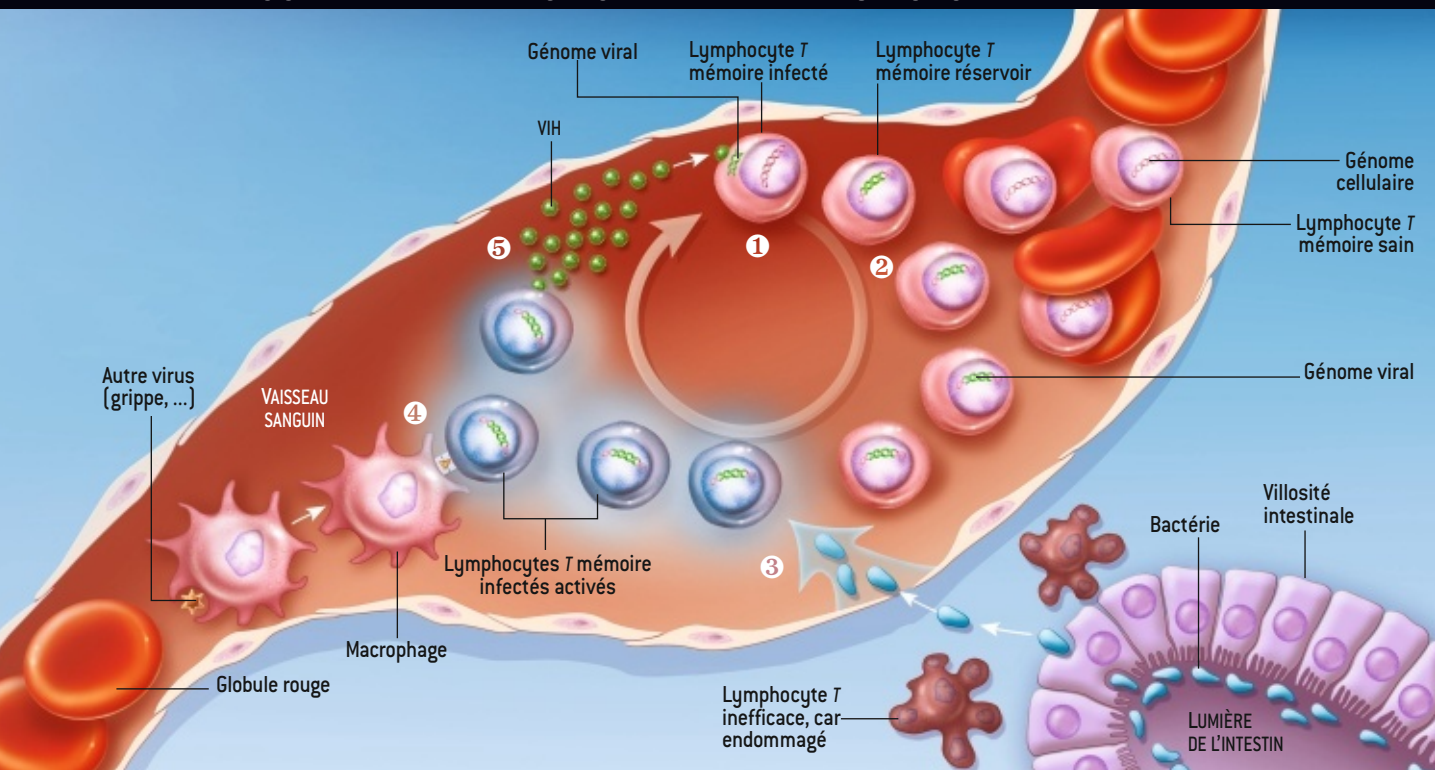




qui ne codent pas de protéine, sont aussi impliqués dans le maintien de la latence virale. C'est le passage à la forme relâchée de la chromatine (l'euchromatine) qui rend les gènes accessibles.

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

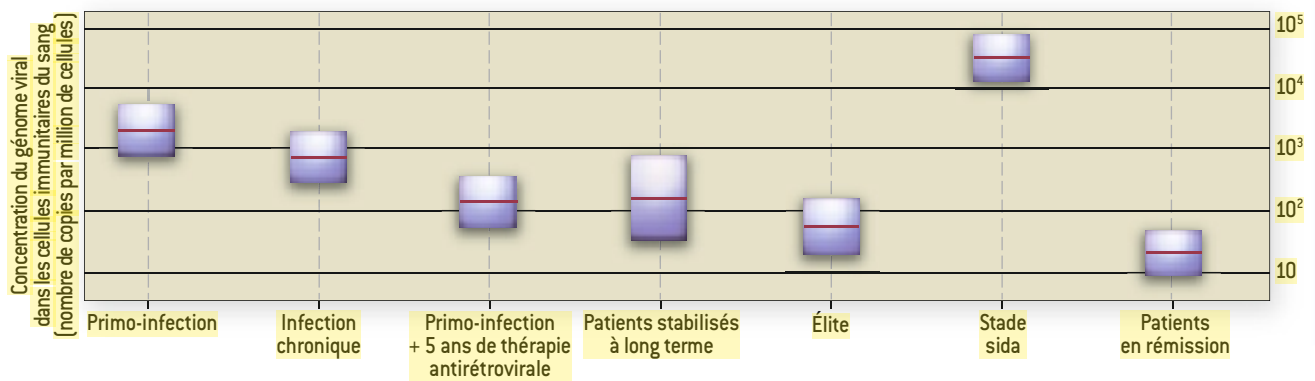
anticancéreux) que les réticences sont nombreuses. Deux essais à très faibles doses sont en cours en Australie et aux États-Unis, afin de vérifier que la stratégie est intéressante.

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



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 – 1 000 à 10 000 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 des 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 galérie Voss - 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.

Rien 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