

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.

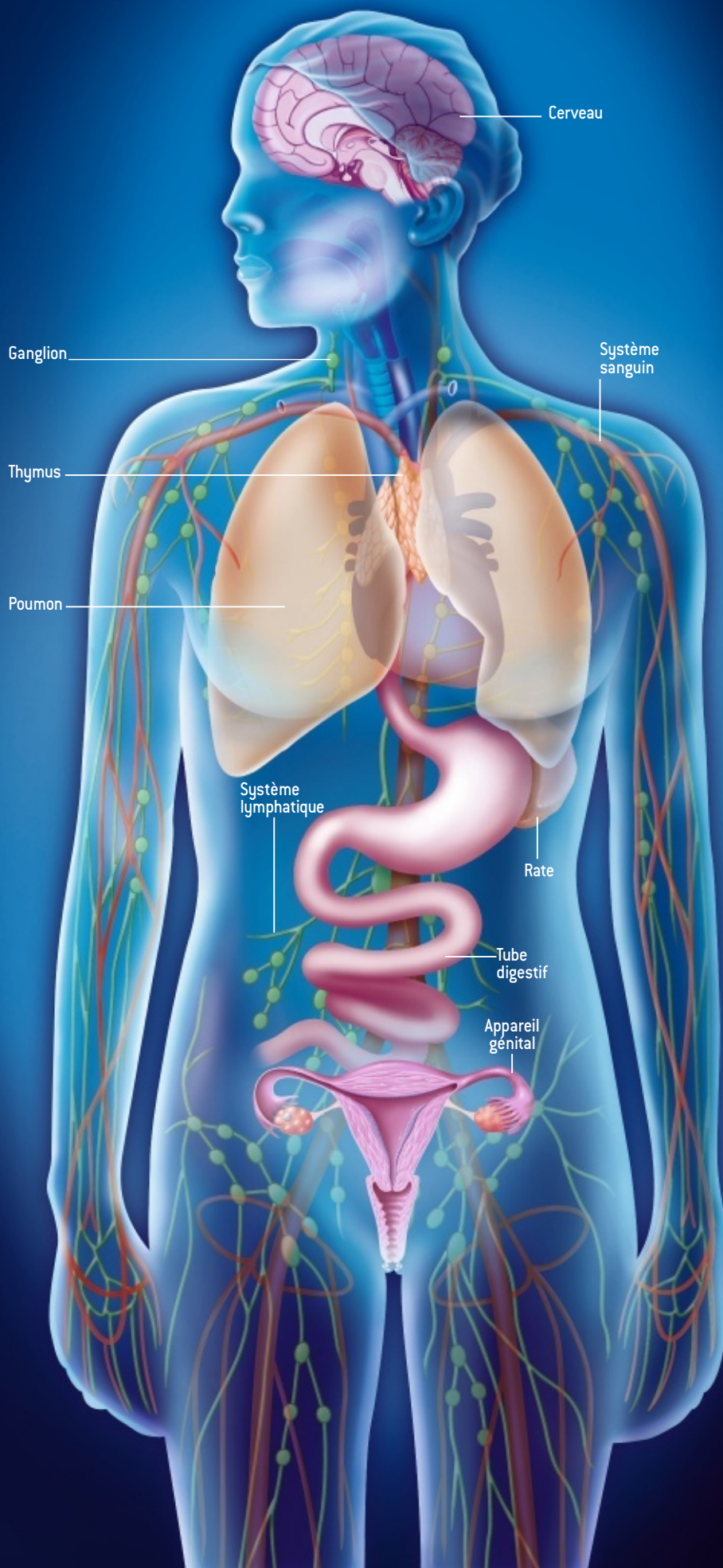
La difficulté est liée à la persistance des lymphocytes *T* mémoire. Alors que la plupart des lymphocytes *T* auxiliaires meurent dès qu'ils ne sont plus utiles, les cellules mémoire vivent longtemps dans l'organisme – jusqu'à plusieurs années pour certaines sous-populations. De plus, les lymphocytes 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

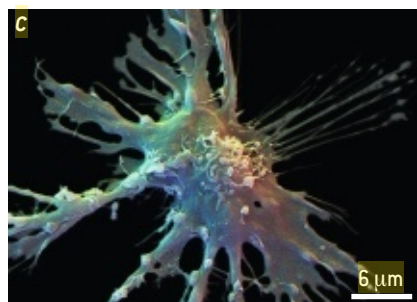
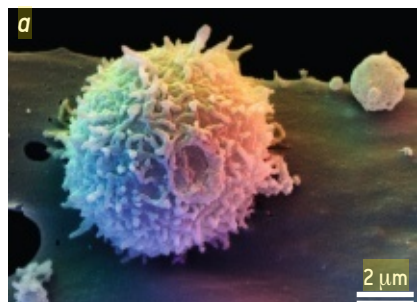
1. NICHÉ DANS DES CELLULES immunitaires – les lymphocytes *T* auxiliaires –, le VIH se dissémine rapidement dans l'organisme au gré de la circulation de ces cellules dans le sang. Les zones les plus contaminées sont le tube digestif, l'appareil génital, le cerveau et le système lymphatique ; dans un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



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.

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-

Un 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.

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