

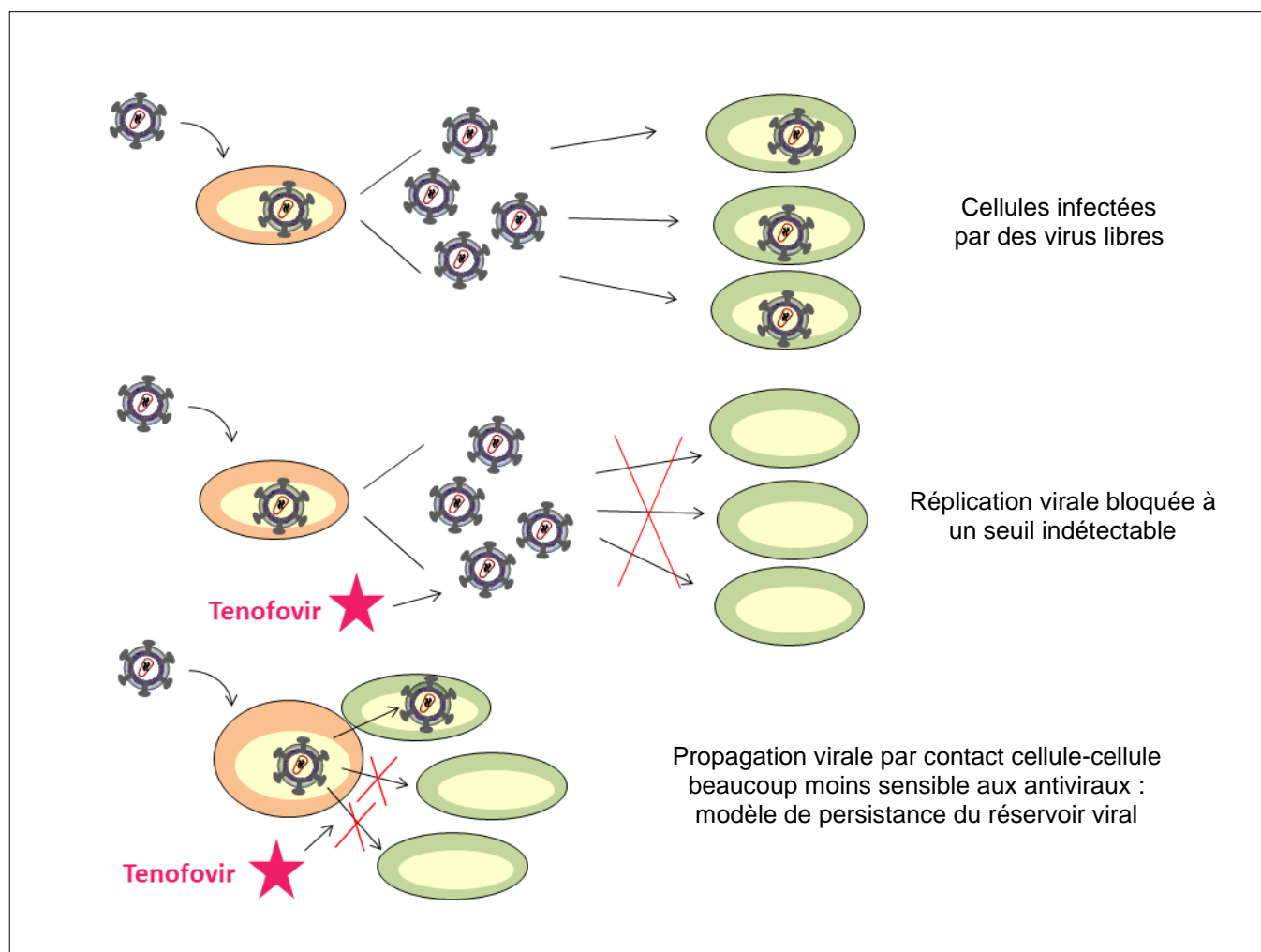


Le but de SIDABLOG est d'exposer, par le biais de lettres d'informations bimensuelles accessibles à tous, le contenu d'articles scientifiques récemment publiés dans les plus importantes revues internationales.

Comment les virus des réservoirs échappent aux traitements

Les multithérapies demeurent les seuls traitements permettant de ralentir ou de bloquer la multiplication du VIH mais elles ne permettent pas l'élimination totale du virus. En effet, des virus persistent et se répliquent dans certains types cellulaires dits « réservoirs », malgré les traitements. Aujourd'hui, on comprend mieux ce phénomène.

Le Pr Baltimore et ses collaborateurs se sont effectivement intéressés à la sensibilité des infections aux drogues en fonction de la quantité de virus. Ils ont alors infecté une lignée cellulaire par différentes quantités de VIH et en présence du Ténofovir (inhibiteur nucléotidique de la reverse transcriptase). Ils ont montré alors, qu'à de faibles quantités de particules virales, tous les virus sont bloqués alors qu'à de fortes quantités certains se répliquent. Cette résistance au Ténofovir expliquerait l'insensibilité du réservoir viral face aux thérapies antirétrovirales chez les patients.



On pense en effet que cette résistance tient à des transmissions du virus de cellule à cellule sans que l'antiviral puisse s'interposer. En effet, les chercheurs ont montré que les infections effectuées par virus « libres » diminuent fortement en présence d'antirétroviraux alors que celles résultant de contacts entre cellules infectées et cellules saines sont remarquablement moins sensibles aux drogues. Les virus se répliquent ainsi complètement sans que leur « résistance » aux antiviraux n'implique des mutations qui indiqueraient qu'ils ont été en contact avec les médicaments.

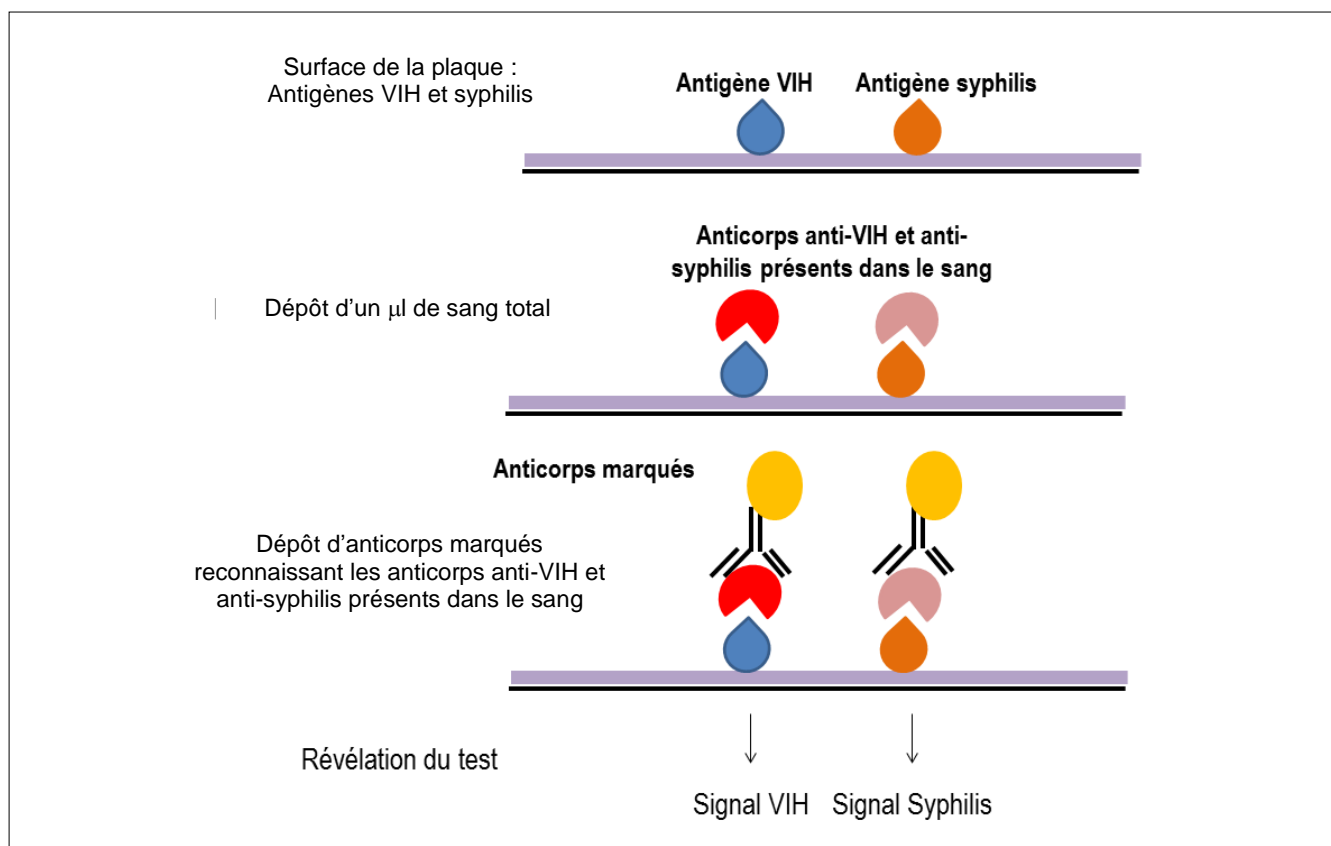
Ainsi, cette propagation virale par contact cellulaire permet au virus d'échapper à toute thérapie et diminue les espoirs de guérison de la maladie.

Cell-to-cell spread of HIV permits ongoing replication despite antiretroviral therapy. Sigal A, Kim JT, Balazs AB, Dekel E, Mayo A, Milo R, Baltimore D. *Nature*. 2011 Aug 17;477(7362):95-8.

Un nouveau test pour le VIH et la syphilis

Un des grands défis actuels consiste à rendre accessible aux plus pauvres les soins les plus modernes. Il s'agit notamment de proposer des tests rapides, simples d'utilisation et peu coûteux, pour pouvoir diagnostiquer des maladies infectieuses. Leur détection apparaît nécessaire au moment de l'accouchement chez les femmes des pays pauvres car des traitements peuvent alors protéger le nourrisson. On vient justement de développer un test de ce type permettant de détecter à la fois le VIH et la syphilis.

Les tests de diagnostic les plus avancés ont besoin d'appareillages inhérents à un laboratoire d'analyse médicale, trop complexes pour les pays pauvres. Or, ce nouveau test se sert des microfluides¹ et peut s'effectuer au sein d'un laboratoire d'analyse et même dans les régions reculées du monde. Cette nouveauté est fondée sur un test ELISA miniaturisé², appelé mChip, aussi sensible qu'un test classique. Il peut être réalisé en une vingtaine de minutes, sans conditions particulières, avec seulement quelques microlitres de sang et pour un coût de 0,10 \$. Ce test, pouvant détecter simultanément plusieurs types d'anticorps, a été développé avec succès pour le VIH et la syphilis.



¹ A l'échelle de quelques microns à quelques centaines de microns.

² Qui nécessite de très faibles quantités de réactifs.

Le but ultime est de créer un dispositif de dépistage de maladies infectieuses pour les femmes enceintes des pays reculés. Ce test pourrait bien évidemment être étendu à d'autres marqueurs détectant des maladies sexuellement transmissibles (chlamydia, blennorragie...).

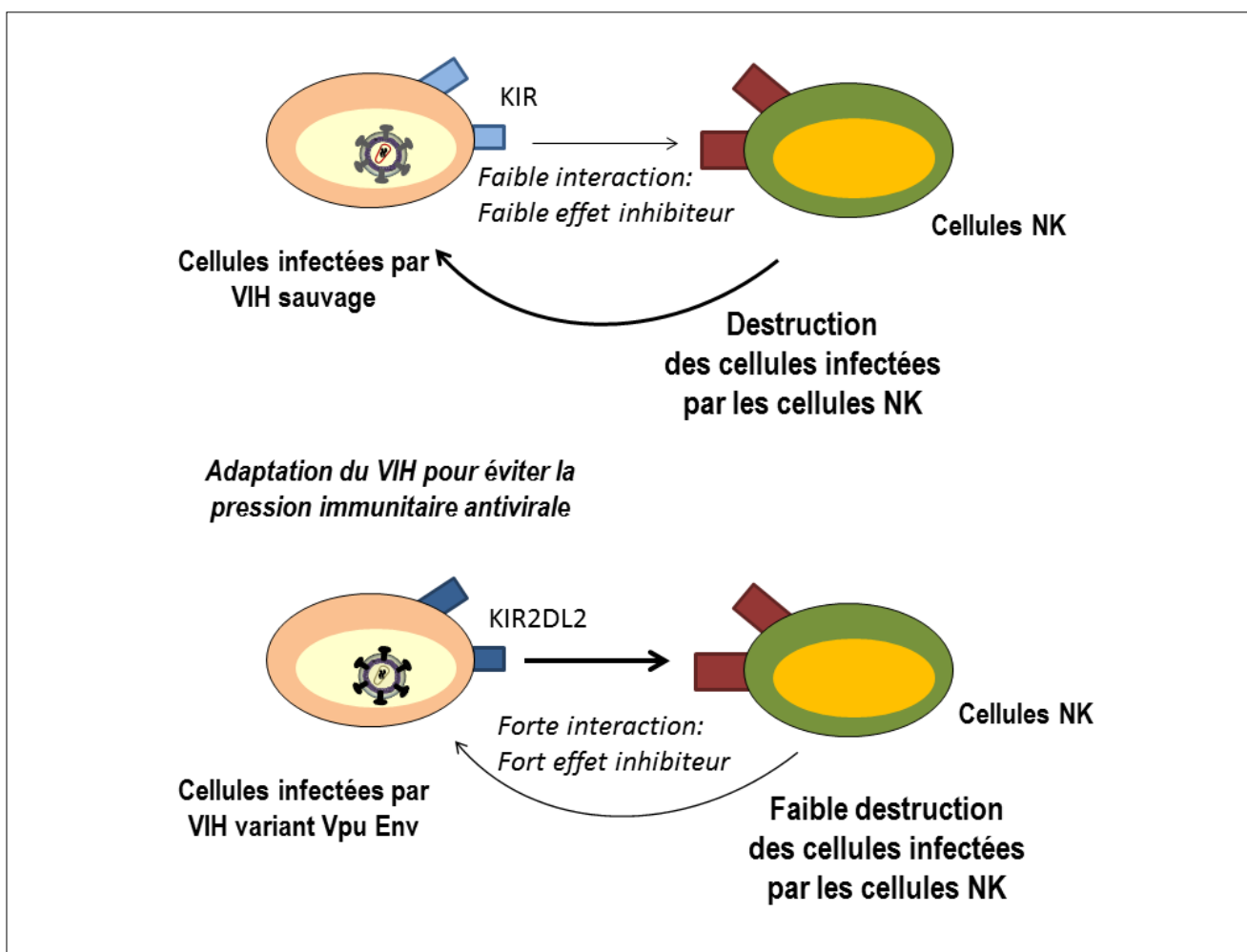
Microfluidics-based diagnostics of infectious diseases in the developing world. Chin CD, Laksanasopin T, Cheung YK, Steinmiller D, Linder V, Parsa H, Wang J, Moore H, Rouse R, Umviligihozo G, Karita E, Mwambarangwe L, Braunstein SL, van de Wijgert J, Sahabo R, Justman JE, El-Sadr W, Sia SK. *Nat Med.* 2011 Jul 31;17(8):1015-9.

Le VIH s'adapte pour échapper aux cellules NK

Les cellules « natural killer » (NK) du système immunitaire nouent différents contacts avec les cellules infectées qu'elles peuvent détruire sans pour autant avoir déjà rencontré le virus³. On sait aujourd'hui que le VIH peut s'adapter pour affaiblir leur réaction.

Pourquoi ? Les récepteurs KIR présents à la surface des cellules NK interagissent avec des ligands retrouvés sur la cellule infectée. On observe une cascade de signalisation précédant la réponse. Ces signaux peuvent activer ou inhiber la destruction de la cellule infectée. Les récepteurs KIR dits inhibiteurs existent alors sous différentes formes.

Des chercheurs américains ont alors émis l'hypothèse que le VIH peut échapper à la reconnaissance des cellules NK en sélectionnant certaines formes de KIR moins efficaces alors pour reconnaître la cellule infectée. Pour se faire, ils ont étudié les relations entre les différentes formes des récepteurs KIR et les variations de composition du VIH au sein d'une cohorte de 91 personnes infectées non traitées.



³ Voir lettre de SIDABLOG n° 48.

Ils ont ainsi identifié 22 positions du génome du VIH où les variations de sa composition sont associées à une forme particulière de KIR. Ceci montre alors que le VIH peut s'adapter aux différentes formes de KIR de l'hôte. Ils se sont alors intéressés à une région spécifique du génome du VIH qui permet de synthétiser les protéines Vpu et Env, toutes deux essentielles à l'infection. Ils ont remarqué que les patients ayant une copie du gène KIR sous la forme KIR2DL2 sont infectés par des variants de Vpu et Env : il s'agit de ceux qui possèdent, au niveau de Vpu, en position 71 une méthionine ou en position 74 une histidine et, au niveau de l'enveloppe, un tryptophane en position 17 ou une méthionine en position 20.

Ils ont ensuite montré *in vitro* que des cellules infectées par ces variants viraux ne sont pas correctement reconnues et détruites par les cellules NK présentant le récepteur KIR2DL2. Les variants du VIH permettent ainsi une meilleure fixation du récepteur inhibiteur KIR2DL2 des cellules infectées qui ralentit la réaction des cellules NK. Par des analyses plus poussées, les chercheurs ont montré que le VIH sélectionne chez les patients dotés de KIR2DL2 les formes variantes afin d'échapper à la reconnaissance des cellules infectées par les NK.

Ainsi le VIH s'adapte aussi pour inhiber la réponse antivirale des cellules NK.

HIV-1 adaptation to NK-cell-mediated immune pressure. Alter G, Heckerman D, Schneidewind A, Fadda L, Kadie CM, Carlson JM, Oniangue-Ndza C, Martin M, Li B, Khakoo SI, Carrington M, Allen TM, Altfeld M. **Nature.** 2011 Aug 3;476(7358):96-100.