

# Rendez-vous sur

■ POUR LA  
**SCIENCE**.fr

Le site de référence de l'actualité scientifique internationale

- Retrouvez gratuitement les actualités scientifiques quotidiennes.
- Nouveau ! Écoutez nos entretiens audio ou téléchargez-les.
- Recevez nos lettres d'information et réagissez aux articles en vous inscrivant sur [www.pourlascience.fr/newsletters](http://www.pourlascience.fr/newsletters)
- Consultez les archives de tous nos magazines depuis 2004.
- Accédez aux numéros numériques compris dans votre abonnement en créant votre compte.
- Suivez notre actualité en direct :



<http://www.pourlascience.fr/rss>



<http://twitter.com/pourlascience>



<http://www.pourlascience.fr/pls-facebook>



À très bientôt sur [www.pourlascience.fr](http://www.pourlascience.fr) !

# Guérir du SIDA ?



**D**epuis la première pandémie datée de 1981, le VIH (le virus de l'immunodéficience humaine) n'a cessé de se répandre. En 2009, 2,5 millions de personnes ont contracté le virus et 33 millions d'individus étaient infectés dans le monde. Les thérapies anti-VIH permettent aujourd'hui aux personnes séropositives de mener une vie normale et l'espérance de vie de ces personnes a considérablement augmenté grâce à ces traitements.

Toutefois, le virus reste latent dans des « réservoirs » – des cellules immunitaires disséminées dans de nombreux organes ou circulant dans le sang. Il risque de se réveiller à tout moment, lorsqu'une autre infection stimule le système immunitaire.

C'est pourquoi les traitements doivent être pris durant toute la vie.



Peut-on éviter cette contrainte ? Peut-on guérir du sida ? Deux stratégies complémentaires sont développées. L'une vise à renforcer les résistances du système immunitaire pour empêcher la multiplication du virus dans les cellules immunitaires et maintenir un niveau bas de virus chez le patient (*voir Repousser les attaques du VIH, page ci-contre*). L'autre a pour objectif d'éradiquer le virus des réservoirs, afin de l'éliminer de l'organisme (*voir Éradiquer le VIH, quels obstacles ?, page 42*).

Ces deux articles font le point sur les principes de ces stratégies, les progrès et les obstacles à franchir pour espérer une guérison. ■





# Repousser les attaques du VIH

Empêcher le VIH de pénétrer dans les cellules immunitaires en modifiant leur surface : telle est une des stratégies envisagées pour augmenter la résistance du système immunitaire au virus.

**Carl June et Bruce Levine**

## L'ESSENTIEL

✓ Le VIH infecte certaines cellules immunitaires en se liant à la protéine CCR5, située à leur surface.

✓ Certains individus ont hérité d'une mutation qui rend leurs protéines CCR5 non fonctionnelles, ce qui leur confère une meilleure protection contre le VIH.

✓ Par des techniques génétiques, des biologistes modifient les cellules immunitaires pour qu'elles ne produisent plus la protéine CCR5 fonctionnelle, ce qui les rend résistantes au VIH.

✓ Des études préliminaires sont en cours chez l'homme.

**1. LE VIH (en rouge)** se fixe sur des protéines à la surface des cellules immunitaires (en blanc). En supprimant ces protéines de la surface, les biologistes espèrent rendre les cellules résistantes au VIH.

**E**n 2009, une équipe médicale de Berlin a publié les résultats d'une expérience unique qui a étonné tous les chercheurs travaillant sur le VIH (le virus de l'immunodéficience humaine). L'équipe allemande a prélevé de la moelle osseuse – la source des cellules immunitaires de l'organisme – d'un donneur anonyme naturellement résistant au VIH. Puis les immunologistes ont transplanté ces cellules chez un homme souffrant d'une leucémie et qui était séropositif depuis plus de dix ans. La transplantation de moelle osseuse est la thérapie utilisée pour soigner les patients atteints de leucémie ; l'équipe de Berlin espérait que cette transplantation apporterait aussi suffisamment de cellules immunitaires résistant au VIH pour contrôler l'infection du patient. Les résultats de la thérapie ont dépassé les espérances : le VIH n'était plus détectable chez ce patient, y compris dans les multiples tissus où il aurait pu se trouver à l'état dormant. Surpris, les chercheurs allemands ont attendu presque deux ans avant de publier leurs données.

Aujourd'hui, cinq ans après la transplantation, l'individu, surnommé le patient



Owen Gillier/Leve

de Berlin (il révéla ultérieurement son identité: Timothy Brown, de Californie), ne montrerait toujours pas de signe de la présence du virus du sida – et ce, bien qu'il n'ait pas pris de médicaments antirétroviraux contre le VIH depuis la transplantation. Sur les quelque 60 millions de personnes infectées par le VIH depuis les années 1980, T. Brown est à ce jour l'unique individu qui semble présenter une disparition de l'infection.

Cette approche ne peut pas être utilisée à grande échelle pour de nombreuses

raisons, dont l'une – et non des moindres – est que le propre système immunitaire du patient doit être détruit lors d'une première étape. Mais ce succès inattendu a incité les biologistes du monde entier à rechercher des moyens plus sûrs et moins onéreux de doter les patients d'un nouveau système immunitaire résistant au VIH, semblable à celui que T. Brown a reçu. Un tel exploit permettrait d'empêcher le VIH de se répandre d'une cellule à l'autre dans l'organisme. Le système immunitaire modifié débusquerait peut-être aussi le virus

dans toutes ses cachettes. En d'autres termes, par une approche inspirée du traitement de Berlin, pourrait-on éradiquer le virus et guérir du sida ?

Avec nos collègues, nous avons peut-être trouvé un tel moyen d'offrir aux patients séropositifs un système immunitaire semblable à celui du patient de Berlin. La procédure s'est révélée prometteuse en laboratoire, et nous effectuons les premiers essais cliniques sur un petit nombre de personnes infectées par le VIH. Nous ignorons encore si cette thérapie sera efficace, mais nos résultats préliminaires et le fait que le VIH ne soit pas réapparu chez le patient de Berlin sont des données encourageantes.

## Suractiver le système immunitaire

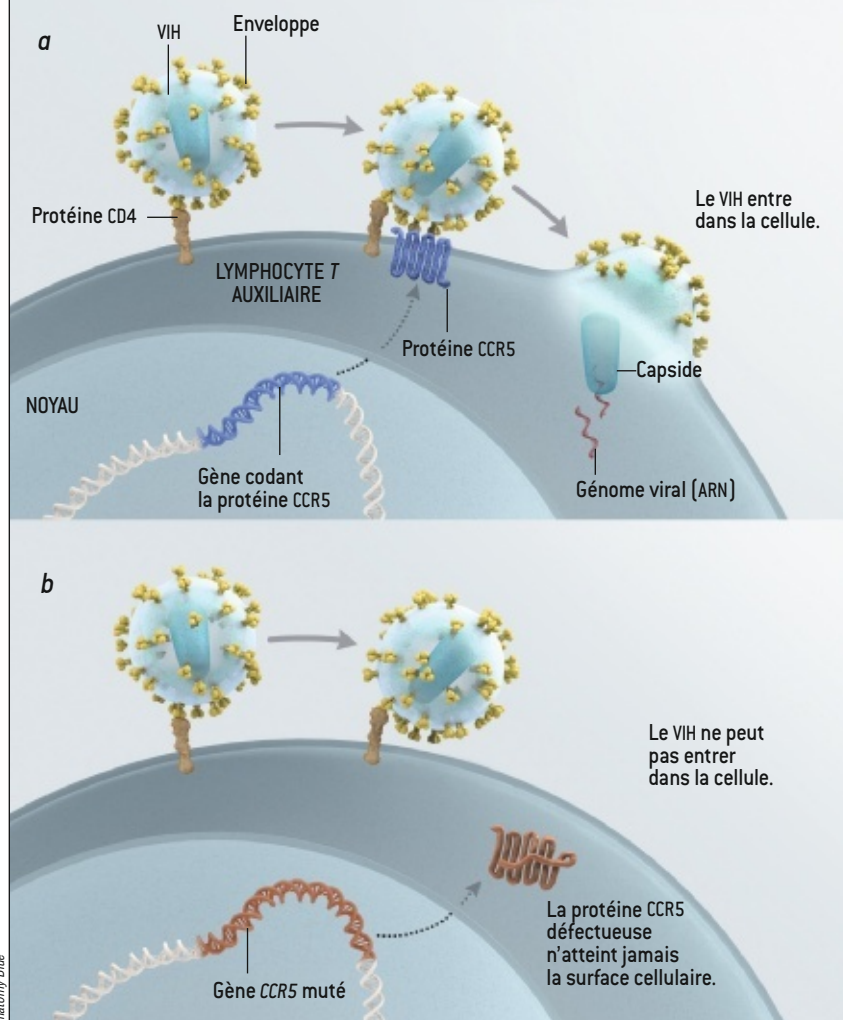
Notre approche s'appuie sur deux lignes de recherches visant des objectifs distincts, mais liés: d'une part, suractiver le système immunitaire pour augmenter son efficacité contre le VIH et, d'autre part, empêcher le VIH de pénétrer dans ses cellules favorites, les lymphocytes CD4+ ou lymphocytes T auxiliaires. Ces lymphocytes T particuliers sont à la réponse immunitaire ce que les demis d'ouverture sont au rugby: ils coordonnent les interactions de nombreux types de cellules immunitaires. Quand le VIH infecte pour la première fois un lymphocyte T auxiliaire, il ne cause aucun dégât. Mais ultérieurement, quand la cellule immunitaire est activée pour combattre une infection en cours, elle se met à produire des copies du VIH en quantité. En outre, le VIH finit par tuer les lymphocytes T auxiliaires, réduisant la capacité du système immunitaire à combattre de nombreuses autres infections. À mesure que les lymphocytes T auxiliaires disparaissent, l'organisme a de plus en plus de difficultés à résister aux infections, jusqu'à ce que le sida – le stade terminal, marqué par des infections mortelles – s'installe.

À l'époque où les résultats sur le patient de Berlin ont été diffusés, des progrès avaient été faits sur les deux fronts – la suractivation du système immunitaire et la protection des lymphocytes T auxiliaires.

Depuis des années, les scientifiques qui étudient les cancers, ainsi que ceux qui travaillent sur les infections virales, recherchent des moyens de stimuler le système immunitaire – par exemple en prélevant

### COMMENT BLOQUER L'ENTRÉE DU VIH

Le VIH détruit le système immunitaire en ciblant des cellules clés, les lymphocytes T auxiliaires, par l'intermédiaire d'une protéine à leur surface, nommée CD4. Dans les années 1990, les scientifiques ont découvert que le VIH entre dans ces cellules en se fixant à une protéine située à leur surface, dénommée CCR5 (a). Néanmoins, quelques personnes résistent à l'infection par le VIH, car elles sont dépourvues d'un gène fonctionnel qui code la protéine CCR5. Les biologistes espèrent que la mise « hors service » du gène CCR5 chez les individus séropositifs leur permettra de mieux contrôler cette infection, voire de s'en débarrasser (b).



Anatomy Blue

des lymphocytes *T* d'un patient, en les exposant à des substances qui les font se multiplier et devenir plus actifs contre le cancer ou les infections virales, et en réimplantant ces lymphocytes stimulés dans le corps du patient. Nous avons commencé à participer à ces travaux il y a 20 ans, dans l'actuel Centre médical militaire américain Walter Reed, à Bethesda. En nous inspirant des travaux de diverses équipes, nous avons cherché à améliorer les méthodes de croissance des lymphocytes *T in vitro*. À cette époque, on ne pouvait cultiver en laboratoire les lymphocytes *T* d'un donneur qu'en utilisant des cocktails complexes de messagers chimiques ou en extrayant du sang du donneur un autre type de cellules, les cellules dendritiques, qui déclenchent la maturation des lymphocytes *T* et leur multiplication.

Nous pensions que nous pourrions simplifier ce processus à l'aide de cellules dendritiques artificielles : de minuscules billes magnétiques, légèrement plus petites que les lymphocytes *T*, auxquelles nous avions fixé, en surface, deux protéines qui imitaient celles portées par les cellules dendritiques. Mélangées aux lymphocytes *T*, ces billes se sont révélées très efficaces : réapprovisionnée en billes toutes les deux semaines environ, une colonie de lymphocytes *T* actifs se multipliait pendant plus de deux mois, augmentant  $10^{12}$  fois sa population.

Quand nous avons commencé à tester cette approche en utilisant des échantillons de sang prélevés sur des volontaires séropositifs, nous avons découvert, à notre grande surprise, que les lymphocytes *T* produits et réinjectés dans le corps des patients repoussent – temporairement – les assauts du VIH. Nous avons publié nos résultats en juin 1996 ; nous ignorions encore pourquoi notre méthode à base de billes magnétiques augmentait la résistance des lymphocytes *T* à l'infection par le VIH. Le mystère s'est éclairci quelques mois plus tard.

Pendant que nous mettions au point notre système de croissance des lymphocytes *T*, d'autres chercheurs ont découvert une faille importante dans l'attaque du VIH. Au tout début de l'épidémie du sida, des chercheurs avaient identifié un petit nombre d'individus qui semblaient résistants à l'infection par le VIH, malgré de multiples expositions au virus. Vers la fin 1996, plusieurs équipes ont montré que le VIH pénètre dans les cellules en se fixant à une protéine, le récepteur CCR5, présente

à la surface des lymphocytes *T* auxiliaires et de certaines autres cellules ; cette molécule est aussi probablement impliquée dans la réponse inflammatoire à une infection. À l'inverse, des personnes naturellement privées de cette protéine ne sont pas infectées.

## Bloquer l'entrée du VIH

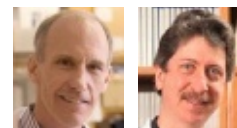
Chez ces personnes, le gène qui code la protéine CCR5 est raccourci de 32 nucléotides (les « lettres » A, T, C, G de l'« alphabet » de l'ADN) et la protéine synthétisée est incapable de rejoindre la surface cellulaire. Environ un pour cent des Caucasiens ont hérité de deux copies de ce gène défectueux, nommé *CCR5-Delta32*, ce qui rend leurs cellules résistantes à l'infection par le VIH. La mutation est plus rare chez les Amérindiens, les Asiatiques et les Africains. Les individus présentant cette mutation paraissent en bonne santé, bien qu'ils puissent être plus sensibles au virus du Nil occidental. Les personnes qui n'ont hérité que d'une copie du gène *CCR5-Delta32* sont encore sensibles au VIH, mais le délai entre leur infection initiale et les stades ultérieurs de la maladie est en moyenne plus long.

Depuis, l'étude de CCR5 a montré que la protéine peut être bloquée par des messagers chimiques nommés bêta-chimio-kines, qui la rendent indisponible pour le VIH. La découverte de ce blocage du récepteur CCR5 a conduit à toute une classe de médicaments anti-VIH. Toutefois, le blocage obtenu est incomplet : il est difficile de maintenir une couverture totale et continue de tous les récepteurs CCR5 sur toutes les cellules qui les portent. En outre, le VIH mute au fil de ses répliquations et échappe parfois au blocage.

La découverte du rôle de la protéine CCR5 dans l'infection par le VIH nous a fourni une piste pour expliquer la résistance au virus des lymphocytes *T* dont nous avons stimulé la croissance à l'aide de billes magnétiques : de fait, nous avons constaté que, lorsqu'ils sont activés par les billes magnétiques, les lymphocytes *T* stoppent leur production de protéine CCR5. Et sans cette protéine, le VIH ne peut pénétrer dans les cellules.

Arrivés à ce point, nous avons envisagé un nouveau traitement contre le VIH, fondé à la fois sur notre méthode de stimulation des lymphocytes *T* auxiliaires et sur le rôle de CCR5 dans l'entrée du virus.

### LES AUTEURS



Carl JUNE est médecin et chercheur à l'École de médecine Perelman de l'Université de Pennsylvanie, aux États-Unis.

Bruce LEVINE est immunologiste dans la même institution, où il dirige la Cellule clinique et le Service de production des vaccins.

## En chiffres

- ✓ En 2009, 33 millions d'individus vivaient avec le VIH, dont 22,5 millions en Afrique subsaharienne.
- ✓ Chaque jour, 5 000 personnes décèdent d'une maladie liée au sida et 6 800 contractent le virus.
- ✓ Un tiers seulement des personnes nécessitant un traitement anti-VIH y ont accès.
- ✓ Les thérapies antirétrovirales augmentent l'espérance de vie des malades de plusieurs dizaines d'années quand elles sont commencées au tout début de l'infection et prises régulièrement.

En collaboration avec Kristen Hege et Dale Ando, de la Société de biotechnologie *Cell Genesys*, à San Francisco, nous avons mené des essais cliniques chez l'homme afin de nous assurer de l'innocuité de lymphocytes *T* génétiquement modifiés pour résister au VIH selon une approche inspirée des résultats sur CCR5 – et multipliés à l'aide de nos billes magnétiques. Ces cellules se sont révélées sûres et ont survécu pendant plusieurs années après injection. Toutefois, la modification génétique que nous étudions n'avait qu'un effet modeste sur la réplication du VIH chez les patients, et *Cell Genesys* a mis fin à ces travaux.

En 2004, alors que nous avions rejoint l'Université de Pennsylvanie, D. Ando nous proposa une deuxième expérience. Le Laboratoire *Sangamo BioSciences* avait mis au point une technique pour couper les brins d'ADN en des endroits précis. Cette méthode était différente des autres approches – et beaucoup plus efficace –, car elle ciblait une séquence de gène spécifique pour la modifier. Auparavant, on ne savait pas contrôler quels gènes, ou sections de gènes, étaient modifiés.

La technique de *Sangamo BioSciences* est fondée sur la combinaison de deux types de protéines produites par l'orga-

nisme : des protéines qui se lient spécifiquement à l'ADN et une enzyme – une nucléase – qui coupe les brins d'ADN en deux. Les premières, dites protéines à doigts de zinc, se lient spécifiquement à l'ADN au cours de la transcription génétique, le processus au cours duquel l'information codée dans la molécule d'ADN est convertie en une molécule d'ARN, à partir de laquelle la protéine codée sera synthétisée. Ces protéines présentent de petits motifs structuraux stabilisés chacun par un atome de zinc. C'est par ces motifs qu'elles reconnaissent spécifiquement une région de l'ADN. L'homme produit environ 2 500 protéines à doigts de zinc différentes, et chacune d'elles se lie à une séquence nucléotidique spécifique sur la molécule d'ADN.

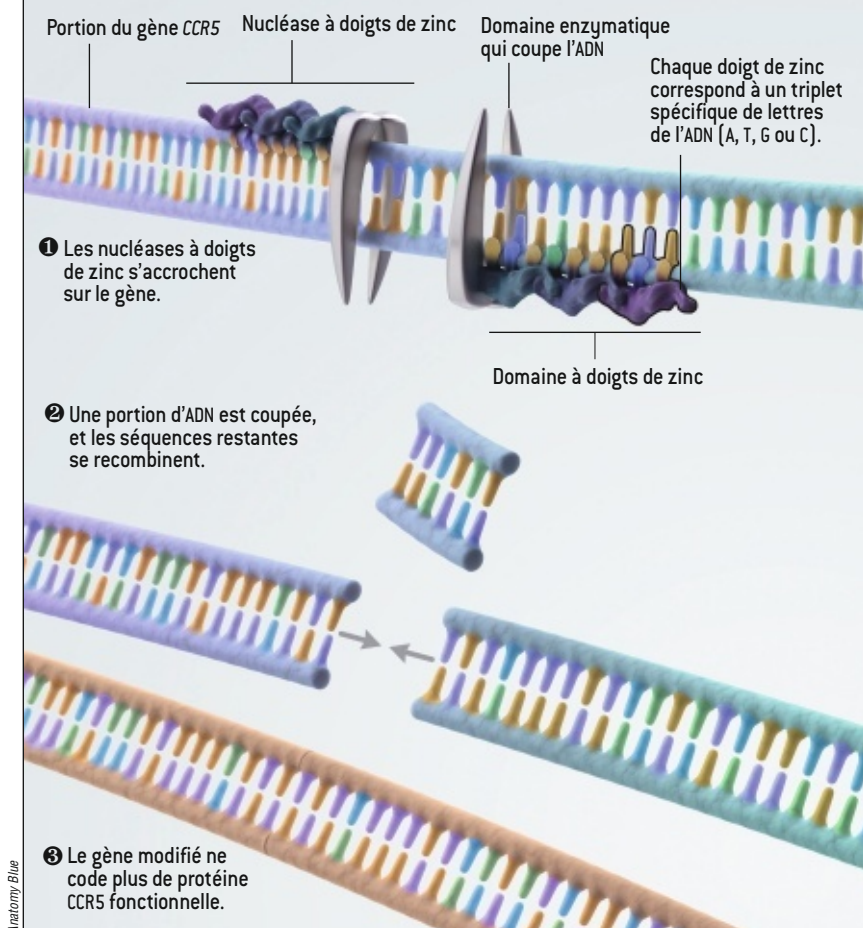
## Couper le gène CCR5

Depuis la découverte des protéines à doigts de zinc dans les années 1980, les biologistes ont mis au point un moyen de concevoir et de fabriquer ces molécules à la demande, qui se lient spécifiquement à toute séquence d'ADN présentant un intérêt – par exemple une portion du gène CCR5. D. Ando proposa que *Sangamo BioSciences* crée un ensemble « personnalisé » de ciseaux à ADN à partir de protéines à doigts de zinc. Il s'agissait tout d'abord de produire des protéines à doigts de zinc qui s'attacheraient à chaque extrémité d'une séquence d'ADN que l'on souhaiterait supprimer. Puis, à chacune de ces protéines, on associerait une nucléase. La partie à doigts de zinc du complexe obtenu identifierait les sections de l'ADN à couper, et la nucléase couperait le matériel génétique. En mettant au point les paires adéquates de protéines à doigts de zinc, on espérait cibler uniquement la portion du gène CCR5 qui nous intéressait – sans endommager les autres gènes.

Puis la propre machinerie de réparation de la cellule prendrait la direction des opérations. Cette machinerie reconnaîtrait la coupure et réunirait les morceaux sectionnés d'ADN, supprimant quelques nucléotides ou en ajoutant d'autres. Grâce à ce processus de réparation, le gène coupé serait incapable de donner naissance à une copie fonctionnelle de la protéine CCR5. Les lymphocytes *T* ainsi modifiés seraient résistants au VIH. Multipliés grâce à nos billes magnétiques, ils seraient ensuite injectés aux patients.

### MISE HORS-SERVICE DU GÈNE CCR5

La protéine CCR5, localisée à la surface des lymphocytes *T* auxiliaires, est nécessaire à l'entrée du VIH dans ces cellules. Pour rendre résistantes au VIH des personnes séropositives, une stratégie pourrait consister à mettre hors service le gène qui code cette protéine grâce à des protéines de synthèse nommées nucléases à doigts de zinc. Le domaine dit à doigts de zinc d'une telle protéine se fixe à un endroit spécifique sur le gène, tandis que le domaine enzymatique – la nucléase – coupe l'ADN. Les mécanismes de réparation prennent alors la relève, raboutant les plus longues pièces. Le gène reconstitué ne produit plus la protéine CCR5 et le VIH ne peut plus pénétrer dans les cellules ainsi modifiées.



L'entreprise était hasardeuse, mais valait d'être tentée. Non seulement le complexe à doigts de zinc ciblait spécifiquement la protéine CCR5, mais il agissait vite et ne laissait pas de trace dans la cellule.

Nous avions déjà obtenu l'autorisation de l'Office américain du contrôle pharmaceutique et alimentaire (FDA) et de l'Institut américain de la santé pour démarrer nos études d'innocuité chez l'homme quand les nouvelles concernant le traitement du patient de Berlin éclatèrent comme une bombe. La stratégie et les résultats encourageants de l'équipe médicale allemande, dirigée par Gero Hütter, confortaient notre démarche. Pour comprendre pourquoi, retraçons son histoire. Séropositif depuis plus de dix ans, le patient se portait bien avec les médicaments antirétroviraux, jusqu'à ce qu'il développe une leucémie myéloïde aiguë, indépendante de son infection par le VIH. Il avait subi une chimiothérapie, mais le cancer était revenu. Sans une transplantation de moelle osseuse, par laquelle le système immunitaire de la personne transplantée (y compris tous les lymphocytes T) est remplacé par celui du donneur, il allait mourir.

## Un patient en rémission

G. Hütter scruta les bases de données européennes de donneurs potentiels de moelle osseuse, recherchant un individu qui correspondrait aux marqueurs HLA (antigènes leucocytes humains) de son patient. Les marqueurs HLA constituent un groupe de protéines que le système immunitaire utilise pour distinguer ses propres tissus de ceux d'autres individus (le système d'histocompatibilité). Leur compatibilité entre le donneur et le receveur d'une transplantation est vitale pour empêcher les cellules transplantées de considérer le nouvel hôte comme un étranger et d'attaquer ses tissus (un phénomène appelé la réaction du greffon contre l'hôte) et pour empêcher un rejet par des composants résiduels du système immunitaire antérieur du patient.

G. Hütter ne s'arrêta pas là. Il espérait trouver quelqu'un possédant les « bons » marqueurs HLA, et dont les cellules porteraient aussi naturellement deux copies de la mutation *CCR5-Delta32*. Une transplantation de moelle osseuse d'une telle personne doterait un receveur séropositif d'un nouveau système

immunitaire qui résisterait peut-être mieux au virus.

Après avoir testé les gènes de plus de 60 donneurs potentiels, G. Hütter trouva un candidat (la recherche était compliquée par le fait que la région du génome codant les protéines HLA varie beaucoup d'un individu à l'autre et que le gène *CCR5* est situé sur un chromosome différent). Un coup de chance au regard du faible nombre de personnes présentant la mutation *CCR5-Delta32* dans les deux copies de leur gène *CCR5*. Heureusement, le patient de Berlin avait un système HLA très courant. Pour donner une idée de la rareté de cette combinaison, les chercheurs du

## JUSQU'À PRÉSENT, LES MÉDECINS

**n'ont détecté aucune trace du VIH chez le patient de Berlin, et ce, en utilisant les tests moléculaires les plus sensibles disponibles.**

monde entier ont essayé de reproduire l'expérience allemande et n'ont encore trouvé aucun individu présentant le bon ensemble de marqueurs HLA et de mutations de *CCR5*.

Le patient a eu besoin de deux transplantations de moelle osseuse du donneur pour guérir de sa leucémie. À l'heure où nous imprimons, plus de cinq ans après l'opération et malgré l'absence de thérapie par médicaments antirétroviraux, les médecins n'ont détecté aucune trace de VIH dans son sang, son foie, ses intestins, son cerveau, ses tissus lymphatiques ou son plasma, et ce, en utilisant les tests moléculaires les plus sensibles disponibles.

Personne ne sait si le VIH a vraiment été éradiqué de tous les tissus de l'organisme du patient. Le VIH a la capacité d'insérer ses gènes dans les chromosomes de diverses cellules, ce qui lui permet de demeurer à l'état dormant pendant de nombreuses années, puis de ressurgir lors d'une infection (voir l'article de Ch. Rouzioux, A. Chéret et V. Avettand-Fénoël, page 42). A-t-il été éliminé de ces cellules chez le patient de Berlin, ce qui correspondrait à une guérison « de stérilisation » ? Ou en reste-t-il, mais son système immunitaire est suffisamment performant à présent pour repousser toute réapparition de l'infection ? Dans ce cas, le patient de Berlin serait « fonctionnellement » guéri. Quoi qu'il en soit, il n'a plus à prendre de médicaments antirétroviraux et semble débarrassé de

## ✓ BIBLIOGRAPHIE

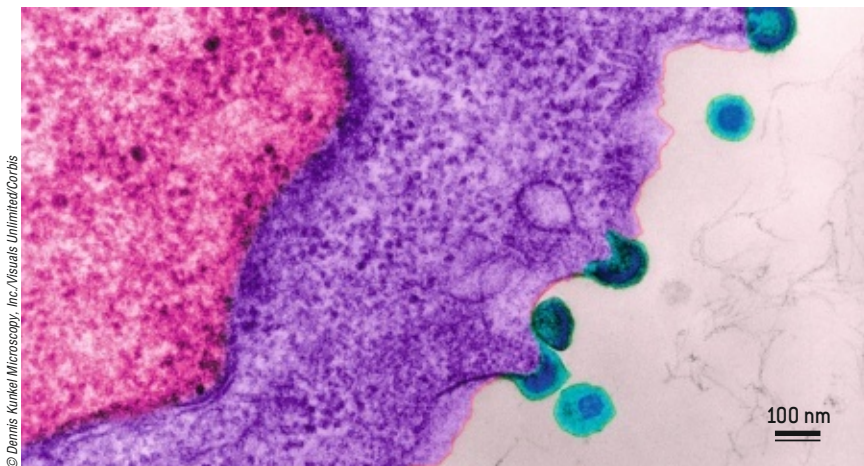
P. Cannon et C. June, **Chemokine receptor 5 knockout strategies**, *Current Opinions in HIV and AIDS*, vol. 6, n° 1, pp. 74-79, 2011.

T. Rosenberg, **The man who had HIV and now does not**, *New York Magazine*, 29 mai 2011.

E. E. Perez *et al.*, **Establishment of HIV-1 resistance in CD4+ T cells by genome editing using zinc-finger nucleases**, *Nature Biotechnology*, vol. 26, pp. 808-816, 2008.

**Le sida, 25 ans après. Les grands défis**, *Pour la Science*, n° 377, pp. 38-57, 2008.

S. O'Brien et M. Dean, **Pourquoi certaines personnes résistent au sida**, *Pour la Science*, n° 240, pp. 82-89, 1997.



© Dennis Kunkel Microscopy, Inc./Visuals Unlimited/Corbis

**2. UN LYMPHOCYTE T INFECTÉ PAR LE VIH** produit de nouvelles répliques du virus (en bleu-vert). Lorsqu'elles sont matures, ces particules virales s'échappent dans le milieu extracellulaire et infectent d'autres cellules.

tout virus détectable. Bien sûr, il doit toujours prendre des médicaments pour maintenir l'innocuité de sa transplantation de moelle osseuse, une correspondance entre systèmes HLA n'étant jamais parfaite, sauf entre de vrais jumeaux.

L'expérience allemande est cependant difficilement transposable à un autre patient. Non seulement la « bonne » combinaison du système HLA et des mutations génétiques chez le donneur et le receveur est rare, mais l'approche est coûteuse (une transplantation de moelle osseuse coûte au minimum 200 000 euros dans notre hôpital), requiert un protocole contraignant de chimiothérapie, une transplantation de moelle osseuse risquée et une grande quantité de médicaments antirejet à prendre toute la vie. En fait, le patient de Berlin a échangé un ensemble de problèmes – l'infection par le VIH et la leucémie – contre un autre – être le porteur d'une transplantation. La plupart des personnes qui, grâce aux médicaments anti-VIH, ont trouvé un certain équilibre de vie hésiteraient à faire un tel échange. Le patient de Berlin, lui, n'avait pas le choix, puisqu'il avait développé une leucémie mortelle.

La suppression, dans le système immunitaire transplanté, de la protéine CCR5 normale au profit de la version mutée n'était peut-être pas la seule raison de la disparition du VIH dans l'organisme du patient de Berlin. Peut-être le réservoir de particules de VIH dormant avait-il été vidé au cours des années de traitement antirétroviral. Ou peut-être le patient n'avait-il plus de VIH résiduel après la destruction de son système immunitaire original, lors de la préparation pour la

transplantation. Ou peut-être encore la réaction du greffon contre l'hôte dont a souffert le patient lors de son traitement a-t-elle détruit toutes les cellules infectées par le VIH restantes avant d'être contrôlée par médicament ? Néanmoins, la suppression de CCR5 restait l'explication la plus vraisemblable, ce qui nous encouragea à poursuivre nos expériences.

## Les essais cliniques sont en cours

Comme prévu, Sangamo BioSciences a mis au point un ensemble de nucléases à doigts de zinc qui ciblent une région proche de la séquence clé de 32 nucléotides du gène *CCR5*. Comme notre objectif était de mettre « hors service » la protéine CCR5, il n'était pas nécessaire de reproduire exactement la mutation *CCR5-Delta32*, du moment que la protéine résultante n'était pas fonctionnelle. Avec Elena Perez, alors postdoctorante dans notre laboratoire, nous avons montré, sur des cellules en culture et chez la souris, que l'infection par le VIH elle-même facilite la reconstitution du système immunitaire que nous avons mise au point. Même lorsque des lymphocytes *T* modifiés par les nucléases à doigts de zinc sont présents en faible quantité dans les cultures, ils repeuplent et stabilisent la population de lymphocytes *T* après exposition au VIH ; par contraste, les lymphocytes *T* non modifiés (qui contiennent encore la protéine CCR5 normale, responsable de l'entrée du VIH) sont détruits par le VIH. En d'autres termes, dans notre système, le VIH tue les lymphocytes *T* vulnérables, lesquels sont peu à peu rem-

placés par les lymphocytes *T* produisant la protéine CCR5 défectueuse, ceux-là même qui résistent au VIH.

Nos résultats préliminaires dans un essai d'innocuité chez l'homme sont aussi encourageants. En été 2009, sous la direction de Pablo Tebas, médecin à Philadelphie, un premier patient a reçu une injection de lymphocytes *T* modifiés. Depuis, nous avons traité 11 autres volontaires séropositifs, et Sangamo BioSciences mène une étude similaire sur la côte Ouest. Bien que ces études d'innocuité ne soient pas conçues pour démontrer l'efficacité du traitement, nous avons observé que le nombre de lymphocytes *T* auxiliaires, mesuré dans les tests sanguins, s'est accru chez tous les patients à ce jour, signe que ce traitement protège probablement les lymphocytes *T*. En outre, des lymphocytes *T* auxiliaires dépourvus de protéine CCR5 fonctionnelle ont été détectés dans les tissus lymphatiques de l'intestin et dans le sang. Or ces cellules ne peuvent provenir que des lymphocytes *T* modifiés et réimplantés, ce qui suggère que les lymphocytes *T* modifiés et résistants colonisent progressivement l'organisme.

L'étape suivante consiste à tester la capacité des cellules immunitaires modifiées à combattre les particules de VIH déjà présentes dans l'organisme. Pour ce faire, nous utilisons une stratégie validée, bien que surprenante. Sous le contrôle de médecins, nous envisageons d'arrêter quelques mois les médicaments anti-VIH chez des volontaires pour suivre la progression du virus. Nous l'avons fait chez un de nos sujets traités, qui avait par ailleurs hérité d'un gène *CCR5-Delta32* (ce qui lui confère un léger avantage) : après 12 semaines sans traitement anti-VIH, il ne présentait plus de trace du VIH dans le sang ou les tissus lymphatiques. Notre étude devrait s'achever courant 2013. D'autres essais cliniques visant à tester l'efficacité de cette nouvelle technique sont prévus. Si elle est couronnée de succès, cette approche serait moins coûteuse que la transplantation de moelle osseuse déficiente en CCR5 ou qu'une thérapie par médicaments anti-VIH à vie.

Il y a encore quelques années, une thérapie sûre, efficace et moins coûteuse, offrant un contrôle à long terme et sans médicaments du VIH, semblait inaccessible. Même si les nucléases à doigts de zinc ne sont pas synonymes de guérison, elles constituent une des approches les plus prometteuses depuis 30 ans pour stopper l'entrée du VIH dans les cellules. ■



# Institut **de recherche** pour le développement

*Agir avec le Sud*  
*Acting with the South*



## L'IRD met en œuvre des **recherches multidisciplinaires** dans la **zone intertropicale**

L'IRD conduit des **recherches** avec ses **partenaires du Sud** et les acteurs du développement dans trois grands domaines :

- **Santé** Maladies tropicales - Sida - Nutrition
- **Environnement et ressources**
- **Sociétés**



L'IRD met ses capacités d'**innovation** au service des partenaires du Sud

L'IRD participe au renforcement des capacités scientifiques du Sud par la **formation**



France • Méditerranée • Rom Com • Afrique • Asie • Amérique latine • Pacifique



Institut de recherche  
pour le développement

44 boulevard de Dunkerque  
CS 90009  
13572 Marseille Cedex 02  
France

Tél. +33 (0)4 91 99 92 00  
Fax +33 (0)4 91 99 92 22  
**[www.ird.fr](http://www.ird.fr)**

# Éradiquer le VIH Quels obstacles ?

S'il est si difficile de concevoir un traitement curatif du sida, c'est parce que le virus, le VIH, établit des réservoirs dormants dans tout l'organisme. En comprenant mieux comment ils s'installent, on devrait savoir mieux les détruire.

**Christine Rouzioux, Antoine Chéret et Véronique Avettand-Fénoël**

Le terme anglais *HIV cure* désigne un nouvel objectif en matière de traitement de l'infection par le VIH : éradiquer l'infection de l'organisme. Cet objectif constitue un défi, car les obstacles à l'éradication virale sont multiples. La récente mobilisation, depuis trois à quatre ans, d'équipes de biologistes et de médecins sur le sujet a permis d'identifier plusieurs approches thérapeutiques. Certes, des progrès thérapeutiques considérables ont été réalisés ces dernières années, mettant à disposition de nouvelles classes de médicaments de mieux en mieux tolérés, transformant la maladie en une infection chronique et bloquant la progression vers le sida. Cependant, aucune de ces combinaisons de médicaments n'est à même d'éliminer le virus de l'organisme, ce qui impose l'administration à vie des traitements.

Face à cette pandémie où tant de sujets infectés dans les pays du Sud n'ont même pas encore accès aux traitements actuels, les enjeux de l'éradication du VIH sont autant cliniques qu'économiques. Après avoir décrit les deux principaux obstacles à l'éradication du virus, nous présenterons les approches développées pour

## L'ESSENTIEL

✓ Les traitements actuels contre le VIH bloquent la progression vers le sida, mais n'éliminent pas le virus de l'organisme.

✓ Le VIH reste en dormance dans tout l'organisme en intégrant son génome à celui de cellules immunitaires.

✓ Depuis quelques années, biologistes et médecins étudient les mécanismes de fonctionnement de ces « réservoirs » du VIH.

✓ Ils en déduisent de nouvelles pistes thérapeutiques visant à éradiquer le VIH de l'organisme.

sophiegopin.com

les vaincre, ainsi que les populations de patients qui pourraient en bénéficier.

Ces dernières années, plusieurs obstacles à l'éradication du VIH ont été mis en évidence, imposant la nécessité de rechercher de nouvelles pistes thérapeutiques. L'un d'eux tient au fait que l'infection par le VIH s'établit principalement dans les lymphocytes *T* mémoire, un sous-groupe des lymphocytes *T* CD4+ ou lymphocytes *T* auxiliaires. Les lymphocytes *T* CD4+ (qui portent à leur surface des protéines nommées CD4) jouent un rôle majeur lors d'une infection en alertant les cellules du système immunitaire et en orchestrant la défense. Parmi eux, les lymphocytes *T* mémoire ont gardé la mémoire d'anciennes agressions et sont prêts à se multiplier et à se mobiliser dès qu'ils détectent de nouvelles attaques des pathogènes « mémorisés ».

En infectant les lymphocytes *T* auxiliaires, le VIH atteint le cœur du système immunitaire. Il s'établit à l'état de dormance dans les cellules infectées en intégrant son génome au génome cellulaire. Les cellules conservent néanmoins toutes leurs propriétés immunitaires, car elles ne sont pas altérées par la présence du

génom viral tant que celui-ci reste au repos. En revanche, leur activation, c'est-à-dire leur mobilisation par une agression, déclenche la réplication du virus.

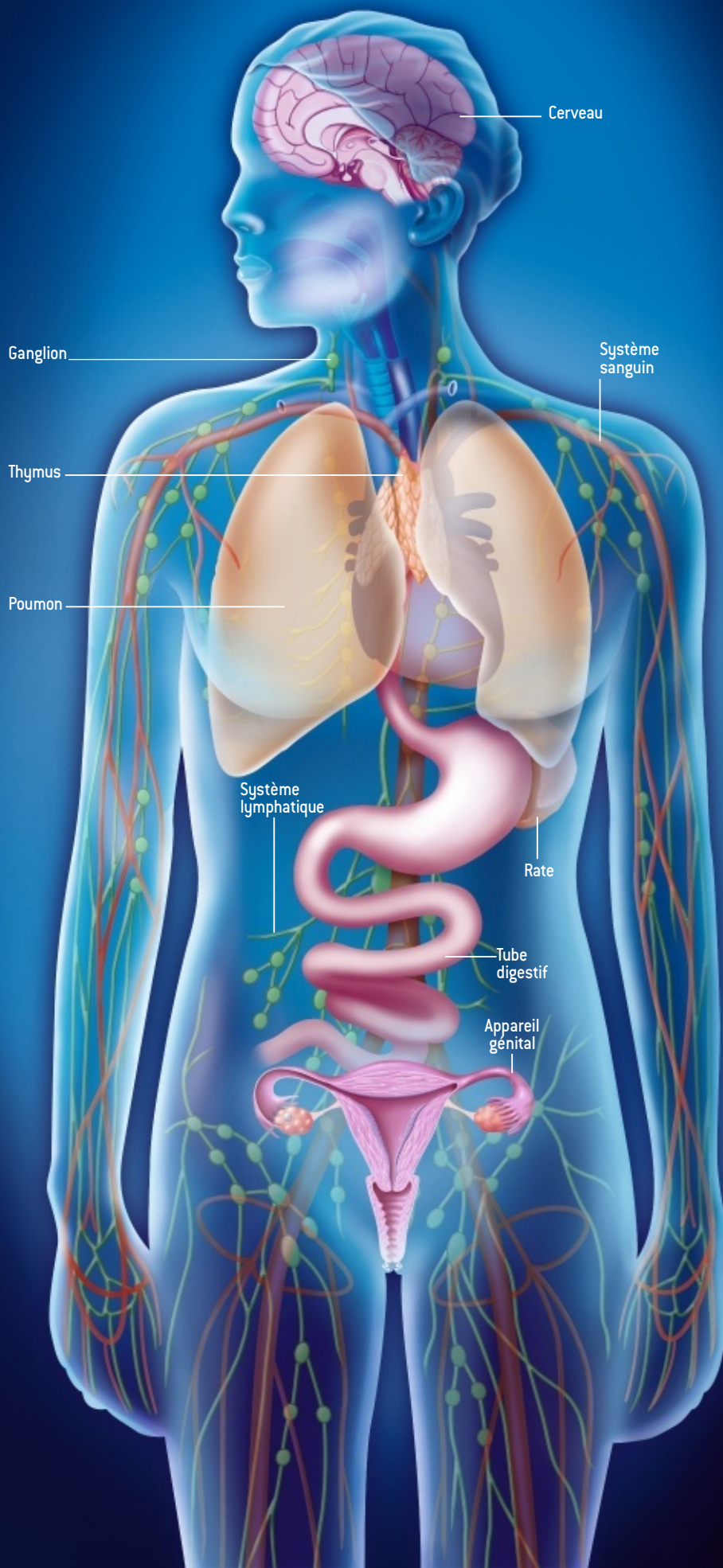
La difficulté est liée à la persistance des lymphocytes *T* mémoire. Alors que la plupart des lymphocytes *T* auxiliaires meurent dès qu'ils ne sont plus utiles, les cellules mémoire vivent longtemps dans l'organisme – jusqu'à plusieurs années pour certaines sous-populations. De plus, les lymphocytes ont la capacité de proliférer par division cellulaire, ce qui est essentiel pour maintenir la mémoire immunitaire au long cours et déployer les réactions immunitaires en cas d'attaque. Les lymphocytes *T* mémoire infectés ont donc une longue durée de vie et une bonne capacité proliférative. Ils constituent ainsi des «réservoirs» du VIH, prêts à se multiplier dès qu'ils reçoivent des signaux d'activation.

## Des réservoirs au cœur du système immunitaire

En définitive, ce sont les réactions immunitaires qui maintiennent les réservoirs du VIH et font augmenter le contenu viral : quand une cellule mémoire est activée par l'antigène correspondant, les gènes viraux le sont également, ce qui déclenche la réplication du VIH et la production de nombreuses particules virales, lesquelles infecteront de nouveaux lymphocytes. De plus, le système immunitaire peut amplifier la réponse immunitaire en déclenchant la prolifération des lymphocytes mémoire, une cellule mère produisant deux cellules filles identiques à la cellule mère. C'est sans doute un mécanisme important du maintien des réservoirs du VIH.

L'infection virale est par ailleurs très dynamique, car les cellules immunitaires

**1. NICHÉ DANS DES CELLULES** immunitaires – les lymphocytes *T* auxiliaires –, le VIH se dissémine rapidement dans l'organisme au gré de la circulation de ces cellules dans le sang. Les zones les plus contaminées sont le tube digestif, l'appareil génital, le cerveau et le système lymphatique ; dans un moindre degré, les poumons, la rate et le thymus.



## LES AUTEURS

Christine ROUZIOUX dirige le Laboratoire de virologie « Infections à VIH, réservoirs et pharmacologie des antirétroviraux », du CHU Necker-Enfants malades, EA 3620 Université Paris Descartes, à Paris.

Antoine CHÉRET et Véronique AVETTAND-FÉNOËL sont respectivement médecin chercheur et chercheur au sein de ce même laboratoire.

circulent dans l'organisme et sont disséminées dans tous les tissus. La quantité de cellules infectées dans les tissus lymphoïdes, les ganglions et le tube digestif est importante et la réplication y est élevée (voir la figure 1). La circulation sanguine favorise les échanges entre les différents tissus infectés. La quantification de la charge virale dans le sang et du nombre de cellules infectées permet d'évaluer pour chaque patient le degré d'infection de l'organisme.

Le rôle de l'activation est particulièrement important dans le tissu digestif, lequel est très altéré après la primo-infection, autrement dit juste après l'infection. Cela facilite la translocation bactérienne, c'est-à-dire l'entrée de bactéries dans l'organisme *via* la paroi intestinale, ce qui entretient l'inflammation et, par conséquent, la réplication virale (voir l'encadré ci-contre). Des lymphocytes T CD4+ infectés et des particules virales sont aussi présents dans les poumons, la rate, le thymus et le cerveau. Enfin, l'infection virale est détectée dans les organes génitaux masculins et féminins, à l'état de cellules réservoirs ou de particules virales infectieuses à l'origine des contaminations par voie sexuelle. Sans compter que d'autres cellules de l'immunité – les cellules dendritiques et les macrophages – sont aussi infectées et participent à la dissémination de l'infection virale dans tous les tissus.

En d'autres termes, en infectant les cellules mémoires, le virus colonise une niche qui non seulement le protège, mais facilite sa persistance et sa multiplication, puisque son rôle est de pérenniser la mémoire immunitaire. Le virus finit par gagner la bataille. En détruisant les lymphocytes T CD4+, il entraîne la perte progressive des fonctions immunitaires, puis l'évolution vers le stade sida et le décès.

Les traitements antirétroviraux permettent de bloquer l'évolution vers la maladie, de restaurer un certain nombre de fonctions immunitaires et de stabiliser l'infection. Plus le traitement commence tôt, moins le système immunitaire est atteint. Cependant, les traitements antirétroviraux ne permettent pas d'éradiquer les cellules infectées latentes. Ils bloquent la réplication du virus, mais ne peuvent en aucun cas atteindre le génome viral intégré dans le chromosome des cellules infectées au repos.

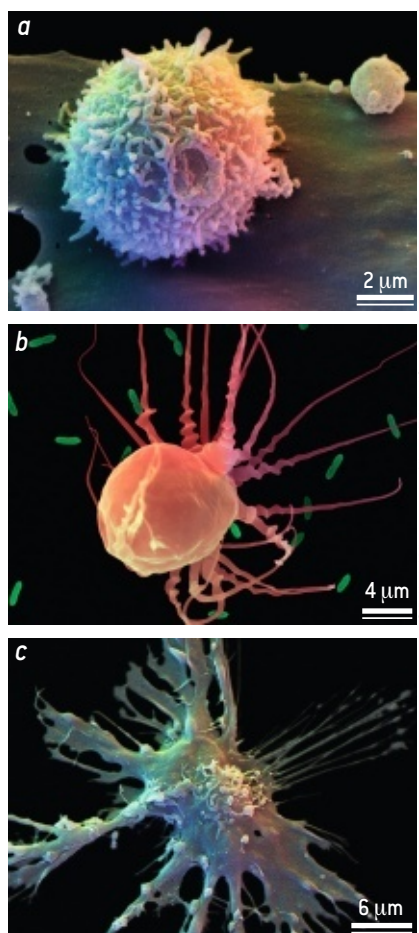
Un autre obstacle à l'éradication vient de la structure du provirus intégré au chro-

**U**n des principaux obstacles à l'éradication du VIH est qu'il se multiplie et se dissémine au sein de l'organisme grâce aux réactions immunitaires que lui-même contribue à entretenir. Voici comment.

Des particules de VIH infectent des lymphocytes T CD4+, notamment des lymphocytes T mémoire [1]. Elles intègrent leur génome à celui de leur cellule hôte et restent ainsi en dormance tant que la cellule est inactivée [2]. Les lymphocytes infectés deviennent ainsi des réservoirs du VIH.

Indépendamment, une réaction immunitaire active les lymphocytes T infectés : par exemple, des bactéries ont franchi la barrière intestinale, peu protégée, car le VIH a endommagé les cellules immunitaires qui l'entourent [3] ; ou encore, un autre virus a été détecté par un macrophage, qui a déclenché une réponse immunitaire spécifique en présentant des antigènes viraux à des lymphocytes T mémoire, qui les ont reconnus [4].

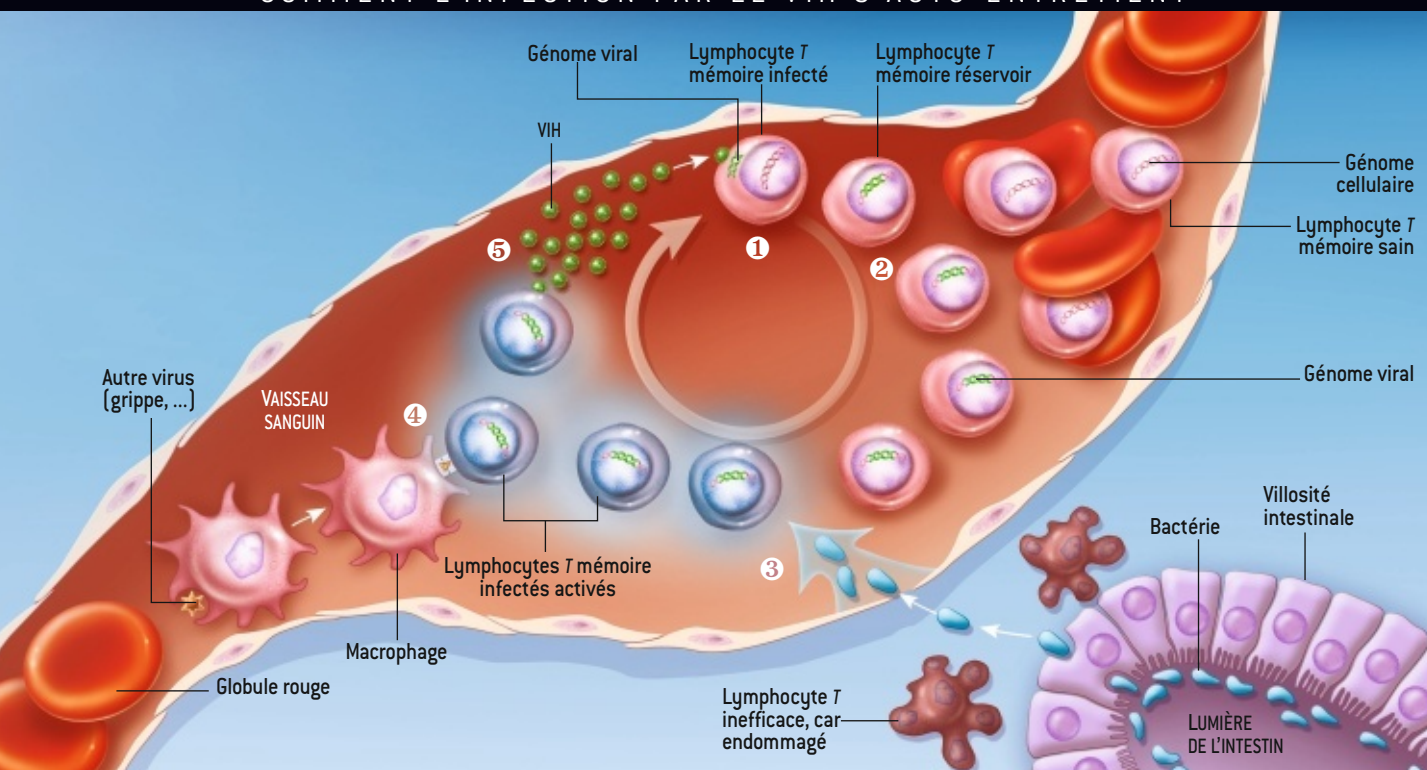
L'activation des lymphocytes T infectés déclenche la prolifération de ces cellules et la production du VIH dormant, qui infecte alors de nouveaux lymphocytes T [5]. De par la dynamique des lymphocytes, tout l'organisme est rapidement concerné.



**2. LES TROIS CIBLES DU VIH** observées en microscopie électronique à balayage [en fausses couleurs]. Les lymphocytes T (a) en sont la cible principale, mais les macrophages (b) et les cellules dendritiques (c), d'autres cellules immunitaires, peuvent aussi être contaminées et participer à la dissémination du virus.

mosome. Lorsque le VIH infecte une cellule, son génome, constitué d'ARN, est traduit (rétrotranscrit) en ADN dans le milieu intracellulaire (le cytoplasme). Un complexe se forme, qui passe dans le noyau où il est intégré sous forme de provirus dans un chromosome cellulaire. Ainsi intégré au génome cellulaire, le virus entre en latence dans la cellule. Il y persiste longtemps, car le génome cellulaire est stabilisé par des mécanismes moléculaires qui compactent la chromatine – l'association d'ADN et de protéines qui constitue les chromosomes. L'ADN est enroulé autour de complexes protéiques (des nucléosomes), formant un « collier de perles » qui s'enroule encore sur lui-même. Cette compaction bloque l'expression des gènes et, de fait, la réplication virale.

Plus précisément, la transcription des gènes, c'est-à-dire leur traduction en ARN, dépend du degré de compaction de la chromatine. Ce degré est régulé par contrôle épigénétique, c'est-à-dire par modification chimique (acétylation, méthylation, ubiquitinylation, phosphorylation...) de l'ADN, grâce à des enzymes. Ces modifications épigénétiques permettent le recrutement de protéines qui stabilisent la chromatine sous forme compacte – et maintiennent le génome viral à l'état quiescent. Des microARN, de petits brins d'ARN



qui ne codent pas de protéine, sont aussi impliqués dans le maintien de la latence virale. C'est le passage à la forme relâchée de la chromatine (l'euchromatine) qui rend les gènes accessibles.

## Décompacter la chromatine

L'objectif des traitements antilatence est de purger les cellules réservoirs en activant la transcription virale, et ainsi déclencher la réplication virale, laquelle conduira à la mort cellulaire : quand une cellule produit des particules du VIH, elle est repérée par le système immunitaire (s'il est suffisamment actif), qui déclenche l'apoptose, c'est-à-dire la mort programmée de la cellule.

Plusieurs approches pourraient être utilisées. La première consiste à décompacter la chromatine. À ce titre, les HDACi, des inhibiteurs d'une protéine qui compacte la chromatine, l'histone dé-acétylase, ont été proposés. Parmi eux, l'acide valproïque, un médicament déjà utilisé dans certaines pathologies humaines, était intéressant, car non toxique ; cependant, il s'est révélé peu efficace. Une molécule anticancéreuse, le vorinostat, a quant à elle montré de bons résultats *in vitro*, mais sa toxicité cellulaire est telle (comme celle d'autres médicaments

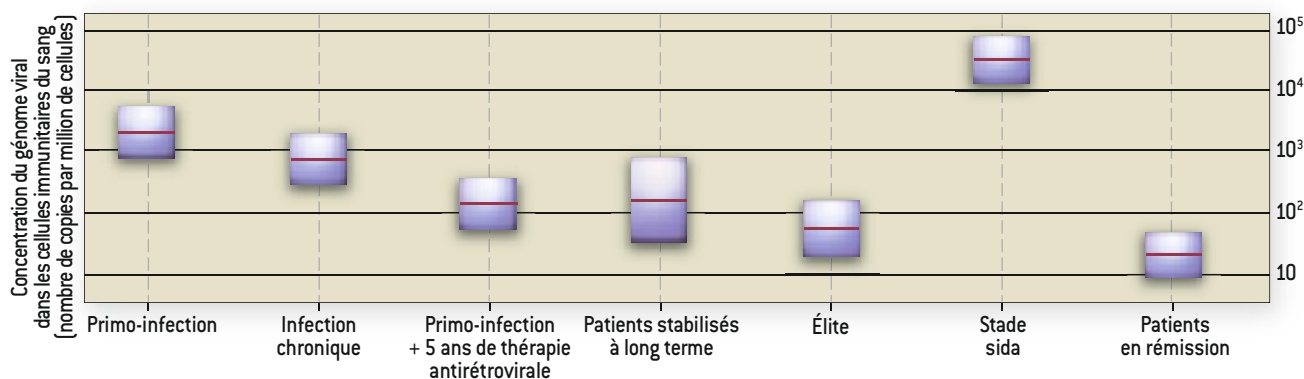
anticancéreux) que les réticences sont nombreuses. Deux essais à très faibles doses sont en cours en Australie et aux États-Unis, afin de vérifier que la stratégie est intéressante.

Une deuxième approche vise à activer les gènes viraux, notamment les gènes LTR (Long Terminal Repeat), qui amplifient la transcription virale. Plusieurs mécanismes d'activation sont possibles, notamment en utilisant des agents activateurs de la protéine NF- $\kappa$ B, un facteur cellulaire jouant un rôle majeur dans la transcription, ou de la protéine kinase C, qui intervient notamment dans les voies de signalisation de la transcription. Plusieurs nouvelles classes de médicaments anticancéreux qui ont ces mêmes molécules pour cibles font l'objet d'études dans l'infection à VIH. Cette approche nécessite toutefois que la chromatine soit décompactée.

Une troisième piste consiste à activer les lymphocytes par immunothérapie. Il a été proposé d'utiliser des cytokines de type IL7 et IL15. Ce sont des messagers libérés par les lymphocytes T lors d'une infection. Ces molécules déclenchent une réaction inflammatoire – la prolifération et l'activation de certains lymphocytes. En activant les lymphocytes, certains immunologistes pensent entraîner la réplication virale et aboutir à une purge des cellules

réservoirs, tout en faisant proliférer les lymphocytes pour régénérer le système immunitaire. Des études récentes *in vitro* ont montré que IL15 active beaucoup mieux la réplication virale que IL7. En revanche, IL7 déclenche plus facilement la prolifération lymphocytaire que IL15. Mais cette cytokine entraîne aussi la prolifération de lymphocytes infectés, puisque ceux-ci ont les mêmes propriétés que les cellules saines. L'effet produit risque donc d'être l'inverse de l'effet escompté. Les conditions d'utilisation de telles approches devront être mieux définies avant de faire prendre des risques aux patients. Certains chercheurs, enfin, proposent de réduire l'inflammation qui entraîne la réplication virale continue, laquelle participe à entretenir le nombre de cellules réservoirs.

Au total, il apparaît qu'il faut décompacter la chromatine pour rendre les gènes viraux accessibles, puis activer ceux-ci pour déclencher la transcription virale. Des combinaisons associant plusieurs types de molécules seront donc nécessaires. Il sera aussi indispensable d'empêcher que les virus produits avant la mort cellulaire n'infectent de nouvelles cellules ; pour cela, les traitements antirétroviraux devront être maintenus. Enfin, certains virologues pensent qu'il sera aussi nécessaire de renforcer les



**3. NIVEAUX MOYENS DES RÉSERVOIRS DU VIH** à différents stades de l'infection [le filet rouge correspond à la médiane et les boîtes à la dispersion des valeurs]. Le nombre de cellules infectées est évalué d'après celui des copies du génome du VIH dans les cellules immunitaires du sang. Les patients qui présentent le plus de cellules résér-

voirs sont ceux qui viennent juste d'être contaminés (primo-infection) et ceux qui sont au stade final de la maladie (stade sida). L'« élite », ces rares patients asymptomatiques, et les cinq patients suivis par les auteurs, en rémission après un traitement précoce, sont ceux qui présentent le moins de réservoirs.

réponses immunitaires, notamment celles des lymphocytes  $T\ CD8+$  cytotoxiques, à même de tuer les cellules produisant le VIH.

Plusieurs de ces approches se sont révélées actives sur des modèles cellulaires *in vitro*. Toutefois, elles ne sont pas équivalentes et il apparaît que certaines approches seront sans doute moins puissantes que d'autres lorsqu'elles seront utilisées *in vivo*. De nombreuses études complémentaires sont encore nécessaires pour connaître les doses à utiliser, les formulations pharmaceutiques, les voies d'administration et les meilleures combinaisons – les plus puissantes et les moins toxiques. Il sera aussi indispensable de contrôler l'absence de toxicité et d'activation sur les cellules non infectées. Le mieux serait de ne cibler que les cellules infectées. Des recherches se poursuivent dans ce sens pour trouver des molécules activant spécifiquement des gènes viraux sans atteindre les gènes cellulaires.

L'éradication du VIH signifie éliminer les cellules infectées du système immunitaire présentes dans le sang, mais aussi disséminées dans tous les tissus de l'organisme. Quelle que soit la classe médicamenteuse utilisée, il s'agira donc de disposer de molécules qui diffusent bien, y compris dans les tissus profonds. À ce titre, le système nerveux central est un sanctuaire, car il est protégé par la barrière hémato-encéphalique, qui peut empêcher certains médicaments d'atteindre le cerveau. Des études sont menées chez l'animal pour tester le passage de drogues dans le cerveau et lever cet obstacle supplémentaire.

L'efficacité d'un traitement visant à éradiquer les cellules réservoirs dépendra aussi du moment où il sera appliqué. Depuis plusieurs années, nous nous attachons à com-

prendre comment sont constitués les réservoirs chez les patients infectés par le VIH et quels sont leurs niveaux moyens aux différents stades de l'infection. Nous avons observé que le nombre total de cellules infectées n'est pas très élevé – 1000 à 10000 cellules infectées par million de cellules –, mais qu'il varie d'un patient à l'autre.

## Traiter le plus tôt possible

Dès la primo-infection, en moins de trois mois, le virus envahit l'organisme et les cellules infectées contaminent les différents territoires tissulaires et lymphoïdes. Certains sujets ont des niveaux d'infection nettement supérieurs à d'autres ; ils ont un risque plus élevé de progression rapide vers le sida. Suit une longue phase chronique durant laquelle les réservoirs augmentent lentement, à mesure que l'efficacité du système immunitaire faiblit. C'est au stade sida que la proportion de cellules infectées est la plus élevée, alors que le nombre de lymphocytes  $T\ CD4+$  est particulièrement bas (voir la figure 3).

Les traitements antirétroviraux ont peu d'impact sur les cellules réservoirs, dont la quantité diminue peu quand le traitement commence en phase chronique, car à ce stade les cellules infectées sont majoritairement au repos. C'est lorsque le traitement débute dès la primo-infection que le nombre de réservoirs peut être réduit. C'est donc chez de tels patients que l'on pourrait purger les réservoirs, d'autant que le système immunitaire serait encore capable de maintenir et de contrôler la répllication de quelques cellules infectées résiduelles.

Cependant, utiliser des molécules potentiellement toxiques soulève des questions éthiques complexes. Des traitements toxiques sont tout à fait justifiés contre le cancer, lorsque l'espérance de vie est réduite ; ils sont beaucoup moins acceptables chez des sujets dont l'infection est stabilisée et qui ont une espérance de vie quasi normale. Par ailleurs, de tels traitements risqueraient de réactiver des rétrovirus endogènes susceptibles d'entraîner des cancers (par dérégulation de gènes suppresseurs de la prolifération tumorale, par exemple).

À défaut d'éliminer les cellules réservoirs de l'organisme, il est possible d'imaginer en réduire le nombre au point qu'elles ne produisent presque plus de virus et qu'elles soient contrôlées par des réactions immunitaires spécifiques du VIH. Des exemples d'un tel contrôle viral sont observés chez des sujets dont la maladie ne progresse pas alors qu'ils sont infectés depuis plusieurs années. Ces rares sujets (moins de un pour cent des sujets infectés) restent asymptomatiques à long terme en l'absence de tout traitement ; ils présentent très peu de réservoirs. Désignés sous le terme d'élite (en anglais *elite controllers*), ces cas sont étudiés actuellement par de nombreuses équipes qui cherchent à identifier et à comprendre les mécanismes immunitaires impliqués dans ce contrôle naturel de l'infection à VIH.

En 2010, notre groupe a rapporté pour la première fois l'observation de cinq sujets (dix pour cent des sujets étudiés) qui, après avoir été traités précocement en primo-infection par trithérapies classiques pendant quelques années, ont conservé un niveau très bas de répllication virale, et ce après plusieurs années sans traitement.

L'importance de la description de tels cas vient du fait qu'ils n'ont pas de caractères génétiques protecteurs, tels ceux observés chez l'élite. Ces sujets sont en rémission. Représentent-ils une exception ? Ce modèle pourrait-il être reproduit à plus grande échelle ?

Nos travaux visent notamment à déterminer chez ces patients les mécanismes responsables du contrôle. Notre hypothèse est que le système immunitaire peut être protégé par un traitement très précoce, limitant l'invasion du tube digestif et son altération, afin de réduire son inflammation, très active en primo-infection. Nous avons aussi organisé, avec l'aide de l'Agence nationale de recherches sur le sida et les hépatites virales (ANRS), un essai thérapeutique qui propose un traitement antirétroviral dès la primo-infection, de façon à montrer que de tels traitements peuvent réduire considérablement les réservoirs et en limiter l'extension. Les résultats seront disponibles fin 2013.

Les obstacles à l'éradication du VIH sont encore nombreux, mais de nouveaux

outils tels que le transcriptome (l'ensemble des ARN issus de la transcription du génome d'un échantillon) et le protéome (l'ensemble des protéines exprimées dans un échantillon) vont permettre de mieux comprendre les mécanismes épigénétiques impliqués dans la régulation de la transcription virale et, peut-être ainsi, de mieux cibler les cellules infectées. Simultanément, l'étude des mécanismes de latence du VIH suggère que de nouvelles classes thérapeutiques, notamment parmi les anticancéreux, méritent d'être explorées, car elles pourraient être des médicaments potentiels.

Les besoins thérapeutiques sont immenses du fait que les traitements actuels doivent être pris à vie. Des traitements d'éradication brefs et définitifs non seulement réduiraient les coûts, mais laisseraient imaginer l'éradication de la pandémie. Les enjeux économiques sont majeurs ; plus que jamais, ils nécessitent l'implication de l'industrie pharmaceutique, de toute la communauté scientifique et des personnes contaminées par le VIH. ■

## ✓ BIBLIOGRAPHIE

Sh. R. Lewin et Ch. Rouzioux, HIV cure and eradication : How will we get from the laboratory to effective clinical trials ?, *AIDS*, vol. 25, pp. 885-897, 2011.

L. Hocqueloux *et al.*, Long-term immunovirologic control following antiretroviral therapy interruption in patients treated at the time of primary HIV-1 infection, *AIDS*, vol. 24, pp. 1598-1601, 2010.

Le sida, 25 ans après. Les grands défis, *Pour la Science*, n° 377, pp. 38-57, 2008.

Ch. Rouzioux *et al.*, Early levels of HIV-1 DNA in peripheral blood mononuclear cells are predictive of disease progression independently of HIV-1 RNA levels and CD4+ T cell counts, *J. Infect. Dis.*, vol. 192, pp. 46-55, 2005.

J. Ghosn *et al.*, Evidence of genotypic resistance diversity of archived and circulating viral strains in blood and semen of pre-treated HIV-infected men, *AIDS*, vol. 18, pp. 447-457, 2004.

france culture

# VOYAGER DANS LE TEMPS

**La marche des sciences**  
Aurélié Luneau  
14h/15h - jeudi  
En partenariat avec *Pour la Science*

franceculture.fr

Photo : Marc Duvigneau © Philippe Borelli. Courtesy gallery Nones - ADAGP Paris 2011

# Les matériaux autocicatrisants

S. White, B. Blaiszik, S. Kramer, S. Olugebefola, J. Moore et N. Sottos

**Depuis une dizaine d'années, scientifiques et ingénieurs mettent au point des matériaux capables de se réparer spontanément en cas de dégât. Plusieurs voies existent pour y parvenir : microcapsules, réseaux de capillaires ou chimie adaptée.**

**R**ien n'est éternel. Tous les matériaux fabriqués par l'homme finissent par s'abîmer. Les pièces endommagées doivent être alors remplacées, ce qui est coûteux. Les organismes vivants, eux, ont développé la capacité de se réparer par des mécanismes de cicatrisation et de régénération. Or depuis quelques années, les spécialistes des matériaux élaborent des techniques permettant d'obtenir, comme chez les êtres vivants, des capacités d'autoréparation pour les polymères, les composites et autres matériaux de synthèse.

De tels matériaux autocicatrisants peuvent, à la suite d'une fissure ou d'une déchirure, s'autoréparer et retrouver leurs fonctionnalités en utilisant des réactifs qui leur sont directement accessibles. Ils constituent un nouveau moyen d'obtenir des produits et des composants plus sûrs et plus durables, et marquent un tournant par rapport aux schémas classiques de la conception et du génie des matériaux.

Lorsqu'on se blesse, la première réaction de l'organisme est l'inflammation et la

## L'ESSENTIEL

✓ On peut obtenir des matériaux capables de s'autoréparer au moyen de réactifs contenus dans des capsules ou des capillaires, ou en mettant à profit des liaisons intermoléculaires appropriées.

✓ Le défi est d'assurer une autocicatrisation efficace et renouvelable, tout en étant compatible avec les autres propriétés exigées du matériau.

✓ Les matériaux autocicatrisants donneront lieu à des systèmes plus sûrs, plus durables et moins coûteux à entretenir.

Image tirée de B. Blaiszik et al., *Advanced Functional Materials* 20: 3547, avec la permission de John Wiley and Sons.

coagulation du sang. Cette étape initiale est suivie par une prolifération de cellules sur le site de la lésion ; il s'agit d'une matrice qui prépare la réparation. Dans l'étape finale de la cicatrisation, le remodelage de la matrice, un tissu neuf se crée et comble la plaie. Ce dernier processus peut durer jusqu'à quelques mois, voire quelques années, selon la gravité de la blessure.

Une suite analogue d'événements, mais plus simple et plus rapide, est à l'œuvre dans les matériaux autocicatrisants. La lésion déclenche l'acheminement rapide de réactifs au site endommagé, et la cicatrisation s'effectue par une réaction du matériau, lequel se lie aux réactifs ayant comblé la zone endommagée. Le plus souvent, l'agent cicatrisant est constitué de deux liquides qui se solidifient lorsqu'ils se mélangent. La durée de cette réparation chimique dépend du mécanisme en jeu, mais elle est de l'ordre de quelques heures à quelques jours.

La plupart des avancées dans le domaine des matériaux autocicatrisants