

Communiqué de presse

Observation en temps réel de l'infection efficace des tissus muqueux de l'urètre humain par le VIH-1 et de la formation d'un réservoir viral dans les macrophages de ces tissus

Lors de rapports sexuels, le VIH peut traverser les barrières épithéliales des muqueuses comme celle de l'urètre pénien. Ce mécanisme encore mal compris fait intervenir des synapses virales, formées par le contact étroit entre une cellule infectée et une cellule cible, grâce auxquelles les virus sont transmis d'une cellule à l'autre. Des chercheurs de l'Institut Cochin (CNRS/Inserm/ Université Paris Descartes) soutenus par l'ANRS montrent pour la première fois que ces synapses virales établies à la surface de la muqueuse conduisent à l'infection des macrophages et à la formation d'un réservoir viral dans les tissus de l'urètre. Parallèlement, d'autres recherches mettent en évidence l'existence des réservoirs tissulaires de macrophages infectés. Ces travaux ouvrent de nouvelles perspectives en terme de stratégie thérapeutique en montrant que le ciblage très rapide des macrophages lors de l'acquisition de l'infection pourrait empêcher l'établissement de tels réservoirs. Ces résultats sont présentés lors de 2 posters le 24 juillet 2017 à l'occasion de la 9^{ème} Conférence scientifique sur le VIH (IAS 2017) organisée par l'*International Aids Society* et l'ANRS à Paris du 23 au 26 Juillet 2017.

Le virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (VIH-1) provoque une infection principalement sexuellement transmissible : les épithéliums couvrant les muqueuses génitales et rectales, sont des portes d'entrée du virus dans l'organisme. En effet, lors de contacts étroits et spécifiques entre une cellule infectée et les cellules de l'épithélium, des synapses virales se mettent en place induisant la production locale de virus qui pénètrent ensuite à travers la muqueuse et l'infectent.

Formation d'une synapse virale

Morgane Bomsel, directrice de recherche CNRS, et son équipe à l'Institut Cochin (CNRS/Inserm/Université Paris Descartes), soutenues par l'ANRS, ont mis au point un modèle d'épithélium, comparable à celui de l'urètre pénien, afin d'observer par imagerie en temps réel le fonctionnement de ces synapses virales. Ce modèle leur permet d'étudier *ex vivo*, par imagerie en temps réel, les interactions entre les cellules de l'épithélium de l'urètre et les cellules infectées (des lymphocytes CD4+) présentes dans tous les fluides corporels infectieux. Les chercheurs ont ainsi pu observer qu'au cours de la première heure de contact, les cellules infectées forment une synapse virale avec l'épithélium, entraînant la production de virus à la surface épithéliale. Les virus sont ensuite transportés au travers de l'épithélium par transcytose (mécanisme de transport transcellulaire).

Etablissement de réservoirs macrophagiques

L'établissement de ces synapses virales à la surface de la muqueuse permet un recrutement des macrophages dans l'épithélium par des signaux qui restent encore à déterminer. Les macrophages capturent ensuite le virus, s'infectent puis produisent à leur tour des virus infectieux dans le tissu. Après une semaine, la production virale s'interrompt, laissant penser que des réservoirs viraux se forment dans les macrophages au sein de la muqueuse reconstruite *in vitro*. « Nos travaux montrent que des réservoirs viraux se forment très tôt pendant la première semaine d'infection, non seulement au niveau des cellules TCD4+ circulantes, comme on le sait depuis longtemps, mais aussi dans les tissus au niveau des macrophages tissulaires », explique Morgane Bomsel.

Une deuxième étude menée par la même équipe vient confirmer ces résultats. Celle-ci a été menée sur des prélèvements de tissus de l'urètre humain, obtenus à la suite d'actes de chirurgie transgenre sur des personnes séropositives sous traitement antirétroviral et dont la charge virale plasmatique était indétectable. A la suite de l'étude de ces tissus, les chercheurs ont pu observer que seuls les macrophages tissulaires contenaient du virus VIH contrairement aux lymphocytes T tissulaires qui ne sont pas infectés. L'équipe a mis en évidence pour la première fois que le VIH persiste dans les macrophages urétraux, et ce, en dépit d'un traitement antirétroviral efficace. Ces macrophages sont aussi capables, après stimulation par un traitement avec un lipopolysaccharide (mimant une infection bactérienne qui active les macrophages), de se réactiver et produire des virus infectieux, confirmant ainsi leur statut de cellule réservoir. « *Les réservoirs viraux dans lesquels le virus est inaccessible au système immunitaire, sont un obstacle majeur à l'éradication du VIH chez l'Homme. Ces travaux décrivant la séquence rapide de la formation de réservoirs viraux macrophagiques au sein des tissus muqueux montrent qu'il faut également cibler très rapidement les macrophages lors de l'infection, et pas seulement les lymphocytes TCD4+, si l'on veut réussir à empêcher l'établissement de ces réservoirs* », conclut Morgane Bomsel. Les résultats de ces deux travaux de recherche sont présentés lors de deux posters le 24 juillet 2017, à la conférence scientifique internationale sur le VIH (IAS 2017) organisée par l'*International Aids Society* et l'ANRS à Paris, du 23 au 26 Juillet 2017.

Sources :

Virological Synapses formed between HIV-1-infected CD4+ T-cells and mucosal epithelium promote macrophage infection followed by reservoir formation in reconstructed urethral tissues.

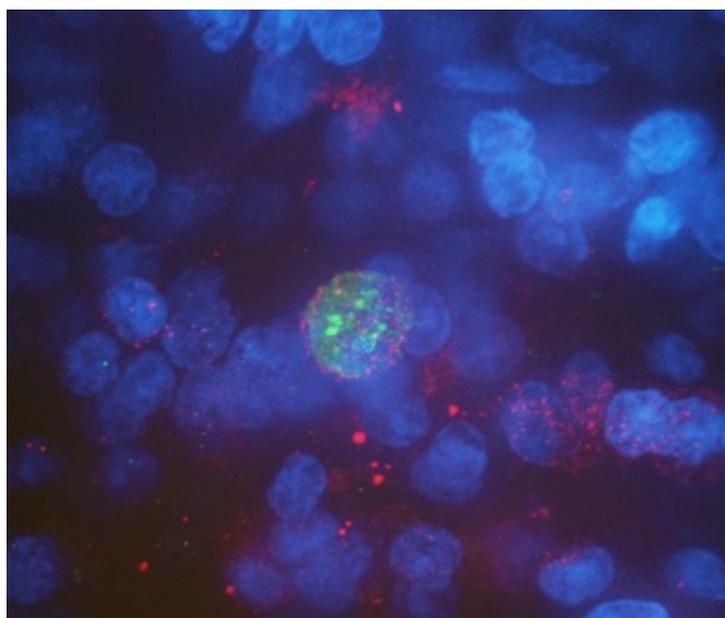
F. Real^{1,2,3}, A. Sennepin^{1,2,3}, Y. Ganor^{1,2,3}, D. Tudor^{1,2,3}, A. Schmitt^{2,3,4}, M. Bomsel^{1,2,3}

¹Laboratory of Mucosal Entry of HIV and Mucosal Immunity, 3I Department, Cochin Institute, Paris Descartes University, 75014 Paris., Paris, France, ²INSERM U1016, Paris, France, ³CNRS UMR8104, Paris, France, ⁴Electron Microscopy Facility, Cochin Institute, Paris Descartes University, 75014 Paris, France.

Urethral tissue macrophages are genuine viral reservoirs in HIV-1-infected individuals under suppressive anti-retroviral therapy.

Y. Ganor¹, A. Sennepin¹, C.A. Dutertre^{1,2}, F. Real¹, L. Xu¹, D. Tudor¹, B. Charmeteau¹, A. Couedel-Courteille¹, S. Marion¹, A.R. Zenak¹, J.P. Jourdain¹, Z. Zhou¹, A. Schmitt¹, C. Capron³, E.A. Eugenin⁴, R. Cheynier¹, M. Revof⁵, S. Cristofari⁵, A. Hosmalin¹, M. Bomsel¹

¹Cochin Institute, CNRS UMR 8104, INSERM U1016, Université Paris Descartes, Sorbonne Paris Cité, Infection, Immunity and Inflammation Department, Paris, France, ²Duke, National University of Singapore Graduate Medical School, Program in Emerging Infectious Disease, Singapore, Singapore, ³Ambroise Paré Hospital, Hematology and Immunology Service, Boulogne, France, ⁴Rutgers New Jersey Medical School, Rutgers the State University of New Jersey, Public Health Research Institute and Department of Microbiology, Biochemistry and Molecular Genetics, Newark, NJ, United States, ⁵Saint Louis Hospital, Plastic, Reconstructive and Aesthetic Surgery Department, Paris, France



Réservoir viral détecté dans un macrophage tissulaire de la muqueuse de l'urètre d'un patient séropositif sous traitement antirétroviral efficace avec une charge virale négative.

Macrophage marqué en rouge (avec un anticorps contre CD68).

Virus marqué en vert (anticorps contre la protéine virale p24).

Noyaux du tissu marqués en bleu (Marquage au DAPI).

Crédit : Equipe « *Entrée du VIH par les muqueuses et immunité muqueuse* » de l'institut Cochin