

Lettre bimensuelle n°1 (1-15 septembre 2008)

photo de C. Dauguet, Institut Pasteur, grossissement X 190000

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 revues internationales les plus importantes

SIDA : vers une thérapie plus radicale ? L'espoir de la prostratine¹

Les multithérapies demeurent aujourd'hui les seuls traitements permettant de ralentir ou de bloquer la multiplication du virus de l'immunodéficience humaine (VIH) et la progression du syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA) chez les personnes infectées.

Un problème majeur est que le VIH est capable de se modifier sans cesse, ce qui lui permet de ne plus être reconnu et freiné par une simple molécule antivirale. Dès 1996, il est apparu que le virus devenait même indétectable chez des personnes infectées et traitées par des combinaisons d'au moins trois antiviraux. Certaines études suggéraient même que quelques années de traitements permettraient d'éliminer totalement le virus de l'organisme. On sait aujourd'hui que ce n'est malheureusement pas le cas : le SIDA est devenu une maladie chronique² et les traitements doivent être pris tout au long de la vie du patient. Or, ceux-ci sont contraignants, d'une part à cause des effets secondaires, d'autre part à cause de la discipline thérapeutique qu'ils imposent aux patients.

Mais comment expliquer que le virus persiste chez les contaminés en dépit des traitements ? En réalité, si l'élimination du VIH n'est pas encore possible, c'est principalement parce que des virus latents ou « dormants » persistent dans certains types cellulaires et échappent ainsi aux molécules antivirales (figure 1). Ils forment un réservoir viral inaccessible à partir duquel de nouveaux virus peuvent être produits après activation du système immunitaire ou arrêt des traitements.

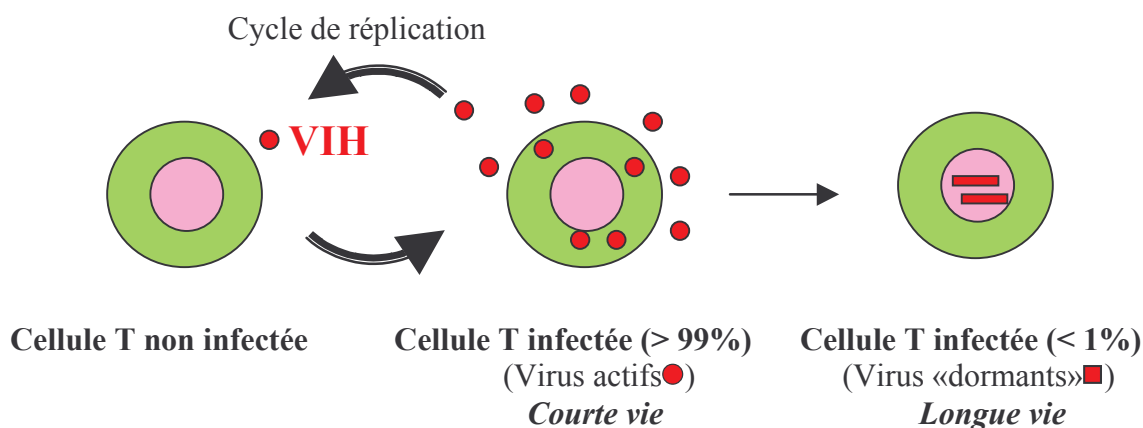


Figure 1 : Réplication et latence du VIH

¹A partir de l'article: *Wender PA, Kee JM, Warrington JM. Practical synthesis of prostratin, DPP, and their analogs, adjuvant leads against latent HIV. Science. 2008 May 2;320(5876):649-52.*

²Rappelons que seule une minorité des 40 millions de personnes vivant avec le VIH/sida dans le monde ont cependant accès aux traitements.

Comment se défaire dès lors de ces virus « dormants » ? Une stratégie d'éradication en deux temps consiste tout d'abord à faire sortir les virus latents de leur réservoir, en les activant par des agents qui les forcent à se répliquer. Une fois sortis, ils peuvent être éliminés à l'aide des multithérapies (figure 2).

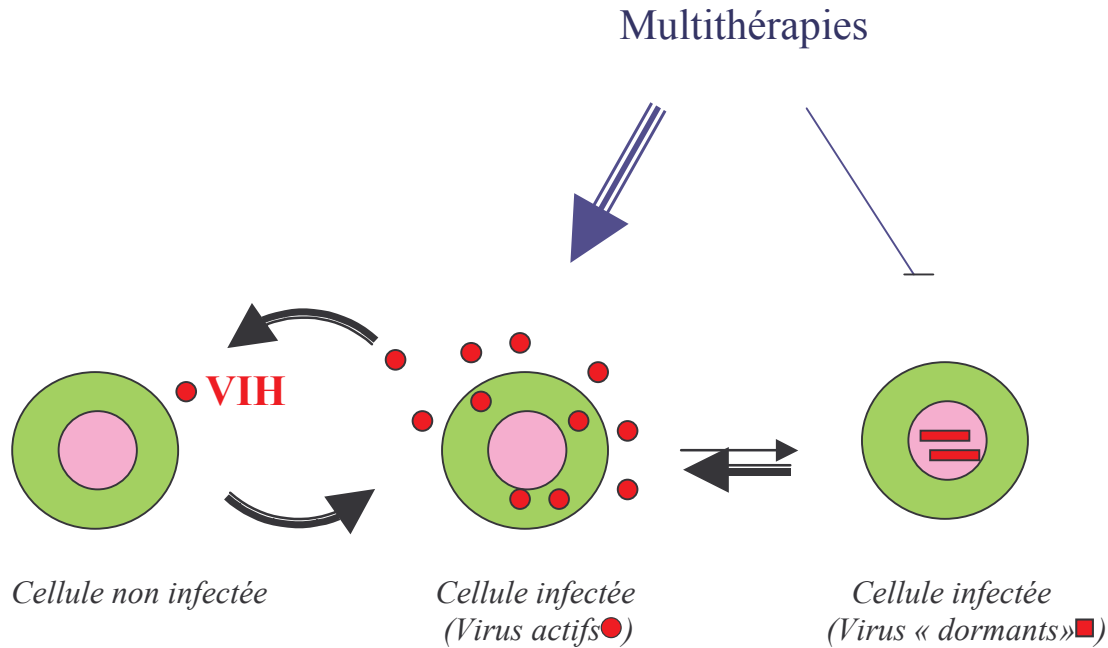


Figure 2 : Stratégie d'élimination du VIH à l'aide de la prostratine

Seuls les virus actifs sont éliminés par les multithérapies. La prostratine réactive l'expression des virus latents qui deviennent sensibles aux traitements.

Jusque là, différents agents activateurs ont été testés chez l'homme mais aucun n'est apparu efficace³. Les patients se voyaient donc contraints d'observer les traitements à vie tout en gardant des virus « dormants » dans leur corps.

Cependant, des recherches récentes ouvrent des perspectives nouvelles. Un autre agent activateur, la prostratine, force le VIH à sortir des cellules du réservoir et bloque la surinfection d'autres cellules. Bien qu'ayant nourri beaucoup d'espoir, cette molécule n'a pourtant pas pu être développée ni testée sur l'homme. En effet, la prostratine a été extraite à partir de différentes plantes, en particulier l'*Homalanthus nutans*, utilisée dans la médecine traditionnelle Samoa (figure 3).



Figure 3 : Homalanthus nutans

³Interleukine-2 et l'acide valproïque ont été testés chez l'homme en combinaison avec un traitement antiviral. Le premier apparaît toxique, le second inefficace.

Malheureusement, ce procédé ne permet pas une production suffisante pour l'étude de ses mécanismes d'action et la recherche de dérivés plus efficaces. Cela freine considérablement son utilisation ou son développement pour tenter d'éradiquer le VIH.

C'est ici que les travaux de *P.A. Wender* et ses collaborateurs (Université de Stanford, Californie) sont particulièrement novateurs. Ces derniers viennent en effet de développer un procédé de synthèse chimique, économique et performant, de la prostratine, et de trois de ses dérivés, le DDP et deux éthers jusqu'alors inconnus (figure 3). Les chercheurs sont partis d'une substance connue, le crotophorbolone, synthétisable au laboratoire à partir de composés commercialisés et peu onéreux. Ce produit est tout d'abord converti en pyrazoline, qui, selon les conditions expérimentales, peut être transformé en prostratine, DPP, ou en deux dérivés éthers.

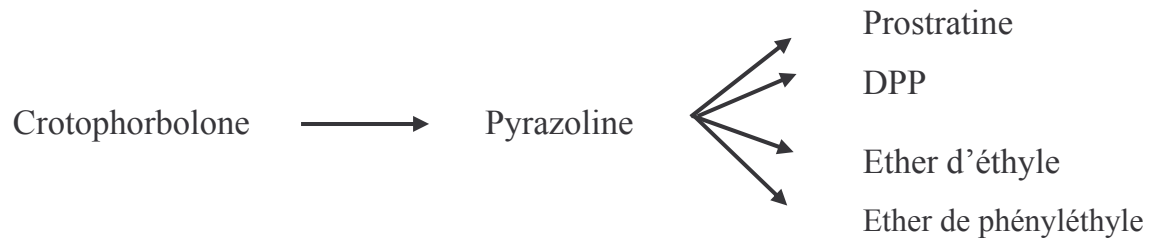


Figure 4 : Synthèse chimique de la prostratine et de dérivés

Le procédé ainsi exposé permet de synthétiser efficacement des quantités de prostratine suffisamment importantes pour développer différents analogues non naturels, potentiellement plus actifs dans le traitement du SIDA. Associées aux multithérapies antivirales ces molécules pourraient permettre d'éliminer enfin le VIH chez les personnes infectées, et d'éviter les désagréments des traitements au long court.

Ces travaux suscitent bien entendu l'espoir de guérir *définitivement* les malades du SIDA. On sait cependant que les essais sur l'homme, réalisés avec d'autres agents activateurs du VIH comme IL-2 ou l'acide valproïque, n'ont pas donné de résultats satisfaisants. On doit donc bien entendu apprécier ces dernières découvertes avec intérêt mais aussi avec prudence.