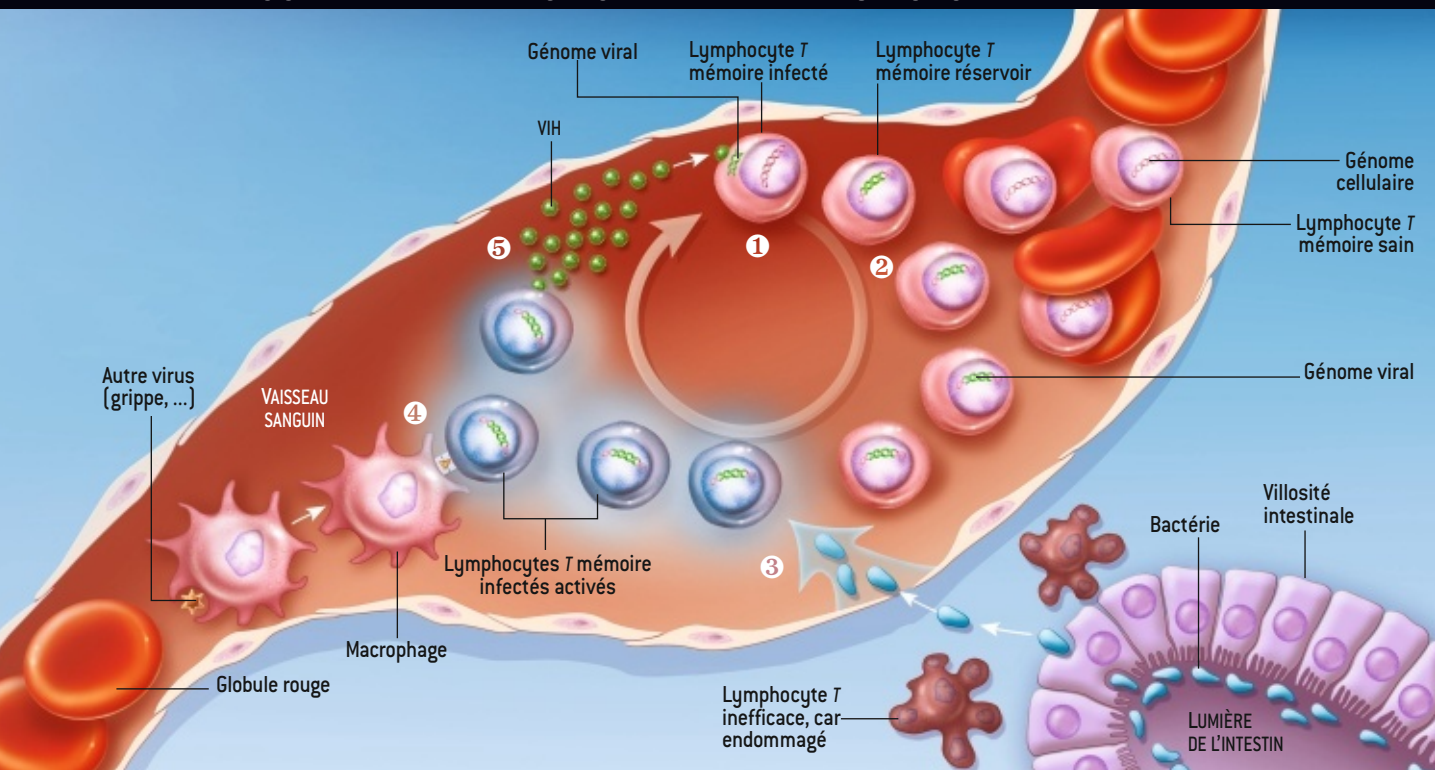




qui ne codent pas de protéine, sont aussi impliqués dans le maintien de la latence virale. C'est le passage à la forme relâchée de la chromatine (l'euchromatine) qui rend les gènes accessibles.

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