

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.

