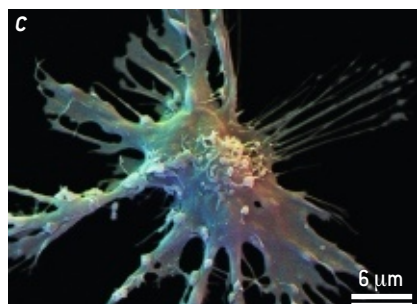
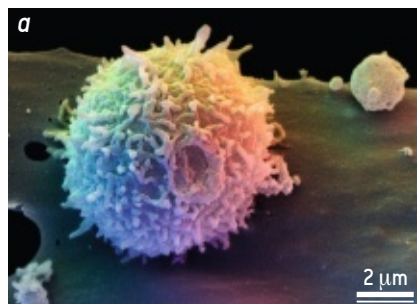


LES AUTEURS

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.

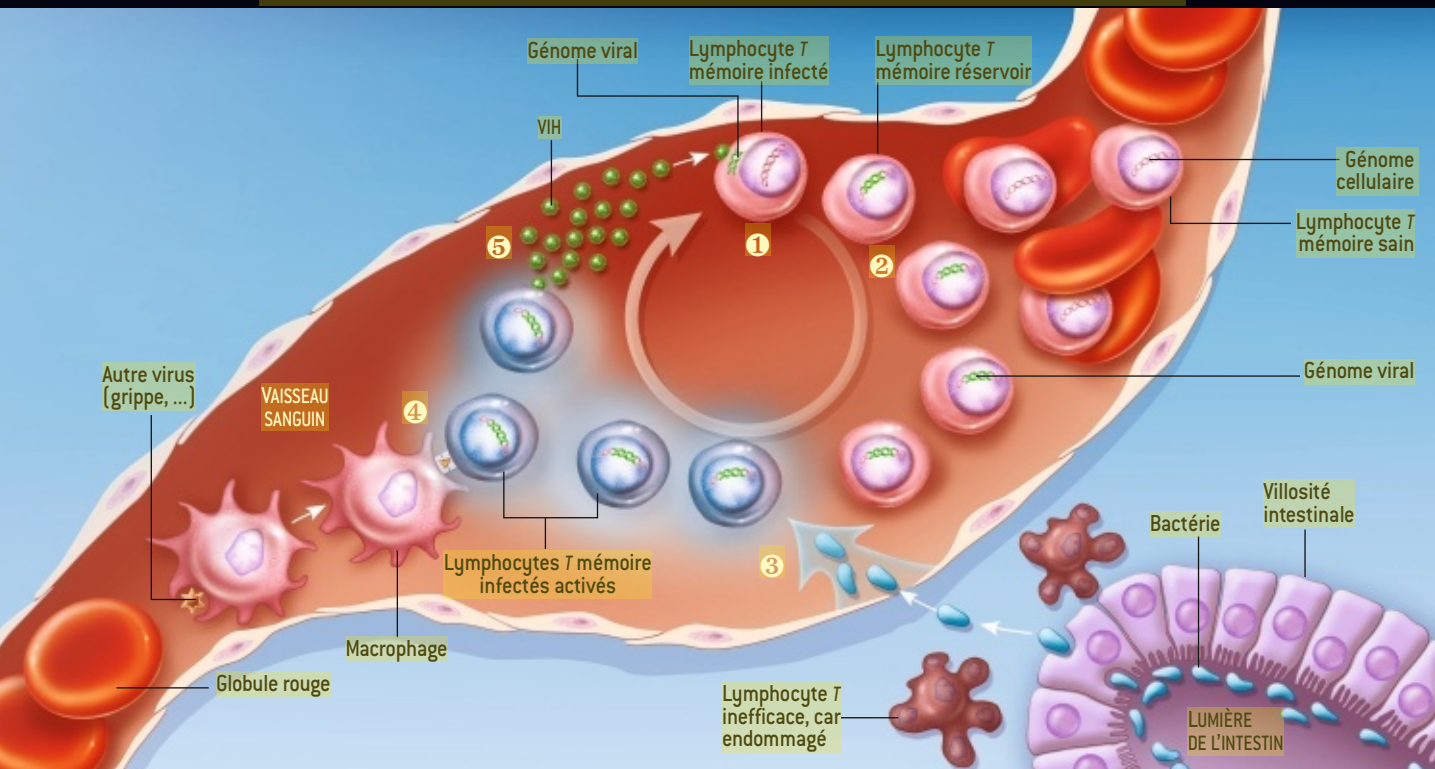
Indépendamment, une réaction immunitaire active les lymphocytes T infectés : par exemple, des bactéries ont franchi la barrière intestinale, peu protégée, car le VIH a endommagé les cellules immunitaires qui l'entourent [3] ; ou encore, un autre virus a été détecté par un macrophage, qui a déclenché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

COMMENT L'INFECTION PAR LE VIH S'AUTO-ENTRETIENT



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- κ 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