



HAL
open science

Eradication du VIH : mythe ou réalité ?

Thomas Loustau

► **To cite this version:**

Thomas Loustau. Eradication du VIH : mythe ou réalité ?. CNRIUT 2023 Saint Pierre - La Réunion, IUT de Saint Pierre, Jun 2023, Saint Pierre (La Réunion), La Réunion. hal-04326674

HAL Id: hal-04326674

<https://hal.science/hal-04326674>

Submitted on 6 Dec 2023

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Eradication du VIH : mythe ou réalité ?

Thomas Loustau¹, Clémentine Wallet¹, Christian Schwartz¹, Olivier Rohr¹

thomas.loustau@unistra.fr,
olivier.rohr@unistra.fr

clementine.wallet@unistra.fr,

christian.schwartz@unistra.fr,

¹ IUT Louis Pasteur, Université de Strasbourg
Dynamique des interactions hôte-pathogène (DHPI), EA 7292

Thèmes – Chimie - Biologie - Santé

Résumé –

La transmission d'un virus pathogène d'un animal à l'Homme entraîne l'émergence de maladies infectieuses régulièrement responsables de pandémies. Parmi ces virus, le VIH (Virus de l'immunodéficience humaine) continue, par l'absence de traitement curatif, de constituer une menace globale pour la santé humaine. Malgré l'efficacité des traitements antirétroviraux actuels pour inhiber la multiplication du VIH chez les patients infectés, leur arrêt s'accompagne d'un rebond de la virémie dû à l'incapacité de ces derniers à cibler les cellules latentes possédant le génome viral intégré sans le produire. Les réservoirs de cellules latentes se forment rapidement après la primo-infection et constituent un obstacle majeur à l'éradication virale. La recherche de nouveaux traitements antiviraux ciblant la latence cellulaire du VIH est donc primordiale. La stratégie la plus prometteuse pour supprimer les cellules latentes, dites « shock and kill », consiste à les réactiver pour qu'elles soient ensuite ciblées par les antirétroviraux ou le système immunitaire. Les agents de sortie de latence (LRA), décrits ici, représentent l'avenir de la thérapie anti-VIH.

Mots-Clés – Epidémiologie, virus VIH, traitements, latence virale.

1 Introduction

Le syndrome de l'immunodéficience acquise (SIDA), a été reconnu en tant que maladie émergente en 1981, à la suite d'une augmentation alarmante de cas mortels d'infections opportunistes et de tumeurs malignes rares chez une population saine de jeunes homosexuels. Si la première théorie faisait référence à un organisme sexuellement transmissible, le rétrovirus nommée virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (VIH-1) sera dès 1983 identifié en tant qu'agent responsable de cette maladie infectieuse.

L'infection par le VIH demeure un problème de santé publique majeur causant la mort de 32,7 millions de personnes des suites de maladies liées au SIDA depuis le début de l'épidémie. En 2021, le monde comptait encore 38 millions de personnes vivant avec le VIH. Le nombre de nouvelles infections l'année dernière est évalué à 1,5 millions contre 2,8 millions en 1998 et le nombre de morts liés à cette infection est égal à 650 000 personnes, soit un mort par minute (ONUSIDA, 2021). Ces chiffres cachent néanmoins de fortes disparités régionales, avec plus de deux tiers des personnes séropositives vivant en Afrique subsaharienne.

2 Traitements d'aujourd'hui et enjeux de demain

Sans traitement, l'infection par le VIH entraîne une immunodépression, par déplétion quantitative et qualitative des cellules immunitaires lymphocytes T CD4+, principales cibles du virus. En l'absence de traitement, la réplication permanente du traitement et cette immunodépression évolue vers le stade SIDA avec l'apparition de maladies opportunistes et inflammatoires conduisant au décès. Le pronostic de l'infection à VIH a été modifié avec la découverte des thérapies antirétrovirales combinées. Les molécules antirétrovirales sont en général associées en trithérapies incluant des familles à actions pharmacologiques différentes. Ces trithérapies ciblent différentes étapes du cycle de multiplication du virus, permettant de réduire sa réplication. La prise continue de ces traitements permet d'abaisser la charge virale circulante en-dessous du seuil de détection et de restaurer l'immunité. Depuis l'arrivée des antirétroviraux dans les années 90, l'optimisation des molécules a permis d'augmenter l'efficacité de ces derniers (Fig. 1; Lee, Amin, and Carr 2014).

Malgré les avancées, la prise en charge de l'infection doit faire face à plusieurs enjeux. L'efficacité des thérapies antirétrovirales est conditionnée par une prise quotidienne stricte et une mauvaise observance de la part des personnes sous traitement peut entraîner l'inefficacité de ce dernier ainsi que favoriser la sélection de variants

viraux résistants.

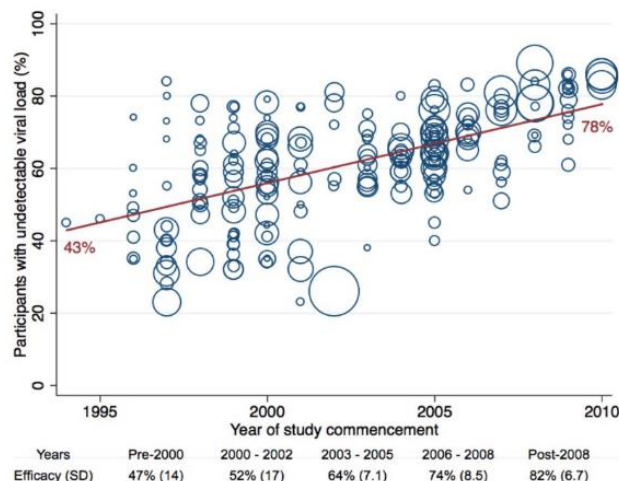


Figure 1 – Efficacité des traitements antirétroviraux selon l'année de début de l'étude. Graphique à bulles affichant la variation de l'efficacité antivirale. Chaque bulle représente un groupe de traitement individuel, proportionnellement à sa taille.

Sur le plan médico-économique, la prise en charge thérapeutique et le suivi clinique de l'infection à VIH ont également un coût important en termes de santé publique et engendrent de fortes disparités avec seulement 70% des personnes atteintes du VIH ayant aujourd'hui accès aux thérapies antirétrovirales.

Mises ensemble, ces limitations sont autant d'arguments aux efforts de recherche fournis pour la mise au point de stratégies curatives de l'infection à VIH permettant l'éradication du virus de l'organisme. Cette éradication est avortée en raison de la forte capacité du VIH à intégrer rapidement le génome des cellules de son hôte et d'y persister à long terme sous forme latente. L'ensemble des cellules ayant intégrées le virus à l'état latent est qualifié de réservoir viral. La caractérisation et l'étude de stratégies permettant l'élimination du réservoir viral sont donc primordiales et constituent le dernier palier thérapeutique conduisant à l'éradication du VIH.

3 Cibler l'élimination des réservoirs latents

Actuellement, deux stratégies sont à l'étude : la 1^{ère} vise une guérison stérilisante, cherchant à éliminer toutes traces de virus, et la 2^{ème} consiste en une guérison fonctionnelle par réduction de la taille des réservoirs, afin d'atteindre un contrôle à long terme de la réplication virale. La guérison stérilisante a pour objectif de reproduire les fameux cas des patients de Berlin et de Londres, seules personnes guéries du VIH-1. Ils avaient reçu une greffe de cellules souches hématopoïétiques ne possédant pas le récepteur CCR5 à leurs surfaces, récepteur permettant normalement au VIH de rentrer dans les cellules. Mais ce type de greffe est associé à un risque

élevé de mortalité et ne garantit pas l'éradication du virus. Compte tenu de la difficulté de réaliser une guérison stérilisante, la guérison fonctionnelle des patients est devenue une priorité de la recherche mondiale.

Deux approches de guérison fonctionnelle sont envisagées et sont focalisées sur le contrôle des réservoirs latents du VIH. L'approche nommée « shock and kill » visant à réactiver le virus puis à éliminer les cellules infectées et l'approche « block and lock » consistant à rendre le VIH-1 silencieux de façon permanente. La stratégie du « block and lock » est basée sur l'utilisation d'agents favorisant la latence (Latency promoting agent : LPA) et capable de supprimer les niveaux résiduels de transcription virale dans les cellules infectées latentes (Darcis et al. 2015). Ils comprennent des inhibiteurs de la voie NF-kB, de l'ARN polymérase et de l'axe transcriptionnel Tat-LTR.

La stratégie du « shock and kill » est basée sur l'utilisation d'agents supprimeurs de la latence (Latency reversing agent : LRA) pour réactiver la transcription et la réplication du VIH dans les cellules réservoirs afin de les rendre visibles aux cellules immunitaires cytotoxiques. Les LRAs diffèrent par leur mode d'action et leur cibles (Darcis et al. 2015). Ils peuvent cibler (1) la libération des facteurs de l'initiation et de l'élongation de la transcription virale (NF-kB, P-TEFb), (2) la modulation épigénétique du promoteur viral pour favoriser la transcription (inhibiteur de HDAC) et (3) l'élimination immunitaire des cellules réactivées (Perreau et al., 2017). Une efficacité sur la réactivation virale *ex vivo* et parfois *in vivo* a été montrée, cependant aucun LRA n'avait d'action sur la diminution des réservoirs viraux et certains LRAs présentent une toxicité cellulaire (Ait-Ammar et al. 2020). Ces données ont poussé les chercheurs à admettre que des combinaisons de deux agents ou plus avec des mécanismes d'actions différents sont nécessaires, tout comme la découverte d'autres cibles pour les LRAs. Dans cette perspective, les travaux de notre laboratoire se sont portés sur le facteur de transcription CTIP2, fortement exprimé dans le réservoir anatomique du système nerveux central représenté par les macrophages résidents.

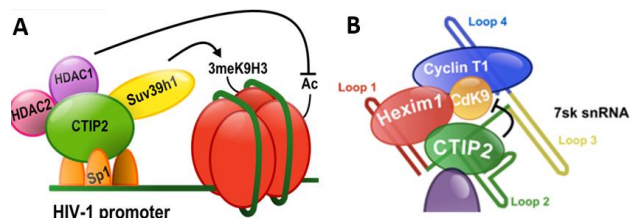


Figure 2 – Influence du facteur CTIP2 dans l'établissement (A) et la persistance (B) de la latence virale.

CTIP2 joue un rôle central dans l'établissement et la persistance de la latence, en servant de plateforme

d'ancrage à de multiples complexes protéiques induisant la méthylation des histones et la formation d'hétérochromatine au niveau du promoteur viral (Fig. 2A) ou l'inactivation du complexe de transcription P-TEFb (Fig. 2B) (Marban et al. 2007 ; Cherrier et al. 2013). Plus récemment, nous avons mis en évidence le rôle de CTIP2 dans l'inhibition de la réponse inflammatoire antivirale médiée par la sécrétion de cytokines de type interféron. L'identification des mécanismes régulant l'expression de CTIP2 et de l'ensemble de ses partenaires d'interactions dans les cellules du système nerveux central, contribuerait sans doute à la mise en place de nouvelles stratégies thérapeutiques aussi bien dans le « shock and kill » que dans le « block and lock ».

4 Conclusions

La thérapie antirétrovirale a considérablement amélioré la prise en charge de l'infection par le VIH-1, ainsi que la survie des patients. Malgré cela, l'arrêt de la thérapie conduit à un rebond qui se produit à partir de réservoirs cellulaires de virus latents. Ces réservoirs persistent sur de longue durée et ne peuvent être ciblés par les thérapies actuelles. La transcription du VIH-1 est rendue silencieuse par des modifications épigénétiques, restant un obstacle majeur à l'éradication et la guérison des patients. La compréhension des mécanismes moléculaires impliqués dans l'établissement et le maintien de la latence du VIH-1 et les progrès significatifs réalisés dans le développement des agents d'inversion de la latence, laissent entrevoir un espoir grandissant de réussir à vaincre le virus dans la prochaine décennie.

Références

- [1] Ait-Ammar, Amina, Anna Kula, Gilles Darcis, Roxane Verdikt, Olivier Rohr, and Carine Van Lint. 2020. 'Current Status of Latency Reversing Agents Facing the Heterogeneity of HIV-1 Cellular and Tissue Reservoirs'. *Frontiers in Microbiology*.
- [2] Cherrier, Thomas, Valentin Le Douce, Sebastian Eilebrecht, Raphael Riclet, Céline Marban, Franck Dequiedt, Yannick Goumon, et al. 2013. 'CTIP2 Is a Negative Regulator of P-TEFb'. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*
- [3] Darcis, G., and Van Lint, C. 2017. HIV Latency: Should We Shock or Lock? *Trends Immunol*.
- [4] Lee, Frederick J., Janaki Amin, and Andrew Carr. 2014. 'Efficacy of Initial Antiretroviral Therapy for HIV-1 Infection in Adults:'. *PLOS ONE*
- [5] Marban, Céline, Stella Suzanne, Franck Dequiedt, Carine Van Lint, Dominique Aunis, and Olivier Rohr. 2007. 'Recruitment of Chromatin-Modifying Enzymes by CTIP2 Promotes HIV-1 Transcriptional Silencing'.
- [6] Perreau, Matthieu, Riddhima Banga, and Giuseppe Pantaleo. 2017. 'Targeted Immune Interventions for an HIV-1 Cure'. *Trends in Molecular Medicine*