussi.

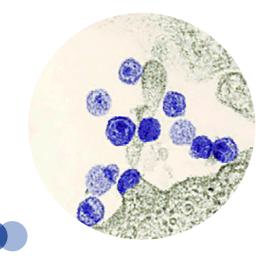
TÉMOIGNAGE DE CHARLES DAUGUET, PREMIER SCIENTIFIQUE À AVOIR VISUALISÉ LE VIRUS



C'est arrivé le vendredi 4 février 1983, à 17h45. en fin d'après-midi, alors que je laissais le microscope électronique refroidir avant de l'éteindre, j'ai vu un virus sous l'écran. j'ai couru hors du laboratoire en criant : « je l'ai, je l'ai ! » quelqu'un marchant dans le couloir à ce moment aurait pu douter de ma santé mentale. j'ai immédiatement pris plusieurs photos.

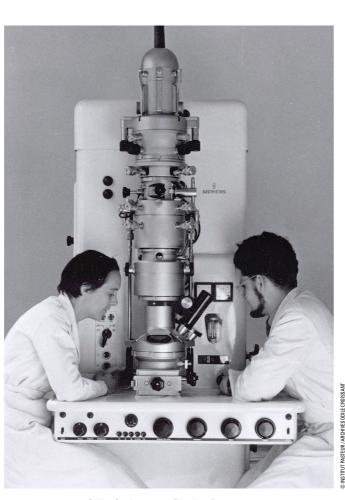
Après cela, j'ai à peine quitté le microscope électronique. c'était souvent fatigant, surtout pour les yeux, fatigant mais productif. En examinant les cultures virales, j'ai vu le virus coller à la surface des cellules, disparaissant parfois à l'intérieur, ce qui était un signe d'infection. Le processus de bourgeonnement, signe d'infection productive, était facilement visible. et bien sûr, j'ai aussi vu des cellules à la morphologie altérée et d'autres tuées par le virus.

EXTRAIT DU TÉMOIGNAGE DE CHARLES DAUGUET, RACONTÉ À HUGUES FLEURY ET SIMON WAIN-HOBSON



Pour l'époque, c'était incroyable d'avoir ce type d'images, des images où l'on voit le virus bourgeonner à la surface des lymphocytes!

FRANCESCA DI NUNZIO, RESPONSABLE DU LABORATOIRE VIROLOGIE MOLÉCULAIRE AVANCÉE À L'INSTITUT PASTEUR



Odile Croissant et Charles Dauguet manipulent le microscope électronique qui permettra de réaliser les premières photographies du VIH.

DES ANNÉES DE RECHERCHES RÉCOMPENSÉES PAR LE PRIX NOBEL

En 1988, Françoise Barré-Sinoussi prend la tête du laboratoire de biologie des rétrovirus à l'Institut Pasteur. Elle travaille notamment sur la variabilité génétique du VIH en collaboration avec les Instituts Pasteur d'Afrique puis d'Asie du Sud-Est. Avec Marc Girard, directeur de l'unité de Virologie moléculaire de l'Institut Pasteur, elle participe à des travaux de recherche sur la mise au point d'un candidat vaccin. Mais au fil des années, la rétrovirologiste acquiert la conviction qu'il ne sera possible de trouver un vaccin efficace que si l'on comprend la physiopathologie du virus. Dès lors, le laboratoire amorce un virage. Il se focalise sur les mécanismes de la pathogenèse² à travers notamment l'étude de modèles de singes d'Afrique qui ne développent pas le sida avec Michaela Müller-Trutwin ou l'étude de cohortes de patients qui contrôlent le VIH avec Asier Sáez-Cirión. En 2008, treize ans après la découverte du VIH, le travail de Françoise Barré-Sinoussi et de Luc Montagnier est récompensé par le prix Nobel de physiologie ou médecine. Françoise est alors à l'Institut Pasteur du Cambodge quand elle apprend la nouvelle. « Après l'annonce, le bruit s'est répandu dans les rues de Phnom Penh. Sont arrivées à l'Institut Pasteur un certain nombre de personnes, dont certaines vivant avec le VIH et que je connaissais. Elles me sont tombées dans les bras, m'ont apporté des bouquets de fleurs..., se remémore Françoise Barré-Sinoussi. Ce fut un moment extrêmement émouvant et c'est là que j'ai réalisé qu'il ne s'agissait pas de mon prix Nobel mais de notre prix Nobel à tous, à toute cette communauté qui lutte contre ce virus depuis des années. »

- 1 Premier rétrovirus humain oncogène à avoir été découvert.
- 2 Science qui consiste à étudier l'origine des symptômes causés par une maladie donnée.



Je me souviens du premier jour où je suis arrivé au laboratoire : je m'intéressais à la biologie moléculaire du VIH mais j'avais la conviction qu'il fallait se rapprocher de la personne pour réellement comprendre ce virus. Quand j'ai partagé mes motivations avec Françoise, elle m'a répondu « c'est exactement le bon endroit pour faire ça, ici on s'occupe de la personne ». Et c'est quelque chose qu'elle a démontré durant toute sa carrière.

ASIER SÁEZ-CIRIÓN, RESPONSABLE DE L'UNITÉ RÉSERVOIRS VIRAUX ET CONTRÔLE IMMUNITAIRE À L'INSTITUT PASTEUR



Je commençais mes études en pharmacie quand le VIH a été découvert à l'Institut Pasteur par Françoise Barré-Sinoussi et ses collègues. Cette grande découverte m'a donné envie de travailler sur les virus, et ça a gouverné toute ma carrière finalement.

OLIVIER SCHWARTZ, RESPONSABLE DE L'UNITÉ VIRUS ET IMMUNITÉ À L'INSTITUT PASTEUR



Françoise Barré-Sinoussi et les membres de l'unité de Régulation des infections rétrovirales en octobre 2008, trois jours après l'annonce du prix Nobel.



Photo prise au Cambodge en 2008 lors de l'annonce du prix Nobel



Photo prise lors de l'interview en décembre 2022 à l'Institut Pasteur.

LE **VIH** À L'ÉPREUVE DU TEMPS

AVANCÉES SCIENTIFIQUES

DÉCOUVERTES DANS LESQUELLES L'INSTITUT PASTEUR EST IMPLIQUÉ

1981

• Premiers cas de sida décrits aux États-Unis

1983

• Isolement du virus responsable du sida, le VIH-1

1984

- Identification des lymphocytes T CD4 comme cible privilégiée du virus du sida
- Séquençage du génome du VIH-1 et identification des différents gènes du virus

1985

• Première conférence internationale sur le sida, États-Unis

1985

- Publication du génome complet du VIH-1
- Commercialisation du premier test de dépistage du VIH-1,
- Isolement d'un second virus du sida, le VIH-2

1987

- Séquençage du génome du VIH-2
- Séquençage du génome du SIVmac (virus d'immunodéficience simienne, chez le macaque)
- Commercialisation d'un test de dépistage du VIH-2

1987

- Commercialisation du premier médicament antirétroviral, l'AZT
 - 1988

• Première Journée mondiale de lutte contre le sida

1990 1990 • Identification de marqueurs prédictifs de

• Séquençage du génome du SIVcpz (virus d'immunodéficience simienne, chez le chimpanzé)

1994

la progression vers le sida

des dizaines de variants du VIH

dans le contrôle partiel de l'infection

 Mise en évidence de l'efficacité de l'AZT pour prévenir la transmission du VIH de la mère à l'enfant pendant la grossesse

• Commercialisation des premières trithérapies (HAART). qui deviennent le traitement standard pour les infections à VIH et induisent un ralentissement mondial de l'épidémie

• Identification du rôle des cellules CD8 spécifiques du VIH

• Identification des corécepteurs CCR5 et CXCR4 du VIH

• Découverte des premiers anticorps neutralisants à

large spectre (bNAbs), capables de neutraliser

1997

1996

• Identification de la persistance du réservoir viral sous traitement

1994

• Identification du VIH-1 groupe N (premier VIH-1 apparenté étroitement au SIVcpz)

• Découverte de l'origine du VIH, SIVcpz s'avérant être le réservoir animal du VIH-1

2000

• Première conférence internationale sur le sida se déroulant en Afrique



1985 > Séquençage du VIH-1

La situation était assez anxiogène, comme au début de la crise Covid, parce qu'une nouvelle maladie était apparue sans que l'on ne connaisse son agent pathogène et parce que des personnes en mourraient, À l'époque, le dirigeais une équipe au sein du Groupement de Génie génétique à l'Institut Pasteur. Le séquençage que nous avons réalisé a mis en évidence l'ensemble des gènes du VIH-1, accélérant ainsi le développement d'outils pour les approches diagnostique et vaccinal. Rappelons-nous que la PCR n'existait pas en 1983; le séquençage, ainsi qu'une grande partie de l'analyse informatique, aujourd'hui totalement informatisée, étaient réalisés à la main! C'était une période stimulante, voire excitante, l'équipe était très motivée et a travaillé non-stop pour relever ce défi. Évidemment, on ne peut qu'en être fier, les Pasteuriens ont joué un rôle majeur et déterminant dès le début de la pandémie. Les outils diagnostiques ont trouvé de nombreuses applications et contribué à sauver des vies.

STEWART COLE, DIRECTEUR GÉNÉRAL DE L'INSTITUT PASTEUR

2000 > Première conférence internationale sur le sida en Afrique

J'ai le souvenir de la conférence internationale sur le sida en Afrique (Durban) en 2000. Cette conférence a réuni des milliers de scientifiques, mais également des activistes, des artistes, des personnes vivant avec le VIH, des représentants des compagnies pharmaceutiques, des décideurs, des agents de santé de première ligne, des dirigeants politiques, des membres du cleraé, des juges et de simples citovens. Cette conférence a eu un impact majeur sur l'accès aux traitements antirétroviraux dans le monde. Il était impressionnant de voir que le fait de se réunir tous ensemble lors d'une conférence scientifique pouvait avoir un tel impact politique.

MICHAËLA MÜLLER-TRUTWIN, RESPONSABLE DE L'UNITÉ HIV, INFLAMMATION ET PERSISTANCE À L'INSTITUT PASTEUR

40 ANS APRÈS LA DÉCOUVERTE DU VIH • DOSSIER DE PRESSE 40 ANS APRÈS LA DÉCOUVERTE DU VIH • DOSSIER DE PRESSE

LE **VIH** À L'ÉPREUVE DU TEMPS

AVANCÉES SCIENTIFIQUES

2001

 Autorisation, pour les pays en développement, de fabriquer des médicaments génériques

2002

• Identification des premiers facteurs de restriction virale

2009

- Description du premier cas de guérison probable d'infection par le VIH (patient de Berlin)
- Amélioration des traitements à prendre en une seule prise
 - Identification de la tempête de cytokines pendant la primo-infection

201

- Mise en évidence de **l'absence de risque de transmission** du virus chez les personnes qui ont reçu des antirétroviraux et maintiennent une charge virale indétectable (*Treatment as Prevention* ou TasP)
- Identification et caractérisation des bNAbs de seconde génération, plus puissants et à plus large spectre

2012

 Premier cocktail antirétroviral efficace pour prévenir la transmission (Prophylaxie Préexposition ou PrEP)

DÉCOUVERTES DANS LESQUELLES L'INSTITUT PASTEUR EST IMPLIQUÉ

2004

 Démonstration de l'influence majeure des facteurs génétiques sur le contrôle du VIH chez les patients « contrôleurs naturels » en l'absence de traitement

2005

 Mise en évidence du rôle de l'inflammation chronique dans la progression vers le sida

2007

 Démonstration du rôle des lymphocytes T CD8 dans le contrôle de l'infection par les « contrôleurs naturels » en l'absence de traitement

2008

 Prix Nobel de physiologie ou médecine pour la découverte du VIH attribué à Françoise Barré-Sinoussi et Luc Montagnier

2010

 Démonstration qu'il est bénéfique de contrôler l'inflammation dès les premières semaines après l'infection

2013

 Description de la cohorte VISCONTI qui regroupe des « contrôleurs post-traitement » en rémission de l'infection par le VIH

• Autotest sanguin de dépistage du VIH Premier c

• Premier cas de rémission prolongée (12 ans) chez une enfant infectée par le VIH

2016

 Mise en évidence, chez certains « contrôleurs naturels », de la présence de lymphocytes T CD4 ayant une capacité accrue à reconnaître certains fragments du VIH

2017

 Mise en évidence du rôle des cellules NK dans le contrôle du réservoir viral au sein des ganglions

2019

• Mise en évidence du rôle du métabolisme cellulaire dans l'établissement de l'infection

cibles (pour traiter les formes multirésistantes du VIH)

2020

(patient de Londres)

2019

disponible en pharmacie

• Premier cas probable de guérison naturelle chez une personne « contrôleuse naturelle », chez qui on ne trouve plus de traces de VIH infectieux en l'absence de traitement

• Deuxième cas de guérison probable d'infection par le VIH

• Commercialisation d'un anticorps monoclonal contre le

récepteur CD4 du virus, bloquant l'infection des cellules

2021

- Premier traitement antirétroviral injectable (aux États-Unis, la PrEP devient aussi disponible sous format injectable)
 - Autotest salivaire de dépistage du VIH disponible en pharmacie en France

2025

 Démonstration de l'influence de mutations du corécepteur CCR5 sur la capacité des lymphocytes T CD4 à contrôler le virus chez certains « contrôleurs naturels »

2023

• Troisième cas de probable guérison après greffe de moelle (patient de Düsseldorf)

LES MOTS DU SIDA

o 5 iuin 1001

le Centre de contrôle des maladies américain (CDC) signale une forme rare de pneumonie chez de jeunes homosexuels californiens.

C'est la première alerte sur le sida.



SIDA & VIH

« Le sida, c'est une phase tardive de l'infection par le VIH, clarifie Asier Sáez-Cirión, responsable de l'unité Réservoirs viraux et contrôle immunitaire à l'Institut Pasteur. Il faut vraiment casser cette association directe VIH/sida car elle représente un frein à l'éradication de l'infection par le VIH. C'est notre lutte quotidienne ».

Ainsi, une personne qui a le sida est nécessairement porteuse du VIH, mais une personne qui est porteuse du VIH n'a pas nécessairement le sida. Et aujourd'hui, grâce aux traitements antirétroviraux, les personnes vivant avec le VIH peuvent mener une vie relativement normale sans jamais développer la maladie.

198

« peste gay » « syndrome gay »

On donne d'abord à la maladie le nom de GRID (*Gay-Related Immune Deficiency*), mais aussi de « peste gay » ou de « syndrome gay » car elle semble ne toucher que les hommes homosexuels.

1981

« rare cancer observé chez 41 homosexuels >

Le 3 juillet 1981, le <u>New York Times</u> écrit son premier article sur un « rare cancer observé chez 41 homosexuels ».

198

« mystérieux cancer »

Le 6 janvier 1982, le journal *Libération* consacre un article à ce
« mystérieux cancer » apparu chez les homosexuels américains.

19

« gay syndrome »

Le 24 juillet 1982, <u>Le Figaro</u> aborde ਵਿੱ le sujet du sida, alors baptisé « gay syndrome ».

aladie des 4H

Le sida est ensuite désigné comme la « maladie des 4H » pour Homosexuels, Héroïnomanes, Hémophiles et Haïtiens, avant que l'on comprenne qu'elle ne concerne pas uniquement « ces populations ».

« AIDS / SIDA »

En 1982, la maladie est renommée AIDS (Acquired Immunodeficiency Syndrome) ou SIDA (Syndrome d'immunodéficience acquise) en français.

« virus de la panique »

En 1985, la peur face à ce virus s'installe : *Le Point* parle du « virus de la panique ».

« HIV / VIH »

En 1986, le virus responsable du sida, nommé LAV côté français et HTLV-3 côté américain, sera baptisé HIV (*Human Immunodeficiency Viruses*) ou VIH (virus de l'immunodéficience humaine) en français.

1987

« Le sida, il ne passera pas par moi »

En 1987, <u>une première campagne</u> française d'information sur le sida est lancée. Son slogan « Le sida, il ne passera pas par moi » marquera les esprits.

1991

« ruban rouge »

Le ruban rouge devient le symbole international de sensibilisation au sida en 1991.

19

« préservatif à 1 franc »

L'opération « préservatif à 1 franc » est lancée en 1993 par l'Agence française de lutte contre le sida (AFLS) afin d'encourager son utilisation auprès des jeunes.

2013

L'Onusida établit en 2013 de nouveaux objectifs pour mettre fin à l'épidémie de VIH d'ici 2020 : les objectifs « 90-90-90 » (90 % des personnes séropositives diagnostiquées, 90 % des personnes diagnostiquées sous traitement anti-VIH et 90 % des personnes sous traitement avec une charge

2016



Une campagne d'information
reprenant le slogan U=U
(Undetectable = Untransmittable) est
lancée à l'échelle mondiale en 2016.
En France U=U devient I=I
(Indétectable = Intransmissible).

UJOURD'HUI

En France, pour l'année 2015, environ 85 % des patients porteurs du VIH sous traitement sont indétectables¹, ce qui signifie que le virus es indétectable dans leur sang. Et les études sont aujourd'hui unanimes : une personne indétectable ne peut pas transmettre le VIH.

38 millions de personnes vivent aujourd'hui dans le monde avec le VIH, et autant sont décédées à la suite de maladies liées au sida depuis le début de l'épidémie.

En 2021, il y a eu 1,5 million de nouveaux cas dans le monde². En France, environ 5000 personnes ont découvert leur séropositivité en 2020, et 26000 personnes vivent encore avec le VIH sans le savoir³

1 - VIH.org. 2 - Onusida. 3 - Santé publique France.

« fin du sida

virale réprimée).

L'objectif « zéro décès du VIH en 2030 » fait partie des stratégies internationales (Onusida, Unicef et OMS) d'atteindre la « fin du sida en 2030 » avec ceux de « zéro transmission » et « zéro discrimination ».

LE VIH, CHAMPION DE L'ESQUIVE!

e virus du VIH est minuscule : cent fois plus petit qu'une cellule. Et comme tous les virus, il a besoin d'un hôte pour se multiplier. Mais le VIH ne cible pas n'importe quelles cellules de l'organisme, il vise des cellules du système immunitaire comme les lymphocytes T CD4 et les macrophages. Le virus s'accroche à leur membrane au niveau des protéines CD4 et déverse à l'intérieur une capside renfermant deux brins identiques d'ARN. Ensuite, comme tous les rétrovirus, son ARN doit être rétrotranscrit en ADN pour pouvoir s'intégrer dans le génome de la cellule hôte, se répliquer et coexister avec elle. Dès lors, à chaque division cellulaire, les cellules infectées se multiplient avec le virus, lui offrant un cheval de Troie sans pareil. Voici, dans les grandes lignes, le mode de multiplication du VIH.

Mais les connaissances sur le VIH ne cessent d'évoluer. Et on s'aperçoit que les mécanismes qui régulent et influencent l'introduction du virus et sa réplication au sein des cellules sont encore mal compris. Or, pour mettre au point des médicaments efficaces, voire élaborer un vaccin, il est essentiel de bien comprendre la pathogenèse du virus, comme Françoise Barré-Sinoussi, codécouvreuse du VIH, en a eu très vite la conviction. C'est ainsi que les équipes de l'Institut Pasteur poursuivent leurs investigations et multiplient les découvertes. L'équipe d'Elisabeth Menu, responsable du groupe Mucosal Immunity and Sexually Transmitted Infection Control, s'intéresse par exemple aux facteurs qui régulent l'inflammation locale (cycle menstruel, composition du microbiote, coinfections, exposition au liquide séminal, etc.) et influencent la susceptibilité au VIH-1 au niveau des muqueuses de l'appareil reproducteur féminin. De son côté, l'équipe de Francesca Di Nunzio, responsable de l'unité Virologie moléculaire avancée, a démontré très récemment que la capside du VIH se remodèle pour traverser les pores du noyau de la cellule hôte¹, et que l'ARN qu'il renferme migre lui aussi jusqu'à l'intérieur du noyau².

AU CŒUR DES CELLULES INFECTÉES

« Nous étudions les étapes précoces de l'infection car on s'aperçoit qu'elles sont fondamentales dans l'établissement des réservoirs viraux dont la persistance est un obstacle majeur à la guérison, explique Francesca Di Nunzio. Et aujourd'hui, nous sommes capables d'observer des cellules vivantes renfermant le génome du VIH, directement prélevées sur des souris humanisées infectées provenant du laboratoire de James Di Santo (unité Immunité innée) ». C'est ainsi, grâce à une méthode de microscopie à fluorescence qui a fait l'objet

d'un brevet, que l'équipe de Francesca Di Nunzio arrive à suivre *in vivo*, au sein de différents organes, l'évolution des virus dans les différents compartiments de la cellule. Les scientifiques ont ainsi mis en évidence que la décapsidation et la transcription inverse se déroulaient dans le noyau, et non dans le cytoplasme comme on pensait jusque-là. « Ce que nous avons pu également observer, c'est que lorsqu'une cellule est envahie par plusieurs virus, l'ARN viral migre dans le noyau et se regroupe dans des "organites sans membrane" (HIV MLOs), très dynamiques », précise Francesca Di Nunzio.

Sur les images en microscopie, on observe en effet de petites bulles qui renferment les ARN génomiques du virus et qui, au fil du temps, se regroupent pour former des grands clusters dans lesquels l'ADN du virus bourgeonne³.

« C'est la première fois que l'on démontre que l'ARN arrive jusque dans le noyau, qu'il est embarqué dans des organites sans membrane pour se rétrotranscrire en ADN avant d'aller intégrer le génome de la cellule », s'émerveille Francesca Di Nunzio. Et les images laissent en effet rêveur car elles permettent de voir, dès le début de l'infection et dans le noyau de cellules vivantes de toutes natures, des sphères de quelques centaines de nanomètres renfermant des virus. Ces organites étant par ailleurs particulièrement persistants dans certaines cellules, ils laissent entrevoir la possibilité de s'en servir comme marqueur pour identifier les cellules infectées du réservoir mais aussi comme cible pour des traitements à venir. Car le VIH est en effet un maître du camouflage...



J'ai toujours trouvé ce virus fascinant. C'est l'un des plus « intelligents » pour utiliser une cellule humaine.

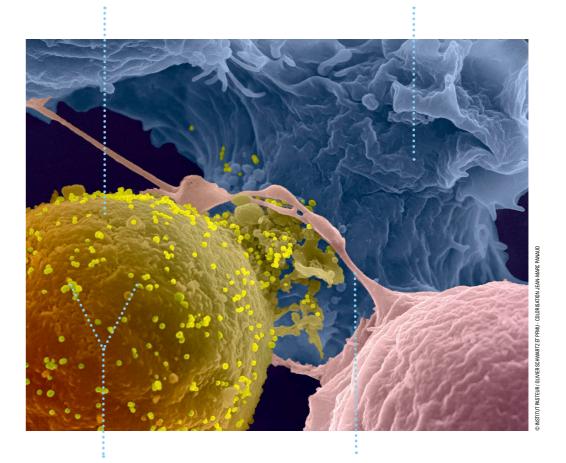
FRANCESCA DI NUNZIO, RESPONSABLE DU LABORATOIRE VIROLOGIE MOLÉCULAIRE AVANCÉE



Le virus trouve, dans les cellules immunitaires, une sorte de cheval de Troie qui lui permet d'atteindre des environnements dans lesquels se multiplier activement, ou bien persister silencieusement sans avoir besoin de faire quoi que ce soit.

ASIER SÁEZ-CIRIÓN, RESPONSABLE DE L'UNITÉ RÉSERVOIRS VIRAUX ET CONTRÔLE IMMUNITAIRE

Les lymphocytes sont les principales cibles du VIH. Ce dernier s'y introduit, détourne la machinerie cellulaire pour se répliquer, puis bourgeonne en surface avant de se disséminer et d'aller infecter d'autres cellules. Dès qu'il rentre dans l'organisme, le virus s'accumule dans certaines cellules du système immunitaire et forme, en seulement deux ou trois jours, des réservoirs de virus qu'aucun médicament ne réussit à détruire.



Les virus sont 100 fois plus petits que les lymphocytes qu'ils infectent. Ils mesurent environ 100 nm.

Des contacts s'établissent entre les cellules pour communiquer, sortes de synapses que les particules virales peuvent emprunter pour aller infecter une cellule voisine.

13

LES RÉSERVOIRS DU VIH EN LIGNE DE MIRE

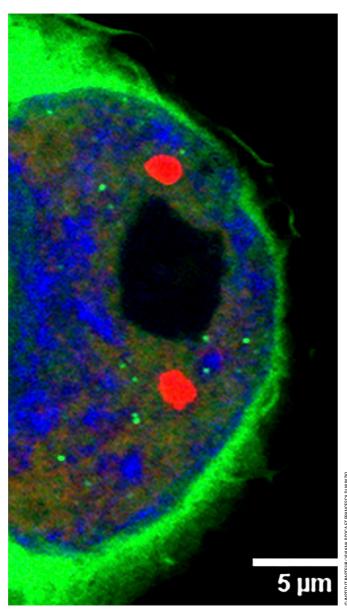
Lorsque l'ADN viral est « actif », il prend littéralement le contrôle de la cellule infectée et la pousse à produire des milliers de copies du virus. Les particules virales produites en masse – notamment au début de l'infection – bourgeonnent à la surface de la cellule piratée, puis vont envahir des cellules voisines. Des travaux de l'équipe d'Olivier Schwartz, directeur de l'unité Virus et immunité, ont d'ailleurs mis en évidence que cette dissémination se faisait essentiellement par l'intermédiaire de connexions entre les cellules immunitaires. « Grâce à ces synapses, le virus passe efficacement d'une cellule à l'autre, sans se faire repérer par les anticorps », souligne Olivier Schwartz.

Mais parfois, l'ADN viral reste « endormi ». Ce virus latent demeure ainsi « camouflé » à l'intérieur de certaines cellules immunitaires, sans causer de dégâts mais sans non plus pouvoir être éliminé, ni par le système immunitaire, ni par les traitements antirétroviraux. C'est ainsi l'un des gros enjeux de la recherche au sein de l'Institut Pasteur, comme dans les laboratoires du monde entier : réussir à localiser les réservoirs du VIH, autrement dit identifier les cellules dans lesquelles se cache le virus dormant, afin de pouvoir les détruire et permettre une rémission, voire une guérison de l'infection par le VIH. « On doit encore comprendre les mécanismes de formation, de maintenance du réservoir et de réactivation lors de l'arrêt du traitement, détaille Olivier Schwartz. Les anticorps neutralisants à large spectre représentent une piste prometteuse pour réduire ou éliminer les cellules infectées. Nous avons pu ainsi montrer que les anticorps agissent non seulement en neutralisant les particules virales et en empêchant l'infection de nouvelles cellules, mais aussi en bloquant le relargage des virus produits par les cellules infectées et en facilitant la destruction de celles-ci⁴ ».

UNE DIVERSITÉ À TOUTES ÉPREUVES

Autre trait de caractère qui intéresse les chercheurs : la grande diversité génétique du VIH, qui existe sous les formes VIH-1 et VIH-2. Une diversité tellement élevée qu'elle peut surpasser, chez un seul individu infecté et non traité, la diversité générée au cours d'une épidémie mondiale de grippe. Et pour cause, le VIH commet énormément d'erreurs quand il copie son ARN en ADN, et donne ainsi naissance à des milliers de variants légèrement différents les uns des autres⁵. Le virus est donc variable d'un individu à l'autre, mais aussi d'une cellule à l'autre.

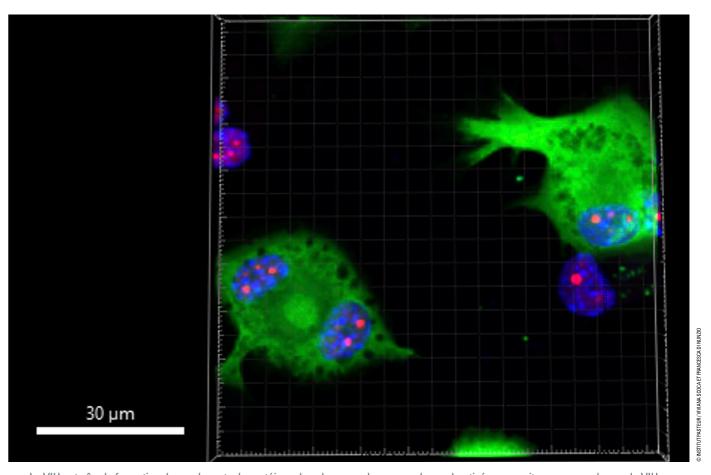
Conséquence : un individu infecté par le VIH doit se défendre contre de très nombreux virus différents même s'il n'est attaqué au départ que par un seul virus. Et si un traitement ne vient pas rapidement contrôler l'infection, la tâche devient vite impossible. En effet, le virus évolue tellement vite que les anticorps ou les cellules anti-VIH produites ne sont au final d'aucune efficacité. Le système immunitaire finit par s'épuiser. C'est également cette très grande variabilité, et la nécessité de contrôler rapidement le virus avant qu'il ne développe des résistances aux médicaments, qui ont conduit à mettre en place des trithérapies. Enfin, c'est cette diversité qui rend la mise au point d'un vaccin si complexe – le virus de la grippe, habile dans l'art de la métamorphose, nécessite déjà l'élaboration d'un nouveau vaccin chaque année.



Dans le noyau de cette cellule infectée, on aperçoit des organites sans membrane (en rouge) où se trouve concentré l'ARN du virus.



- 1 https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.01.24.918383v1
- 2 https://www.embopress.org/doi/full/10.15252/embj.2020105247
- 3 https://academic.oup.com/jmcb/advance-article/doi/10.1093/jmcb/ mjac060/6781009?login=false
- 4 https://rupress.org/jem/article/210/13/2813/41501/Broadly-neutralizing-antibodies-that-inhibit-HIV-1
 https://www.nature.com/articles/s41467-022-28307-7
- 5 https://science.sciencemag.org/content/320/5877/760



Le VIH entraîne la formation de condensats de protéines dans le noyau des macrophages baptisés « organites sans membrane du VIH ».

Des organites sans membrane, similaires mais avec une composition différente, ont également été repérés dans le cytoplasme des cellules infectées par le SARS-CoV-2. Ils pourraient aider à préserver le génome viral de la dégradation cellulaire mais aussi à concentrer un certain nombre d'enzymes à un endroit donné pour favoriser leurs interactions.



LE SYSTÈME IMMUNITAIRE EN ACTION

Face à un agent infectieux, l'organisme possède deux types de mécanisme de défense : l'immunité innée, immédiate, et l'immunité adaptative, plus tardive mais plus durable. L'immunité innée fait intervenir plusieurs types de cellules (macrophages, cellules dendritiques, cellules NK, etc.) et plusieurs types de protéines (cytokines, interférons, etc.). À la suite de l'interaction entre les agents infectieux et l'immunité innée, l'immunité adaptative entre en action dans les organes lymphoïdes. L'agent infectieux est capturé par des cellules spécialisées qui, avec l'aide de lymphocytes CD4, vont stimuler les lymphocytes B et les lymphocytes CD8. Les lymphocytes B vont alors produire des anticorps spécifiques contre cet agent, tandis que les lymphocytes CD8 vont devenir capables de reconnaître et de détruire les cellules infectées par cet agent.

15

14 40 ANS APRÈS LA DÉCOUVERTE DU VIH • DOSSIER DE PRESSE 40 ANS APRÈS LA DÉCOUVERTE DU VIH • DOSSIER DE PRESSE

DES PATIENTS INSPIRANTS

I v a le patient de Berlin, celui de Londres ou encore celui de Düsseldorf, les « contrôleurs naturels » ou encore les « contrôleurs post-traitement ». Le point commun entre ces individus? Tous sont capables, d'une manière ou d'une autre, de faire face au VIH sans traitement antirétroviral. Tous ont offert et offrent encore aux chercheurs des modèles uniques pour comprendre comment le système immunitaire arrive à faire barrage au virus, à freiner sa progression ou à éviter que les réservoirs viraux ne se remettent en activité suite à l'arrêt du traitement. Une source d'inspiration irremplaçable pour améliorer les traitements de demain et qui permet aujourd'hui, après 40 ans d'observation et de recherches au sein de l'Institut Pasteur, d'amorcer de nouveaux essais cliniques prometteurs.

UNE RÉSISTANCE À TOUTES ÉPREUVES DUE À DES MUTATIONS

« Mes tout premiers travaux à l'Institut Pasteur, il v a maintenant vingt ans, concernaient des personnes fréquemment exposées au VIH (des travailleurs.ses du sexe ou des usagers de drogues ayant des conduites à risques)



Asier Sáez-Cirión, responsable de l'unité Réservoirs viraux et contrôle immunitaire à l'Institut Pasteur.

mais qui n'étaient iamais contaminées, se souvient Asier Sáez-Cirión, responsable de l'unité Réservoirs viraux et contrôle immunitaire à l'Institut Pasteur. Cela nous a permis d'identifier certaines mutations qui rendaient les cellules immunitaires résistantes à l'infection. » En effet, certaines personnes sont naturellement résistantes au VIH grâce à des mutations, la plus connue d'entre elles étant la mutation delta-32 qui altère le corécepteur de surface CCR5 des lymphocytes CD4 ou des macrophages, et empêche le virus d'y pénétrer (mutation présente chez environ 1 % de la population¹).

C'est également grâce à cette mutation que certaines personnes séronégatives avant développé une leucémie ont pu « guérir du VIH » après avoir reçu une greffe de moelle osseuse. Et pour cause, les cellules du donneur de moelle qui sont venues remplacer celles du receveur étaient porteuses de la fameuse mutation CCR5 delta-32, et ont donc permis au receveur de devenir résistant au virus. Aujourd'hui, on compte cinq patients greffés en rémission : le patient de Berlin (en rémission du VIH depuis plus de 10 ans au moment de son décès suite à une rechute de sa leucémie), celui de Londres, celui de Düsseldorf, et deux autres qui n'ont pas encore fait l'objet de publications. Des exemples inspirants qui ne doivent pas faire oublier qu'il s'agit là de cas très particuliers. « Ce sont des interventions lourdes, avec un risque important de mortalité, qui ne sont pas transposables aux 40 millions de personnes vivant avec le VIH», complète Asier Sáez-Cirión.

DES LYMPHOCYTES CD8 REMARQUABLES À L'ASSAUT DU VIH

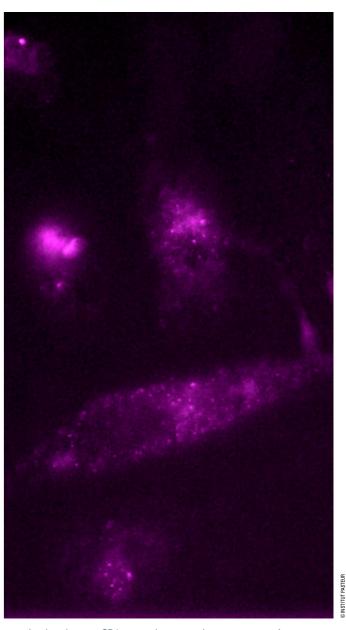
C'est ainsi que l'équipe d'Asier Sáez-Cirión s'intéresse à un autre groupe de personnes : les « contrôleurs naturels ». Ces personnes ne sont pas résistantes au virus mais, comme leur nom l'indique, sont capables de contrôler spontanément la réplication virale et de maintenir la charge virale à un niveau très bas, voire indétectable, en l'absence de trithérapie. Chez ces individus, qui représentent moins de 0,5 % des personnes vivant avec le VIH2, on sait aujourd'hui que les lymphocytes CD4 sont un peu moins sensibles à l'infection par le VIH. Des travaux récents de Lisa Chakrabarti, de l'unité Virus et immunité à l'Institut Pasteur, suggèrent que, chez de rares « contrôleurs naturels », cette robustesse face à l'infection s'explique par des mutations qui diminuent l'expression de CCR5 au niveau de la membrane des cellules T CD4 et qui limitent l'entrée du VIH. Dans d'autres cas, c'est la grande sensibilité des cellules T CD4 des contrôleurs dans la détection des antigènes du VIH qui permet une

réponse antivirale accrue. Ces cellules T CD4 très sensibles sécrètent une forte quantité de chimiokines qui induisent une internalisation du récepteur CCR5, ce qui, là encore, rend les cellules moins infectables par le VIH3.

Parallèlement, les cellules lymphocytes CD8 semblent jouer un rôle central dans le contrôle du VIH en l'absence de traitement, « Grâce à nos travaux menés sur les cohortes CODEX et PRIMO1, on sait désormais que les cellules CD8 des « contrôleurs naturels » ont une capacité accrue à reconnaître et à éliminer les cellules infectées, grâce à une mémoire et une activité cytotoxique bien meilleures que la moyenne », explique Asier. Après avoir identifié le profil moléculaire très spécifique de ces cellules, les scientifiques ont alors essayé de reprogrammer les cellules CD8 des noncontrôleurs pour qu'elles acquièrent les caractéristiques des cellules CD8 des contrôleurs. Cette reprogrammation, réalisée in vitro avec succès en 2022⁵, est aujourd'hui testée chez un modèle animal du sida. « L'objectif à terme est d'utiliser cette stratégie dans le cadre d'une thérapie cellulaire pour obtenir une rémission de l'infection par le VIH. Cela consisterait à isoler les cellules de personnes non-contrôleuses, les reprogrammer ex vivo puis les réinjecter, avant une éventuelle interruption du traitement, commente Asier Sáez-Cirión. Nous explorons aussi la possibilité de modifier directement ces cellules CD8 in vivo grâce à des immunothérapies ».

DE L'IMPORTANCE D'UN TRAITEMENT PRÉCOCE

D'autres pistes sont ainsi explorées en parallèle, chez un dernier groupe de personnes : les « contrôleurs posttraitement ». Ces individus, regroupés au sein de la cohorte VISCONTI⁶, arrivent à contrôler l'infection virale pendant des années, voire des décennies, après l'arrêt du traitement, atteignant un état de rémission durable de l'infection par le VIH. Leur point commun ? Tous (ou presque) ont commencé leur traitement antirétroviral très tôt, dans les premières semaines qui ont suivi l'infection. C'est ainsi que l'équipe d'Asier Sáez-Cirión a décidé d'étudier, chez le macaque, l'impact d'un traitement précoce sur le contrôle du virus. « On a observé que le traitement précoce, entre autres effets bénéfiques, permet aux cellules CD8 de prendre les caractéristiques mémoires des cellules CD8 des « contrôleurs naturels », et augmente leur potentiel antirétroviral après interruption du traitement de façon très impressionnante, s'enthousiasme le chercheur. Une preuve supplémentaire que l'on est sur la bonne voie en étudiant les cellules CD8 mémoire ».



Les lymphocytes CD4 comme les macrophages peuvent présenter des mutations au niveau du corécepteur CCR5, ce qui les rend résistants corécepteur cellulaire du VIH, sur la surface de macrophages.

au VIH. Ici, on peut visualiser par fluorescence l'expression de CCR5,

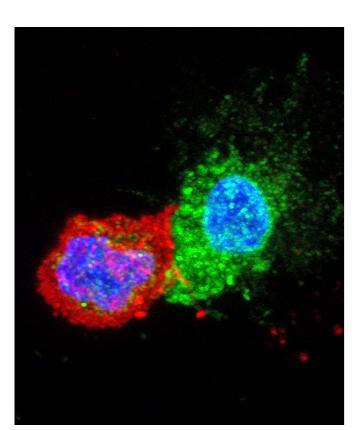
Fort de ces résultats encourageants, un essai clinique (RHIVIERA02) va débuter en 2023, dans le cadre du programme ANRS RHIVIERA⁷ mené avec l'AP-HP et en collaboration avec l'équipe d'Hugo Mouquet, chez un groupe de 70 individus dépistés de manière précoce8. « On va leur proposer un traitement antirétroviral classique mais aussi une immunothérapie qui couple deux anticorps neutralisants à large spectre. Ces derniers devraient aider à diminuer la quantité des particules virales en circulation, aider les cellules NK à éliminer les cellules infectées et donc à diminuer le réservoir, et enfin booster leurs cellules CD8 et leurs anticorps anti-VIH, décrit Asier. Et après un an de traitement, celui-ci sera arrêté. « On pense que les participants auront un meilleur contrôle du virus après l'arrêt du traitement et deviendront peut-être des « contrôleurs post-traitement », espère Asier Sáez-Cirión. Cela représente un espoir de rémission à long terme pour les personnes vivant avec le VIH, sachant que le traitement précoce a, quoiqu'il arrive, un intérêt épidémiologique en évitant la transmission du virus. »

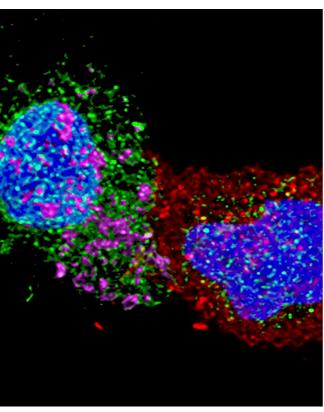
Et les découvertes ne s'arrêtent pas là. Les Pasteuriens ont en effet mis en évidence un autre point commun fréquent chez les « contrôleurs post-traitement » de la cohorte VISCONTI : une empreinte immunogénétique liée à la présence de cellules NK particulières. Là aussi, un essai clinique (RHIVIERA01) va se mettre en place en 2023 avec le programme RHIVIERA9. Environ 70 personnes issues de la cohorte PRIMO, qui ont commencé un traitement pendant la primo-infection et sont

porteuses de cette empreinte immunogénétique spécifique, vont interrompre leur traitement pour évaluer leur capacité à contrôler la virémie. « Si le résultat se confirme, ce sera la première fois que l'on aura un marqueur prédictif des chances de rémission de l'infection par le VIH, souligne Asier Sáez-Cirión. Cela confirmera aussi l'importance du rôle des cellules NK et nous orientera vers de nouvelles pistes d'immunothérapie. »



- 1 https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0198885917305104
- 2 https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/imr.12076
- 3 https://www.nature.com/articles/s41467-022-28130-0
- 4 https://www.nature.com/articles/s42255-019-0081-4 https://www.pasteur.fr/fr/espace-presse/documents-presse/vihreprogrammer-cellules-controler-infection
- 5 https://www.jci.org/articles/view/157549
- https://www.pasteur.fr/fr/espace-presse/documents-presse/vih-confereraux-cellules-t-cd8-capacites-celles-controleurs-naturels
- 6 https://journals.plos.org/plospathogens/article?id=10.1371/journal.ppat.1003211
- 7 https://rhiviera.com/
- 8 https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05300035
- 9 https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05482854





Chez les personnes contrôleuses, les lymphocytes CD8 jouent un rôle central dans le contrôle de l'infection. On voit ici un lymphocyte CD8 (en rouge) qui rentre en contact avec un lymphocyte CD4 infecté par le VIH (en vert), et s'apprête à le détruire grâce à la libération de granzyme (en rose).



LA COHORTE VISCONTI FÊTE SES DIX ANS

Décrite en 2013, la cohorte VISCONTI (pour *Viro-Immunological Sustained CONtrol after Treatment Interruption*) regroupe 30 personnes qui, pour la plupart, ont bénéficié d'un traitement antirétroviral précoce et ont été capables, lors de l'interruption de leur traitement, de contrôler leur virémie pendant plus de 20 ans dans certains cas. L'étude VISCONTI a ainsi apporté la preuve de concept d'un état de rémission possible et durable de l'infection des personnes vivant avec le VIH-1. Il s'agit de la plus grande cohorte du monde de « contrôleurs post-traitement » à long terme.



GUÉRISON VERSUS **RÉMISSION**

On parle de rémission lorsque l'infection par le VIH est contrôlée en absence du traitement antirétroviral, mais qu'il peut rester quelques cellules infectées susceptibles de se réactiver. On parle de guérison lorsque toutes les cellules infectées de l'organisme ont été éliminées, ce qui reste aujourd'hui impossible à prouver formellement (toutes les cellules du système immunitaires ne pouvant être analysées!).



LE PATIENT DE DÜSSELDORF



Après le patient de Berlin en 2009 et celui de Londres en 2019, le consortium <u>lciStem</u>, dont fait partie l'équipe d'Asier Sáez-Cirión à l'Institut Pasteur, présente un nouveau cas de probable guérison du VIH suite à une greffe de moelle osseuse issue d'un donneur portant la mutation génétique CCR5 delta-32, connue pour protéger naturellement du VIH. Cet homme, suivi à Düsseldorf, a reçu une greffe de cellules souches pour traiter une leucémie, puis a interrompu son traitement antirétroviral contre le VIH de manière supervisée. Quatre ans plus tard, plus aucun virus du VIH n'est détectable dans son organisme.

LES ANTICORPS À LARGE SPECTRE, STARS DES LABOS

es anticorps sont très certainement parmi les acteurs les plus efficaces et les plus populaires de notre système immunitaire. Ces protéines en forme de « Y » empêchent en effet les agents pathogènes d'agir en se liant à certaines de leurs protéines de surface, mais aident aussi à les éliminer. Toutefois, les anticorps n'ont pas tous la même efficacité, notamment face aux virus. Certains peuvent stopper un type de virus donné, tandis que d'autres se montrent étonnamment polyvalents, capables de neutraliser de nombreux variants viraux. On appelle ces derniers des anticorps neutralisants à large spectre ou bNAbs¹. Et à l'Institut Pasteur, comme dans des dizaines de laboratoires à travers le monde, ce sont de véritables stars : on répertorie plus de 3000 publications



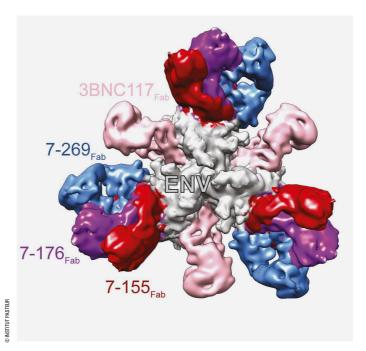
Hugo Mouquet, responsable du laboratoire Immunologie humorale à l'Institut Pasteur.

à leur sujet entre 2013 et 2023². « L'intérêt des anticorps à large spectre est majeur car ils sont puissants, efficaces à faible dose et généralement polyfonctionnels, confirme Hugo Mouquet, directeur de l'unité Immunologie humorale à l'Institut Pasteur. On pense que ce sont des outils cruciaux pour mettre au point de nouvelles thérapies dans le cadre de maladies chroniques (grippe, infection par le VIH-1, hépatite B...), comme ça été d'ailleurs le cas pour la Covid-19, mais aussi pour aider au développement de vaccins. »

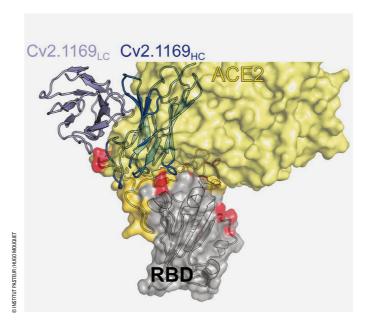
Les anticorps neutralisants à large spectre contre le VIH ont été découverts dans les années 1990 chez des personnes vivant avec le VIH, qui seront nommées plus tard des patients « élites neutralisants ». Et les capacités de ces anticorps à reconnaître et à neutraliser de nombreuses souches du VIH ont immédiatement suscité l'intérêt des chercheurs, ces derniers voyant en eux LA solution pour venir à bout de ce virus multiforme. Les retombées ne seront pas instantanées, mais les recherches confirmèrent le potentiel de ces super anticorps, capables pour certains de neutraliser plus de 95 % des centaines de variants du VIH testés in vitro en laboratoire³. Et pour cause, non seulement ces anticorps ont de bonnes capacités neutralisantes, les bras de leur « Y » venant se fixer sur certaines protéines conservées de l'enveloppe du virus et l'empêchant dès lors de pénétrer dans les cellules immunitaires, mais ils ont aussi de très bonnes capacités dites effectrices, le bâton de leur « Y » conduisant différentes cellules immunitaires à venir s'y accrocher et à détruire les virus ou les cellules infectées.

LES COUTEAUX SUISSES DU SYSTÈME IMMUNITAIRE

« Les anticorps sont de véritables couteaux suisses du système immunitaire, résume Hugo Mouquet. Ils sont capables de neutraliser les virus circulants, entrants ou sortants des cellules cibles, d'éliminer les cellules infectées, et de stimuler les réponses immunitaires en formant des complexes avec les virus. » Pour comprendre en détail le mode d'action des anticorps neutralisants à large spectre, savoir ce qui les rend si opérationnels, Hugo Mouquet et son équipe identifient, reproduisent en laboratoire et caractérisent ces bNAbs anti-VIH en détail, un par un, depuis plus d'une quinzaine d'années maintenant. Un travail fastidieux quand on sait que des milliers d'anticorps neutralisants circulent dans le sang des patients élites, qui représentent environ 1 % des personnes infectées1. Autrement dit, c'est dans une véritable « soupe d'anticorps » que les chercheurs doivent trouver les plus efficaces, ceux qui sont susceptibles d'être actifs contre une majorité de souches virales.



Fragments de trois anticorps neutralisants à large spectre (bNAbs) découverts à l'Institut Pasteur (bleu, violet et rouge), qui forment ici un complexe avec la protéine d'enveloppe Env du VIH (en gris).



Toutes les connaissances et le savoir-faire acquis sur le VIH ont permis de faire des avancées considérables sur la Covid-19. En deux ans, 150 anticorps monoclonaux comme celui-ci ont ainsi été produits, et caractérisés dans l'équipe d'Hugo Mouquet.

Une précision toutefois, ce ne sont pas les anticorps que les chercheurs vont aller « pêcher » parmi ceux qui circulent dans le sang, mais les lymphocytes B qui les produisent. Chaque lymphocyte B isolé permet en effet d'accéder à un ARN codant un anticorps unique. Les séquences codant pour l'anticorps sont ensuite insérées dans le génome de cellules humaines immortalisées qui, en se divisant, vont produire un grand nombre de copies conformes de cet anticorps dit « monoclonal » car provenant d'une seule cellule ou clone. « Lorsqu'on dispose d'une quantité suffisante d'anticorps monoclonal, on va le caractériser, établir sa carte d'identité : séquençage de gènes, identification des sites d'interactions avec le virus, affinité pour l'enveloppe virale, structure et interactions atomiques du bNAb avec l'enveloppe, ou encore activité neutralisante in vitro et in vivo dans des modèles animaux, » décrit Hugo Mouquet. « À noter que ces types d'approches scientifiques et méthodologiques, débutés avec la recherche contre le VIH, ont été adoptés pour d'autres infections virales et ont par exemple permis de générer très rapidement des centaines d'anticorps monoclonaux contre le SARS-CoV-2 après le début de l'épidémie de Covid-19. »

VERS DES ANTICORPS THÉRAPEUTIQUES

Dans l'unité Virus et immunité à l'Institut Pasteur, dirigée par Olivier Schwartz, les propriétés antivirales de ces anticorps neutralisants à large spectre sont également étudiées in vitro. L'équipe a ainsi pu décrire en détail le mode d'action de ces anticorps face au bourgeonnement viral qui se produit à la surface des cellules immunitaires infectées. « Nous travaillons depuis dix ans sur le mécanisme d'action des bNAbs et avons rapidement pu montrer leur efficacité à bloquer la transmission du virus de cellule à cellule⁴. Plus récemment, en 2022, nous avons pu décrire avec Timothée Bruel, chercheur au laboratoire, que les anticorps neutralisants à large spectre venaient s'accrocher aux particules virales et formaient de véritables agrégats à la surface des lymphocytes CD4 », décrit Olivier Schwartz. « Ces agrégats empêchent dès lors le relargage des particules virales et la formation de synapses via lesquelles les virus sont transmis d'une cellule à l'autre⁵. » Un phénomène de neutralisation qui a notamment pu être photographié avec un niveau de détail exceptionnel en microscopie électronique à balayage.

Les chercheurs de l'équipe s'intéressent également aux fonctions effectrices des anticorps à large spectre. Timothée Bruel a par exemple filmé en vidéomicroscopie les interactions entre des lymphocytes T infectés par le VIH, des anticorps neutralisants et des cellules tueuses naturelles (NK). Les

21



Olivier Schwartz, responsable de l'unité Virus et immunité à l'Institut Pasteur.

images réalisées toutes les cinq minutes montrent comment les anticorps attirent et déclenchent la destruction des cellules infectées par les cellules NK via un processus de cytotoxicité cellulaire⁶. « Lorsqu'on utilise des anticorps à large spectre, la destruction est plus efficace car les cellules NK établissent davantage de contacts avec les anticorps et la cellule infectée ». explique Timothée Bruel. Ils ont aussi étudié comment les anticorps collaborent avec un autre acteur clé du système immunitaire, le système du complément.

LES ANTICORPS: UN ESPOIR POUR LE VACCIN?

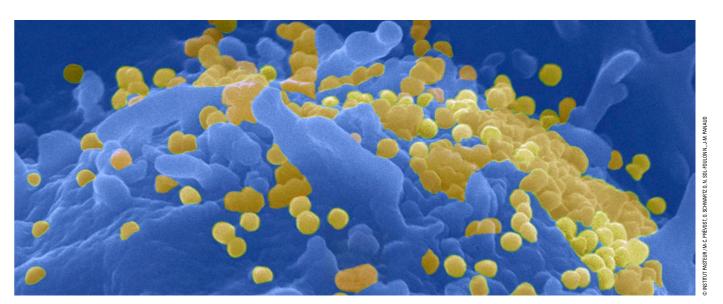
Forts de toutes ces connaissances, les anticorps neutralisants à large spectre sont utilisés pour explorer de nouvelles approches thérapeutiques. En France, un essai clinique ANRS-RHIVIERA va ainsi débuter en 2023 avec les équipes d'Asier Sáez-Cirión et d'Hugo Mouguet à l'Institut Pasteur en coordination avec l'AP-HP, pour tester l'effet conjoint d'une trithérapie anti-rétrovirale et d'un cocktail de deux bNAbs à longue durée d'action chez des personnes nouvellement diagnostiquées durant la phase précoce d'infection par le VIH. « L'objectif est d'administrer précocement ces anticorps pour aider à diminuer le réservoir et favoriser le contrôle de l'infection après l'arrêt du traitement, avec l'espoir d'atteindre une rémission fonctionnelle », explique Hugo Mouquet. « Ce type de traitement peut également aider à évaluer l'effet dit vaccinal des anticorps, souligne Olivier Schwartz. Les complexes anticorps-virus pourraient en effet stimuler et éduquer le système immunitaire, et donc faire perdurer l'effet protecteur apporté par les anticorps. »

Côté vaccin, deux avancées maieures ont fait renaître l'espoir il y a une dizaine d'années. La première concerne le mode de formation de ces supers anticorps. En effet, en 2013, une équipe américaine démontre que les anticorps neutralisants à large spectre sont sculptés au fil du temps⁷, en réaction aux mutations du virus, et qu'ils mettent parfois deux ou trois ans à atteindre leur forme définitive et leur pleine efficacité. En d'autres termes, il existe une coévolution entre le virus et les anticorps. « C'est une découverte très importante, atteste Hugo Mouquet. En 40 années de recherches, aucun vaccin n'a été capable d'induire la production d'anticorps à large spectre par l'organisme. Et c'est en partie parce que nous n'avions pas le bon mode d'emploi. Maintenant que l'on sait comment les bNAbs se développent, les chercheurs envisagent des vaccins qui vont guider la production de bNAbs, étape par étape, suivant ce qui se produit chez les sujets "élites neutralisants". »

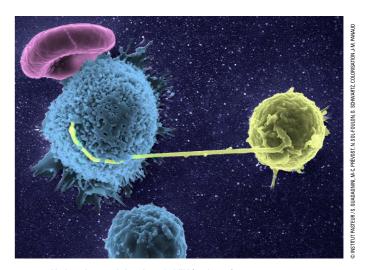
Autre aspect qui explique l'absence de résultat concluant en termes de vaccin : la complexité de forme des protéines virales. Ces dernières, indispensables pour impulser la fabrication des anticorps par le système immunitaire, possèdent en effet une multitude de repliements très difficiles à reproduire en laboratoire. Mais en 2016, des structuralistes et vaccinologistes américains ont réussi à fabriquer des protéines d'enveloppe virale recombinantes quasi identiques à celles exprimées à la surface du virus. « Obtenir des antigènes quasi-natifs et disposer du mode d'emploi des anticorps à large spectre, c'est la stratégie la plus prometteuse pour développer des vaccins induisant la production de bNAbs, avance Hugo Mouquet. D'ailleurs, des travaux récents ont démontré pour la première fois l'induction d'anticorps à large spectre efficaces chez l'animal grâce à ce type de stratégie vaccinale⁸ », conclut-il.



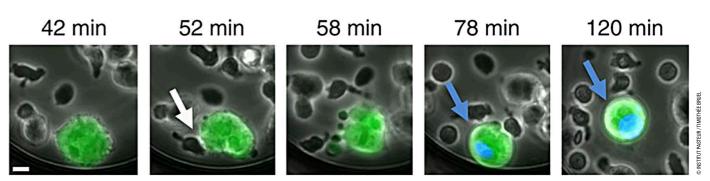
- 1 https://www.cell.com/trends/immunology/fulltext/S1471-4906(14)00149-5
- 3 https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7042716/ https://www.nature.com/articles/nature11544
- 4 https://rupress.org/jem/article/210/13/2813/41501
- 5 https://www.nature.com/articles/s41467-022-28307-7
- 6 https://www.nature.com/articles/ncomms10844
- 7 https://www.nature.com/articles/nature12053
- 8 https://www.cell.com/cell/fulltext/S0092-8674(19)30733-0



En s'accrochant aux particules virales qui bourgeonnent à la surface des lymphocytes T CD4, les anticorps neutralisants à large spectre forment de véritables amas qui empêchent la transmission.



Un lymphocyte infecté par le VIH (en jaune) entre en contact avec un lymphocyte non infecté (en bleu), en formant une longue extension membranaire.



Une cellule infectée par le VIH-1 (cellule verte) et des cellules NK (cellules sombres plus petites) sont incubées avec des anticorps neutralisants à large spectre et piégées dans des micropuits. Une série de photos prises toutes les cinq minutes révèle alors la destruction de la cellule infectée par le VIH-1 par les cellules NK (un colorant bleu révèle la cellule mourante).

23 22 40 ANS APRÈS LA DÉCOUVERTE DU VIH • DOSSIER DE PRESSE 40 ANS APRÈS LA DÉCOUVERTE DU VIH • DOSSIER DE PRESSE

AU CHEVET DES **CELLULES**

« On passe beaucoup de temps à s'occuper de nos cellules, un peu comme si c'était de petits êtres vivants, témoigne Florence Guivel, ingénieure dans l'unité Virus et immunité à l'Institut Pasteur.

Chaque jour, on vérifie sous le microscope qu'elles vont bien. Si les cellules sont trop nombreuses, on en élimine une partie pour que les autres puissent se nourrir et se multiplier correctement ».

Dans le cadre des recherches sur le VIH, les cellules en question peuvent être des lymphocytes CD4 sains ou infectés, des cellules dendritiques ou encore d'autres cellules du système immunitaire, telles que les cellules dites tueuses (lymphocytes CD8+ ou NK), particulièrement « fragiles et délicates à maintenir en vie ».

Mais au départ, d'où viennent ces cellules ?

« Elles sont extraites d'échantillons de sang de patients grâce à de minuscules billes magnétiques, ou bien à l'aide d'un laser quand on utilise la cytométrie en flux », décrit Florence Guivel. Dans une méthode comme dans l'autre, les cellules recherchées sont préalablement marquées au niveau de leur surface avec des anticorps aimantés ou fluorescents. Et lorsqu'il s'agit de cellules infectées par le VIH, on peut les repérer avec des anticorps qui reconnaissent le virus. Tout se passe alors dans un laboratoire de sécurité biologique de niveau 3, où l'utilisation de hottes à flux laminaire et la dépression de l'air ambiant empêchent les agents biologiques manipulés de se disséminer.

Une fois sélectionnées, les précieuses cellules sont maintenues en vie dans un milieu de culture nutritif (acides aminés, sucres, vitamines...), en suspension ou sur un substrat, jusqu'à ce qu'elles soient utilisées dans des expériences. Des lymphocytes sains et infectés par le VIH peuvent ainsi être mis en culture avec des cellules tueuses et des anticorps, afin d'évaluer la capacité de ces derniers à freiner l'infection.

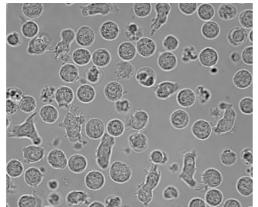
« Concernant les anticorps, soit on les achète dans le commerce, soit on utilise ceux fabriqués par Hugo Mouquet. Ils demandent beaucoup de travail et sont très précieux, souligne Florence Guivel en montrant un minuscule flacon. Ce sont les indications de dilution qui nous permettent de faire les bons dosages ».

À l'Institut Pasteur, plus de 300 technicien(ne)s et 1600 chercheuses/chercheurs et ingénieur(e)s de recherche travaillent ensemble sur de nombreuses thématiques.







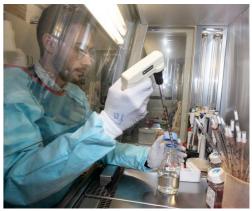


Culture de lymphocytes.





Florence Guivel, technicienne au sein de l'unité Virus et immunité.









De haut en bas : Augustin Martin, Lou-Léna Vrignaud, William Henry Bolland et Mariem Znaidia.

24

DES CELLULES TUEUSES NATURELLES... DE VIH

e système immunitaire est composé d'une armée de cellules immunitaires, toutes très différentes les unes des autres. Il y a les lymphocytes B, producteurs des populaires anticorps, les lymphocytes T CD8 ou encore les lymphocytes T CD4, mais également des cellules appartenant à la première ligne de défense de l'organisme comme les macrophages et les cellules NK. Chez l'humain, toutes ces cellules se mettent en action pour tenter de maîtriser et d'éradiquer le VIH... très souvent en vain. Et pourtant, les cellules NK (Natural Killer en anglais), également connues sous le nom de cellules tueuses naturelles, sembleraient avoir certaines prédispositions pour y parvenir. En effet, ces cellules de l'immunité innée parviennent à contrôler le virus d'immunodéficience simienne (SIV) – virus à l'origine du virus de l'immunodéficience humaine (VIH) chez certaines espèces de singes.



Michaela Müller-Trutwin, responsable de l'unité HIV, inflammation et persistance à l'Institut Pasteur.

SUR LA PISTE DES SINGES VERTS D'AFRIQUE

C'est en suivant la piste des singes verts d'Afrique que la virologiste Michaela Müller-Trutwin, aujourd'hui responsable de l'unité HIV, inflammation et persistance à l'Institut Pasteur, a mis en lumière le potentiel sous-estimé des cellules NK. Tout commence dans les années 90, alors que la jeune chercheuse travaille à l'Institut Pasteur de Banqui (République centrafricaine) puis avec l'Institut Pasteur au Sénégal et le Centre Pasteur au Cameroun. « J'ai commencé à étudier les différents variants du VIH qui circulaient en Afrique centrale. indispensables à la mise au point de tests de PCR1 et à la recherche d'un vaccin efficace contre tous les variants, puis je me suis intéressée au réservoir animal à l'origine du VIH-1, retrace la chercheuse. Je me suis ensuite focalisée sur les singes verts d'Afrique, le plus grand réservoir de SIV d'Afrique subsaharienne, qui sont porteurs du virus mais ne tombent iamais malades. »

Une question s'impose alors à Michaela : pourquoi les singes verts d'Afrique sont-ils porteurs du virus sans iamais développer le sida? Après avoir concu des outils immunologiques et génomiques adaptés², ses recherches la conduisent à faire une première observation importante dans la compréhension de l'infection chez l'homme. Les singes verts, qui ne développent donc jamais la maladie, ne présentent pas non plus de signe d'inflammation³. « On a identifié que chez les animaux qui s'infectent, le virus se réplique, devient persistant mais n'induit pas d'inflammation chronique, contrairement à ce qui se passe chez l'homme. Les singes qui restent en bonne santé sont aussi ceux qui arrivent à se protéger de l'inflammation », décrit Michaela Müller-Trutwin. Par la suite, les chercheurs mettront en évidence qu'en limitant précocement l'intensité de l'inflammation chez l'homme porteur du VIH, on diminue les risques de développer la maladie⁴.

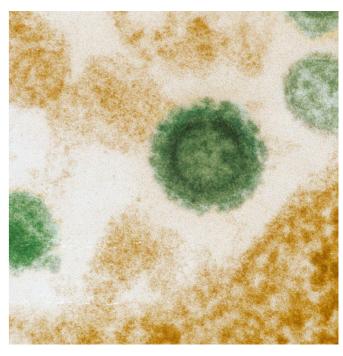
DES GANGLIONS LYMPHATIQUES SOUS HAUTE PROTECTION

Autre observation faite chez le singe vert d'Afrique : le virus est présent en grande quantité dans le sang de l'animal mais généralement absent des ganglions lymphatiques. « Je suis toujours frappée par cette idée qu'il y ait un contrôle spécifique en fonction des tissus, s'émerveille Michaela Müller-Trutwin. C'était complètement paradoxal et difficile à croire au début, jusqu'à ce que cela ait été confirmé chez une autre espèce de singe, le mangabey, à l'origine du VIH-2 ».

En effet, en poussant les investigations, les chercheurs observent que le virus entre dans les ganglions puis disparaît. Comme si l'organisme du singe permettait au virus de circuler dans le sang mais réussissait à maîtriser la réplication virale au sein des ganglions lymphatiques, là où le virus se cache normalement et où il est peu atteignable chez les personnes pourtant sous traitement.

Mais quelle est l'origine de cette prouesse chez le singe vert? Qu'est ce qui permet de contrôler aussi efficacement le SIV au sein même des ganglions? La virologiste se lance sur les traces de ce redoutable défenseur, et après quinze ans de recherches, met la main dessus: il s'agit des cellules NK5. « On n'y avait pas pensé tout de suite car les cellules NK font partie du système immunitaire inné, rappelle Michaela Müller-Trutwin. On pensait qu'elles jouaient plutôt un rôle au début de l'infection, avant que les réponses adaptatives ne se mettent en place, et non en phrase chronique. Par ailleurs, elles sont connues pour être peu nombreuses dans les ganglions normalement. On ne pensait pas que les réponses innées, seules, aient un rôle aussi important. »

Et pourtant, c'est le cas. Les cellules NK sont bel et bien capables de reconnaître et de tuer des cellules infectées, au sein des ganglions et plus précisément des follicules B ganglionnaires, principal réservoir viral chez l'homme. Le Graal pour les chercheurs.



Le virus SIV, agent causal du sida chez le singe, appartient à la famille des rétrovirus. Environ 40 espèces de primates africains sont naturellement porteuses de SIV.

27

1

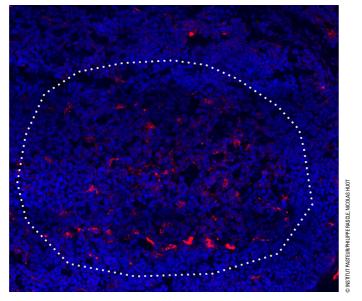
DES VIRUS VENUS DES SINGES

Deux types de VIH sont connus: le VIH-1 et VIH-2, tous deux dérivant de virus de singes d'Afrique (SIV ou virus de l'immunodéficience simienne). Le VIH-1 est la souche la plus courante du virus, et elle sévit partout dans le monde. Le VIH-2 est moins virulent et moins transmissible que le VIH-1. On le retrouve en Afrique de l'Ouest, et dans d'autres pays comme l'Angola, le Mozambique, l'Inde, le Brésil ou Cuba.

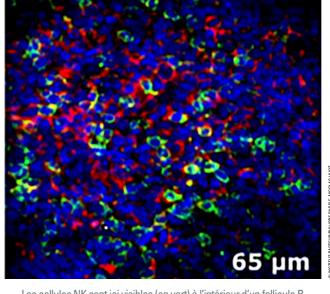
STIMULER LES CELLULES NK POUR LUTTER **CONTRE LE VIH**

Les résultats de cette découverte majeure sont publiés en 2017⁵. « C'est une découverte importante car tous les chercheurs qui travaillent sur la guérison du sida tentent de trouver une façon de réduire les réservoirs viraux dans les ganglions et notamment dans les follicules B », souligne Michaela Müller-Trutwin. D'autres travaux de l'équipe pasteurienne montrent que souvent, chez l'humain, les cellules NK ne parviennent pas à finaliser correctement leur différenciation et sont dès lors incapables de tuer efficacement les cellules infectées, contrairement à ce qui se passe chez l'hôte naturel simien⁶. « C'est un concept récent, en cours d'étude. Nous avons démontré, chez l'hôte naturel simien, que les cellules NK évoluent, se différencient, au cours de l'infection : elles n'arrivent pas à reconnaître les cellules infectées au début de l'infection mais y parviennent lorsque la maladie est en phase chronique. On pense qu'elles ont une mémoire des virus rencontrés et que cette mémoire est également liée à leur état de maturation », explique la chercheuse.

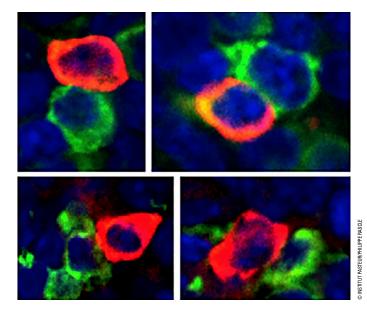
« On sait depuis longtemps que les cellules NK sont des actrices très importantes de l'immunité, mais on découvre qu'elles sont bien plus modifiables qu'on ne le soupçonnait, avec un aspect mémoire. Donc cela ouvre tout un champ pour l'immunothérapie dont nous ne disposions pas avant ». se projette Michaela Müller-Trutwin. Des essais pré-cliniques menés en 2021 chez le macaque, singe modèle du sida, ont d'ailleurs mis en évidence qu'en stimulant la différenciation des cellules NK grâce à des interleukines, en présence d'antirétroviraux, on observait une réduction du réservoir viral dans les ganglions⁷. D'autre part, un essai clinique (RHIVIERA01), piloté par deux cliniciens et le chercheur pasteurien Asier Sáez-Cirión, va débuter à l'Institut Pasteur en 2023 pour évaluer la capacité des cellules tueuses naturelles à aider les personnes vivant avec le VIH et ayant commencé un traitement précocement, à atteindre un état de rémission.



La suppression des cellules NK dans les follicules B des ganglions lymphatiques (cercle en pointillé blanc) induit une réplication forte du SIV (en rouge) chez le singe vert, qui est un réservoir animal naturel du SIV.

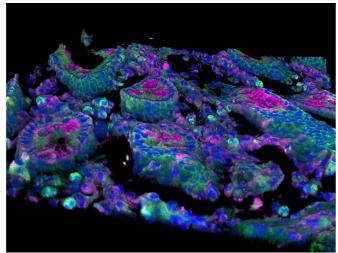


Les cellules NK sont ici visibles (en vert) à l'intérieur d'un follicule B de ganglions lymphatiques de singe vert infecté par le SIV.

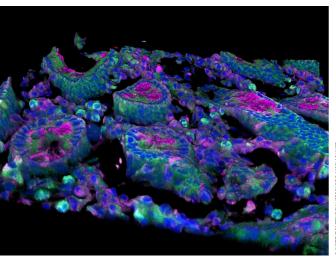


Cellules NK (en vert) communiquant avec des lymphocytes B (en rouge) au sein des ganglions lymphatiques du singe vert infecté par le SIV.

29

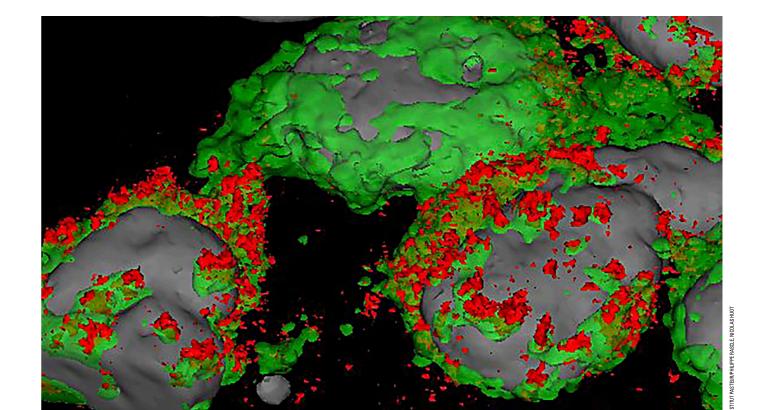


La cytokine IL-15 (en violet), produite entre autres par des cellules de l'intestin et des ganglions lymphatiques chez le singe vert, améliore la survie et la cytotoxicité des cellules NK.



1 - https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(99)00211-1

- 2 https://www.nature.com/articles/ng.3980/
- 3 https://www.jci.org/articles/view/23006
- 4 https://journals.plos.org/plospathogens/article?id=10.1371/journal.
- 5 https://www.nature.com/articles/nm.4421
- 6 https://www.nature.com/articles/s41467-021-21402-1
- 7 https://www.nature.com/articles/s41467-021-23189-7



Reconstruction en trois dimensions de cellules CD4 infectées par le SIV. Le virus apparaît en rouge, le noyau des cellules en gris et le récepteur CD4 en vert.

40 ANS APRÈS LA DÉCOUVERTE DU VIH • DOSSIER DE PRESSE 40 ANS APRÈS LA DÉCOUVERTE DU VIH • DOSSIER DE PRESSE

ET DANS 40 ANS?



Éradiquer le sida d'ici 2030, je l'espère. Tout le monde adhère à cette idée.

Mais le chemin n'est pas simple, notamment avec l'épidémie récente de Covid qui a fait reculer le dépistage et l'accès à la prévention du VIH. Pour atteindre cet objectif, il faut renforcer le dépistage afin de pouvoir commencer le traitement le plus tôt possible chez les personnes infectées et réduire les transmissions – environ 30 % des personnes sont diagnostiquées à un stade avancé de l'infection. Et il faut aussi améliorer l'accès au traitement car 25 % des personnes porteuses du VIH n'y ont toujours pas accès.

FRANCOISE BARRÉ-SINOUSSI

RÉTROVIROLOGISTE À L'INSTITUT PASTEUR, PRIX NOBEL DE PHYSIOLOGIE OU MÉDECINE ET PRÉSIDENTE DE L'ASSOCIATION SIDACTION



Il y a deux barrières qui empêchent l'éradication du VIH: la première est biologique avec les réservoirs viraux, la seconde est sociétale avec la stigmatisation et la discrimination. Grâce à la recherche nous avons des outils de plus en plus efficaces pour arrêter l'épidémie, mais du côté sociétal, les avancées sont insuffisantes, empêchant les personnes vulnérables d'avoir accès à ces outils.

ASIER SÁEZ-CIRIÓN

RESPONSABLE DE L'UNITÉ RÉSERVOIRS VIRAUX ET CONTRÔLE IMMUNITAIRE À L'INSTITUT PASTEUR



La stigmatisation reste très présente. Les gens ont encore du mal à dire qu'ils sont infectés par le VIH, alors qu'ils n'ont pas de problème à dire qu'ils ont la Covid ou un cancer.

Par contre, au niveau scientifique, on a énormément avancé avec la possibilité de séquençage du génome à l'échelle de la cellule, la découverte des anticorps à large spectre, la technologie des vaccins à ARN messager... Cette dernière technologie ne suffira pas pour développer un vaccin contre le sida, mais elle va accélérer les recherches sur le vaccin. Je pense qu'on va y arriver un jour.

MICHAELA MÜLLER-TRUTWIN

RESPONSABLE DE L'UNITÉ HIV, INFLAMMATION ET PERSISTANCE À L'INSTITUT PASTEUR





Je suis optimiste en ce qui concerne l'éradication du réservoir viral. Sans doute un peu moins pour le vaccin mais en science, on accumule des connaissances pendant des années et puis soudain, une innovation permet de faire une découverte marquante. Je suis également persuadée que les découvertes majeures sont possibles grâce à l'interdisciplinarité.

FRANCESCA DI NUNZIO

RESPONSABLE DE L'UNITÉ VIROLOGIE MOLÉCULAIRE AVANCÉE À L'INSTITUT PASTEUR



On peut espérer des progrès d'ici 40 ans. Mais pour cela, il faut continuer la recherche sur les mécanismes d'interactions entre le virus et son hôte. C'est ce que nous faisons à l'Institut Pasteur.



31

OLIVIER SCHWARTZ

RESPONSABLE DE L'UNITÉ VIRUS ET IMMUNITÉ À L'INSTITUT PASTEUR



Au cours de ces 40 dernières années, j'ai eu la satisfaction de voir une découverte en laboratoire, en l'occurrence celle d'un anticorps neutralisant à large spectre (le bNAb 10-1074), être testée chez l'homme dans plusieurs phases cliniques. J'ai donc l'espoir que d'ici 40 ans, un ou des vaccin(s) pourront protéger la population et que de nouvelles thérapies susceptibles de grandement bénéficier aux patients auront été découvertes.

HUGO MOUQUET

RESPONSABLE DE L'UNITÉ IMMUNOLOGIE HUMORALE À L'INSTITUT PASTEUR



Le jour où l'on comprendra mieux les mécanismes qu'un vaccin doit induire pour avoir une protection efficace, ce qui nécessite de faire de l'immunologie très fondamentale en amont, on pourra peut-être envisager un vaccin pour le VIH. Et très certainement d'ailleurs pour d'autres maladies comme la tuberculose ou le paludisme pour lesquelles nous n'avons pas de vaccins efficaces. Je crois aussi à de futures combinaisons thérapeutiques qui permettraient aux patients de contrôler par eux-mêmes leur virus sans aucun traitement. En d'autres termes, des traitements qui induiraient une rémission durable. Ce serait un gros progrès au niveau mondial.

FRANÇOISE BARRÉ-SINOUSSI

RÉTROVIROLÓGISTE À L'INSTITUT PASTEUR, PRIX NOBEL DE PHYSIOLOGIE OU MÉDECINE ET PRÉSIDENTE DE L'ASSOCIATION SIDACTION

LA RECHERCHE SUR LE **VIH** À L'INSTITUT PASTEUR

À l'Institut Pasteur, de nombreux travaux sont menés par différentes unités sur les interactions virus-hôte, le traitement de l'infection ou encore l'étude de candidats-vaccins.

PARIS

- Unité Épidémiologie des maladies émergentes, Arnaud Fontanet
- Unité Épidémiologie et physiopathologie des virus oncogène, Antoine Gessain
- Unité Imagerie et modélisation, Christophe Zimmer
- · Unité Immunité innée, James Di Santo
- · Laboratoire Immunologie humorale, Hugo Mouquet
- Laboratoire d'Innovation : vaccins, Armelle Phalipon
- Groupe MISTIC (Mucosal Immunity and Sexually Transmitted Infection Control), Elisabeth Menu

- Unité Réservoirs viraux et contrôle immunitaire, Asier Sáez-Cirión
- Unité HIV, inflammation et persistance, Michaela Müller-Trutwin
- Unité Virologie moléculaire avancée, Francesca Di Nunzio
- Unité Virologie structurale, Félix Rey
- Unité Virus et immunité, Olivier Schwartz
- Centre médical de l'Institut Pasteur, Fabien Taieb
- Centre national de référence des mycoses, Fanny Lanternier



ET DANS LE **PASTEUR NETWORK**

Les établissements du **Pasteur Network** sont également fortement impliqués dans les travaux sur le virus du sida et sur la maladie ellemême. L'implantation des membres du réseau, notamment en Afrique et en Asie du Sud-Est, est particulièrement stratégique dans la mesure où plus de 90 % de personnes vivant avec le VIH résident dans l'hémisphère sud. En outre, la vaste majorité des membres du Pasteur Network localisés en Afrique et en Asie du Sud-Est réalise le diagnostic sérologique et moléculaire de l'infection du VIH et le suivi immunologique et virologique des patients traités ou non par des antirétroviraux.

CAMEROUN

- Améliorer le suivi à long terme des enfants infectés par le VIH traités précocement (cohorte ANRS-Pediacam)
- Recherche de signatures métaboliques spécifiques par résonance nucléaire magnétique RMN métabolomique en corrélation avec des marqueurs d'inflammation ou d'activation immune et le risque de développement de troubles neurocognitifs (ANRS-MIND)
- Étude des mécanismes physiopathologiques responsables de l'induction et du maintien des sérologies négatives par tests EIA chez les enfants infectés par le VIH traités précocement par les multithérapies antirétrovirales (ANRS-PEDIACAMNEG)
- Observatoire de la diversité phylogénétique et génotypique des VIH-1 non-M au Cameroun (ANRS Obsocam)

CÔTE D'IVOIRE

 Usage de médicaments autres que le traitement antirétroviral par des séropositifs (projet ANRS-MOTUHS)

RÉPUBLIQUE CENTRAFRICAINE

• Démocratisation de la mesure de la charge virale VIH

VIETNAM

- Étude de l'usage du papier buvard pour mesurer la charge virale (étude MOVIDA)
- Étude des pratiques d'injections à risque dans la transmission du VIH (sciences sociales, ANRS, NIHE)
- Projet toxicomanie de substitution avec la méthadone (Hanoï, Haïphong). DRIVE ANRS 12353/NIDA RO1 DA041978 visant à démontrer la faisabilité de l'éradication de la transmission du VIH grâce à une intervention communautaire, le projet DRIVE-C ANRS 12380 axé sur l'hépatite C et le projet DRIVEMIND ANRS 12410 évaluant également une stratégie de prise en charge des troubles mentaux à base communautaire
- L'ANRS supporte également un essai clinique de phase 2 sur la co-infection VIH et tuberculose méningée implémenté à la fois à Haïphong et à Hanoï
- Projet toxicomanie de substitution avec la méthadone et des nouvelles molécules (IP Hô-Chi-Minh-Ville/NIDA et Institut Pasteur)

CAMBODGE

Biologie moléculaire du VIH

- Essais thérapeutiques de 2e et 3e lignes ARV (ANRS)
- Étude immunologique chez les patients infectés par le VIH et/ou la tuberculose
- Étude de transmission maternofœtale de l'hépatite B
- **Projet ANRS DATURA** Determination of Adequate TUberculosis Regimen in Adults and adolescents hospitalised with HIV-associated severe immune suppression
- ANRS12394 LILAC-TB, utilisation des biomarqueurs immunologiques pour prédire assez tôt la réponse au traitement antituberculeux



En travaillant avec des pays d'Afrique ou d'Asie du Sud-Est, j'ai découvert le Pasteur Network. Et si je l'avais découvert plus tôt dans ma carrière, avant la découverte du VIH, je serais bien partie y travailler quelques années. La vie et les difficultés quotidiennes des chercheurs là-bas ne sont pas du tout les mêmes que celles que nous rencontrons sur le campus parisien, et je pense que c'est une expérience très enrichissante à vivre pour de jeunes chercheurs.

FRANÇOISE BARRÉ-SINOUSSI, RÉTROVIROLOGISTE À L'INSTITUT PASTEUR, PRIX NOBEL DE PHYSIOLOGIE OU MÉDECINE ET PRÉSIDENTE DE L'ASSOCIATION SIDACTION

40 ANS APRÈS LA DÉCOUVERTE DU VIH • DOSSIER DE PRESSE 40 ANS APRÈS LA DÉCOUVERTE DU VIH • DOSSIER DE PRESSE 33

COLLOQUE SCIENTIFIQUE

À l'occasion du 40° anniversaire de la découverte du VIH, l'Institut Pasteur, en partenariat avec l'ANRS, organise un colloque scientifique international intitulé « 40 years of HIV science », qui fera le bilan des grandes avancées et découvertes scientifiques ayant marqué le domaine ces dernières décennies. Ce colloque réunira des spécialistes du VIH du monde entier et se déroulera du 29 novembre au 1er décembre 2023 au Centre d'information scientifique de l'Institut Pasteur.

Le colloque se tiendra en langue anglaise.

29 NOVEMBRE (OUVERTURE)

SPEAKERS: STEWART COLE, ANTHONY FAUCI

•••••

30 NOVEMBRE

- Session 1: Host cell-virus interactions SPEAKERS: WESLEY SUNDQUIST, FRANCESCA DI NUNZIO, OLIVIER SCHWARTZ, FLORENCE MARGOTTIN
- Session 2: Host responses to HIV infection SPEAKERS: ZAZA NDHLOVU, HUGO MOUQUET, NICOLAS HUOT
- Session 3: Social/implementation Sciences

 SPEAKERS: LORRAINE SHERR, BEATRIZ GRINSTEJN, GABRIEL GIRARD, JOSEPH LARMARANGE
- Session 4: Viral Persistence and Viral control SPEAKERS: XU-YU, ASIER SÁEZ-CIRIÓN, VICTOR GARCIA, MORGANE BOMSEL, MONSEF BENKIRANE

1ER DÉCEMBRE

••••••

- Session 5: HIV Prevention

 SPEAKERS: MIKE COHEN, JEAN-MICHEL MOLINA, BILL SCHIEF, GLENDA GRAY
- Session 6: New therapeutic strategy against HIV SPEAKERS: MICHEL C. NUSSENZWEIG, JOE ERON, MIREILLE MPOUDI, KAMEL KHALILI KEYNOTE: FRANÇOISE BARRÉ-SINOUSSI

LEXIQUE

ANTICORPS OU IMMUNOGLOBULINES:

protéines sécrétées par les lymphocytes B qui appartiennent à l'immunité adaptative. Spécifiques des substances étrangères, les anticorps neutralisent les virus et détruisent les cellules infectées à l'aide de cellules de l'immunité innée (macrophages, cellules NK, compléments...).

ANTIGÈNE: substance étrangère (bactérie, virus, toxine, etc.) qui peut induire la formation d'anticorps.

ANTIRÉTROVIRAL: médicament destiné à contrôler la multiplication du VIH dans l'organisme, agissant sur des virus à ARN, appelés rétrovirus, tels que le VIH.

ARN: molécule biologique (acide ribonucléique) très semblable à l'ADN que l'on retrouve dans quasiment tous les organismes vivants, y compris certains virus. Le VIH est un virus dont l'information génétique est portée par l'ARN.

CELLULES TUEUSES NATURELLES OU CELLULES NK (NATURAL KILLER EN ANGLAIS): grands

lymphocytes granuleux du système immunitaire inné, capables de tuer des cellules tumorales ou infectées grâce à leur activité cytotoxique. Les cellules NK sécrètent également des cytokines qui participent à l'orientation de la réponse immunitaire adaptative.

COMPLÉMENT: groupe de protéines de l'immunité innée. Le complément stimule l'inflammation, lyse les cellules pathogènes ou infectées, recrute les lymphocytes B (initiant la réponse adaptative) ainsi que les macrophages.

CHIMIOKINES: cf. cytokines.

CYTOKINES: protéines sécrétées par un grand nombre de cellules immunitaires pour communiquer entre elles et participer aux défenses immunitaires. On compte parmi elles les interférons, les interleukines et les chimiokines.

CYTOTOXIQUE: qui est capable de détruire des cellules vivantes.

FOLLICULE LYMPHATIQUE: région du ganglion lymphatique où prolifèrent et se différencient les lymphocytes B.

GANGLION LYMPHATIQUE: lieu de production et de différenciation des cellules du système immunitaire. Les ganglions lymphatiques sont situés le long du réseau lymphatique, regroupés en certains points stratégiques (cou, abdomen, thorax...).

IMMUNITÉ INNÉE: immunité qui fait intervenir des macrophages, des cellules dendritiques, des cellules NK... Elle intervient immédiatement pour défendre l'organisme face à l'attaque d'un pathogène. L'immunité innée est considérée comme non spécifique. Toutefois, des études récentes ont montré qu'elle était bien plus « plastique » qu'on ne le pensait.

IMMUNITÉ ADAPTATIVE (OU ACQUISE):

immunité spécifique qui fait intervenir les lymphocytes T et les lymphocytes B. Elle intervient plus tardivement que la réponse immunitaire innée, mais offre une protection plus durable grâce à la mise en place d'une mémoire immunitaire. Lors d'une nouvelle infection par le même agent pathogène, la réponse sera plus rapide.

IMMUNOTHÉRAPIE: traitement qui a pour objectif de renforcer ou modifier l'immunité de l'organisme.

INTERFÉRONS: cf. cytokines.

INTERLEUKINES: cf. cytokines.

LYMPHOCYTES: globules blancs composant le sang. Ces cellules de défense de l'organisme sont d'une grande diversité. On trouve par exemple les lymphocytes NK qui appartiennent à l'immunité innée, mais aussi les lymphocytes B et les lymphocytes T, appartenant à l'immunité adaptative.

LYMPHOCYTES T: lymphocytes qui jouent un rôle important dans la réponse immunitaire adaptative (T est l'abréviation de thymus, l'organe dans lequel leur développement s'achève). Les lymphocytes T CD8, par exemple, détruisent les cellules infectées tandis que les lymphocytes T CD4 jouent un rôle de coordination en stimulant l'amplification ou la différenciation d'autres lymphocytes. Ces derniers sont la cible privilégiée du VIH.

LYMPHOCYTES B: lymphocytes spécialisés dans la production d'anticorps. Chaque lymphocyte B porte sur sa membrane un type d'immunoglobuline susceptible de reconnaître un type d'antigène, caractéristique d'un agent pathogène par exemple. Les anticorps sont produits quand les immunoglobulines se fixent à l'antigène correspondant.

MACROPHAGE: cellule de grande taille appartenant au système immunitaire inné, capables de phagocyter les cellules lésées ou vieillies, les particules étrangères ou les bactéries.

RÉTROVIROLOGISTE: scientifique qui étudie les rétrovirus.

RÉTROVIRUS: virus dont le génome, constitué d'ARN, est rétrotranscrit en ADN avant de s'intégrer au génome de la cellule hôte. Le VIH est un rétrovirus.

SIDA: acronyme de Syndrome d'immunodéficience acquise. Le terme « immunodéficience » fait référence à l'affaiblissement de notre système immunitaire. Et le terme « acquise » s'oppose à un problème de santé qui serait héréditaire.

VIH: acronyme de virus de l'immunodéficience humaine.

NOTES

•	• • •	• • •	• •	• •	• •	• •	• •	• •	• •	• •	• •	• •	• •	• •	• •	•	• • •

CONTACTS PRESSE

INSTITUT PASTEUR

Myriam Rebeyrotte

Anne Burlet-Parendel

Nathalie Feuillet

Aurélie Perthuison

presse@pasteur.fr

PRPA
Diane Rabuat
diane.rabuat@prpa.fr
06.24.15.72.55

CRÉATION GRAPHIQUE : TOM & FRED





Institut Pasteur, Fondation reconnue d'utilité publique

60