

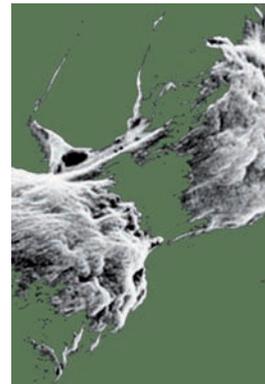
> L'introduction de la multithérapie active en 1996 s'est avérée très efficace et avait entretenu l'espoir d'éradiquer le virus du Sida. Malheureusement, des obstacles à son éradication sont rapidement apparus, notamment la mise en évidence du phénomène de latence virale dans les principales cellules cibles du virus, dont les lymphocytes T CD4⁺ et les cellules microgliales, constituant ainsi des réservoirs. Une compréhension fine des bases moléculaires de cette latence virale est ainsi nécessaire pour permettre d'agir plus efficacement d'un point de vue thérapeutique. <

Un virus tapi dans l'ombre : les bases moléculaires de la latence du VIH-1

Partie I : la physiologie de la latence du VIH-1

Christian Schwartz, Valentin Le Douce,
Thomas Cherrier, Laetitia Redel,
Céline Marban, Dominique Aunis, Olivier Rohr

Depuis l'identification de l'agent causal du syndrome d'immunodéficience acquise (Sida), un rétrovirus baptisé VIH-1 (pour virus de l'immunodéficience humaine 1), par les prix Nobel de médecine 2008 F. Barré-Sinoussi et L. Montagnier à l'Institut Pasteur [1], tous les efforts de recherche se sont concentrés sur des stratégies de traitement et de prévention de cette infection. Aucun vaccin préventif ou thérapeutique n'a, à ce jour, fait preuve d'une réelle efficacité, au point que de nombreuses voix dans le monde de la science appellent à un retour aux fondamentaux de la biologie, cherchant à mieux comprendre le fonctionnement de notre système immunitaire confronté à ce virus pour le moins déroutant [2]. En revanche, depuis 1996, un traitement à base de molécules antivirales est efficace. Ce traitement entraîne l'augmentation du taux de lymphocytes T CD4⁺, la principale cible du virus, à des valeurs proches de la normale et diminue la charge virale qui devient indétectable par les techniques alors utilisées [3, 4]. Malheureusement, même en cas d'observance stricte pendant de nombreuses années, l'arrêt du traitement coïncidait avec une détection à nouveau positive du virus, mettant à mal les prédictions des premiers modèles basés sur la demi-vie des différents types



cellulaires infectés et qui annonçaient une éradication complète du virus après trois années de traitement [4]. Or, l'un des principaux obstacles à l'éradication du virus est l'existence de virions intégrés sous forme latente dans les principales cellules cibles cellulaires. Dans cette première partie, nous nous focaliserons sur les mécanismes moléculaires impliqués dans l'établissement et le maintien de la latence virale. Celle-ci est définie par la persistance du virus dans une cellule hôte sans production de virions.

cellulaires infectés et qui annonçaient une éradication complète du virus après trois années de traitement [4]. Or, l'un des principaux obstacles à l'éradication du virus est l'existence de virions intégrés sous forme latente dans les principales cellules cibles cellulaires. Dans cette première partie, nous nous focaliserons sur les mécanismes moléculaires impliqués dans l'établissement et le maintien de la latence virale. Celle-ci est définie par la persistance du virus dans une cellule hôte sans production de virions.

Mise en évidence de la latence du VIH-1

Le VIH-1 est un lentivirus de la famille des rétrovirus dont l'information génétique, codée sous forme d'ARN, est rétrotranscrite en ADN double brin avant d'être intégrée dans le génome de la cellule hôte. Il a rapidement été établi que certains virus pouvaient s'intégrer de manière latente dans les lymphocytes T CD4⁺ de

C. Schwartz, O. Rohr :
Inserm Unité 575
Physiopathologie du système
nerveux central,
Institut de virologie,
3 rue Koeberlé,
67000 Strasbourg, France ;
IUT de Schiltigheim,
1 allée d'Athènes,
67300 Schiltigheim, France.

schwartz.christian@iutlpa-strasbg.fr

V. Le Douce, T. Cherrier, L. Redel,
C. Marban, D. Aunis :
Inserm Unité 575
Physiopathologie du système
nerveux central,
Institut de virologie,
3 rue Koeberlé
67000 Strasbourg, France.

La partie II de cet article : « Un virus tapi dans l'ombre : réactivation et implications thérapeutiques », paraîtra dans le prochain numéro de *Médecine/Sciences* (n° 3, mars 2010).

patients infectés et non traités. Cet événement, bien que rare puisque concernant une cellule sur un million, est d'importance car il expliquait la persistance de ces virus dans l'organisme malgré les thérapeutiques antivirales utilisées. L'hypothèse de la constitution de réservoirs pour le virus a alors été proposée [5, 6]. Ce concept de réservoir a pris toute son importance peu de temps après l'introduction de la multithérapie active en 1996, quand plusieurs auteurs ont démontré la persistance du virus, qui s'était intégré de manière latente dans des cellules T CD4⁺, chez des patients traités par au moins trois molécules antirétrovirales² (ce que l'on désigne par le terme HAART pour *highly active anti retroviral therapy*), ruinant alors les espoirs fondés sur l'éradication totale du virus [7-9].

Depuis lors, il a été montré que d'autres types cellulaires que les lymphocytes T CD4⁺ pouvaient servir de réservoir du VIH-1 [32] : c'est le cas des cellules de la lignée monocyte-macrophage [10] dont les cellules microgliales qui sont les macrophages résidents du système nerveux central [11], et des cellules dendritiques [12].

Les mécanismes moléculaires à l'origine de la latence virale

L'établissement de la latence virale

Deux modalités différentes interviennent dans le processus de la latence selon qu'elle est mise en place avant ou après l'intégration de l'ADN viral du VIH-1 dans le génome de la cellule hôte. La première, dite latence préintégrative, survient, comme son nom l'indique, avant l'intégration de l'ADN dans le génome de la cellule infectée. Elle est très fréquemment observée dans les cellules T CD4⁺ naïves [13], mais s'avère être très labile et ne perdure pas longtemps dans la cellule hôte. Elle n'est donc pas cliniquement importante dans la mesure où elle ne peut expliquer la persistance à long terme du virus, et donc la réapparition d'une virémie détectable après l'arrêt de la multithérapie. Toutefois, certains travaux réalisés *in vivo* ont montré que cette population n'était pas sans importance dans la formation des réservoirs viraux [14]. En effet, bien que faiblement infectées, les cellules naïves sont néanmoins porteuses du virus. C'est le second type de latence, post-intégrative, qui explique le mieux la persistance à long terme du virus dans les réservoirs cellulaires. Ses bases moléculaires commencent à être connues mais

des zones d'ombre subsistent. Dans les lymphocytes T CD4⁺, il semble acquis que l'établissement de cette latence ne se fait pas dans les cellules naïves mais dans des cellules activées qui retournent à l'état de repos, rejoignant le groupe des cellules T CD4⁺ mémoires [7, 15]. Quant au lieu d'intégration dans le génome de la cellule hôte, des données initiales suggéraient que le provirus s'intégrait dans des zones hétérochromatiniennes. Dans la mesure où les gènes localisés dans ces zones sont silencieux, cette observation expliquait en même temps le mécanisme de l'établissement et du maintien de la latence virale. Des travaux plus récents montrent que l'intégration se fait préférentiellement dans des régions transcriptionnellement actives [16]. Ces auteurs ont en effet montré, en utilisant la technique de PCR inverse, que sur 74 sites d'intégration analysés dans des cellules T CD4⁺ mémoires prélevées chez 16 patients, 93 % se trouvaient dans des introns de gènes transcriptionnellement actifs. Cette découverte, qui a été confirmée dans un modèle cellulaire de latence virale (cellules Jurkat ou J-LAT), pose un problème, dans la mesure où il est apparemment paradoxal qu'un génome intégré dans un gène transcriptionnellement très actif puisse être silencieux. Comment, dès lors, expliquer l'établissement de la latence virale alors que le provirus est localisé dans de l'euchromatine ? Les mécanismes sous-jacents à l'établissement de la latence virale, dans ce cas de figure, font appel à l'interférence transcriptionnelle [17, 18] (voir Encadré).

L'interférence transcriptionnelle

L'interférence transcriptionnelle peut se réaliser d'au moins trois manières différentes, selon la polarité de l'intégration du provirus dans le génome de la cellule hôte.

Si la région 5' du promoteur du VIH-1 est insérée dans une orientation similaire à celle du promoteur du gène de la cellule hôte (polarité positive), alors deux mécanismes peuvent rendre compte de l'établissement de la latence virale :

- le premier mécanisme repose sur le fait que le promoteur du gène de la cellule hôte est très fort et donc que la transcription sera préférentiellement initiée à partir de ce dernier au détriment du promoteur du VIH-1 (mécanisme de l'occlusion du promoteur).
- le deuxième mécanisme repose sur un détournement des facteurs de transcription requis pour l'activité du promoteur du VIH-1 par des éléments du promoteur ou par des *enhancers* du gène situés à proximité du site d'intégration du VIH-1 (mécanisme de compétition pour les facteurs de transcription).

Enfin, si les promoteurs des gènes de l'hôte et du virus sont en opposition de phase (polarité négative), il peut en résulter une diminution de l'activité des deux promoteurs, en tout cas du promoteur le plus faible qui, dans ce cas de figure, est celui du VIH-1 (mécanisme de la collision des complexes d'ARN polymérase).

Le maintien de la latence virale

Une fois l'ADN proviral intégré et la latence établie, des mécanismes assurant le maintien de celle-ci vont entrer en jeu, qui expliquent la persistance à long terme du virus. De tels mécanismes reposent essentiellement sur l'organisation chromatinienne. En effet, la structure de la

² Parmi celles-ci, on distingue des inhibiteurs de la transcriptase inverse, des inhibiteurs de protéases, inhibiteurs d'intégrase, ou inhibiteurs de fusion ou d'entrée cellulaire.

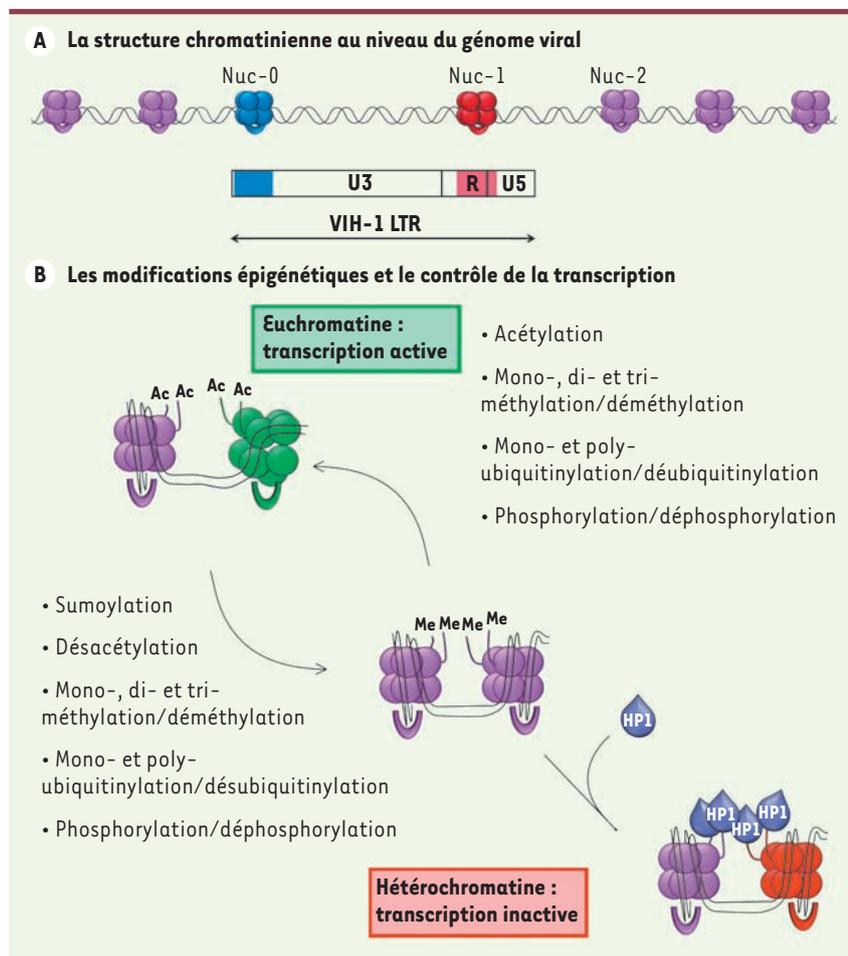


Figure 1. Relation entre la structure de la chromatine et la transcription du génome viral.

A. La structure chromatinienne au niveau du génome viral. Deux nucléosomes, nuc0 et nuc1, sont positionnés de manière précise dans le LTR du provirus VIH-1. Le nucléosome nuc1, localisé au niveau du site d'initiation de la transcription, peut être remodelé/perturbé par l'activité de molécules modifiant la structure de la chromatine [19]. **B.** Les modifications épigénétiques et le contrôle de la transcription. La régulation de la transcription des gènes est influencée par l'état de compaction de la chromatine. Ainsi, l'hétérochromatine, qui correspond à de la chromatine compacte, va empêcher la transcription des gènes alors que l'euchromatine, la forme relâchée, va favoriser celle-ci. Le passage d'une forme de chromatine à l'autre est réalisé grâce aux modifications épigénétiques, représentant le code histone. Les modifications épigénétiques associées à un état transcriptionnellement inactif vont permettre le recrutement des protéines de l'hétérochromatine (HP1) qui vont alors structurer la chromatine en hétérochromatine.

chromatine, selon qu'elle est plus ou moins condensée, intervient dans le statut plus ou moins actif de la transcription. Il a été montré par ailleurs que l'organisation chromatinienne du génome du VIH-1, quel que soit le site d'intégration viral, était toujours la même, avec notamment une organisation nucléosomale particulière au niveau du promoteur [19] (Figure 1). Cette organisation en nucléosomes permet la compaction de la chromatine et empêche la machinerie transcriptionnelle de base et les facteurs transcriptionnels d'accéder facilement à l'ADN du promoteur afin d'y initier la transcription [31]. L'état de compaction de la chromatine résulte d'une dynamique entre des facteurs favorisant la condensation et ceux la défavorisant. La structure compactée ou condensée est associée à des modifications post-traductionnelles des molécules d'histones, notamment les histones H3 et H4 [20, 31]. Ces modifications peuvent être de cinq types (acétylation, méthylation, phosphorylation, sumoylation et ubiquitinylation) et c'est la combinaison de ces modifications qui constitue un code histone qui sera traduit en un état inactif ou actif de la chromatine [21, 33] (Figure 1).

Ce contrôle épigénétique de la structure de la chromatine est ainsi très important et constitue donc un moyen de régulation de l'expression des gènes en général, et de la latence virale en particulier. Les histones des nucléosomes nuc0 et nuc1 du promoteur du VIH-1 sont constitutivement déacétylées dans toutes les lignées cellulaires servant à modéliser la latence virale, suggérant fortement l'intervention d'enzymes douées d'activité déacétylase. Parmi les facteurs permettant le recrutement de ces dernières, nous pouvons citer l'homodimère p50-p50, LSF1, YY1 et le récepteur de l'hormone thyroïdienne. Ce recrutement se fait *via* des sites distincts sur le promoteur du VIH-1 [22]. Par ailleurs, des données récentes [23] obtenues dans les lymphocytes T font état du recrutement d'un complexe de protéines ayant des activités déacétylase et méthyltransférase au niveau du promoteur proximal du VIH-1. Ce recrutement est associé à des modifications épigénétiques considérées comme des marques répressives, avec notamment la triméthylation de la lysine 9 de l'histone H3 qui suit sa déacétylation, modifications à l'origine du recrutement des facteurs de la famille HP1 (*heterochromatin protein 1*) [23].

Un recrutement des activités déacétylases a aussi été décrit dans les cellules microgliales qui constituent également un réservoir pour le VIH-1 (Figure 2). Les mécanismes moléculaires à l'origine de l'établissement et du maintien de la latence virale dans ce type de

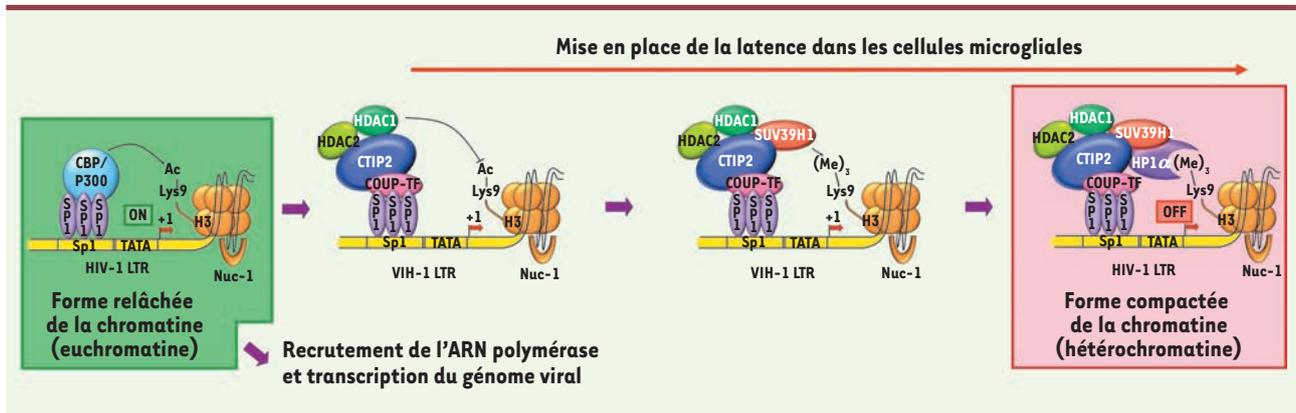


Figure 2. Mise en place de la latence dans les cellules microgliales. Le complexe protéique recruté par CTIP-2 au niveau des sites sp1 du promoteur du VIH-1 dans les cellules microgliales est composé des déacétylases HDAC1 et 2, de l'histone méthyltransférase SUV 39H1 et des protéines HP1. Dans un état transcriptionnellement actif, la lysine 9 de l'histone H3 est acétylée grâce au complexe CBP/p300 recruté au niveau des sites sp1. Ce complexe peut être déplacé par CTIP-2, au niveau de ces mêmes sites, qui recrute alors le complexe de manière séquentielle, avec tout d'abord les désacétylases HDAC1 et 2 qui désacétylent les histones à proximité du promoteur, dont la lysine 9 de l'histone H3 de nuc1. Puis l'histone méthyltransférase est recrutée, et ajoute trois groupements méthyl sur cette lysine. Enfin, les protéines HP1 sont recrutées et induisent une compaction de la chromatine par stabilisation du nucléosome nuc1.

cellules font appel à un cofacteur du facteur de transcription COUP-TF (*chicken ovalbumin upstream promoter transcription factor*): CTIP2 (*COUP-TF-interacting protein 2*). Ce facteur intervient à la fois au cours de la phase précoce et au niveau de la phase tardive de la transcription du VIH-1 [24, 25]. L'action de CTIP2 passe par une interaction avec les facteurs COUP-TF et Sp1 au niveau des trois sites Sp1 du LTR (*long terminal repeat*) du VIH-1, qui pourra ainsi recruter un important complexe de protéines comprenant des histones déacétylases (HDAC de classe 1 et 2), une méthyltransférase (SUV 39H1) et des protéines HP1, afin de compacter la chromatine qui sera alors transcriptionnellement inactive.

Il est intéressant de noter l'existence de couplages entre les phénomènes impliqués dans l'établissement et le maintien de la latence virale. Ainsi, des activités déacétylases et méthyltransférases sont associées à l'activité de l'ARN polymérase II, capable d'initier et d'assurer l'élongation préférentielle du gène de l'hôte grâce au mécanisme de l'interférence transcriptionnelle. Le recrutement par l'ARN polymérase II des complexes enzymatiques, qui sont à l'origine des modifications épigénétiques assurant la formation de l'hétérochromatine, va empêcher une deuxième transcription de l'ADN. Il s'agirait en fait d'un mécanisme plus général consistant à empêcher la transcription des promoteurs cryptiques, dont le promoteur du VIH-1 présent dans le provirus intégré dans le génome de l'hôte n'est qu'un cas particulier [18, 26].

Comment passer d'une cellule infectée productive à un état latent ?

Bien que de nombreux mécanismes aient été mis à jour dans l'établissement et le maintien de la latence virale, plusieurs questions restent encore sans réponse. Ainsi, il est essentiel, d'un point de vue conceptuel, d'appréhender les processus impliqués dans l'établissement et le maintien de la latence du VIH-1 qui surviennent lorsque les lymphocytes T CD4⁺ actifs retournent à l'état de lymphocytes T CD4⁺ mémoires au repos. En d'autres termes, qu'est-ce qui détermine le passage d'une cellule active infectée de manière productive à une cellule quiescente contenant un provirus intégré transcriptionnellement silencieux et constituant ainsi un réservoir viral ? Plusieurs pistes sont actuellement proposées. Ainsi, l'interférence transcriptionnelle peut expliquer en partie l'établissement de la latence virale mais n'explique pas entièrement son maintien, bien que certaines données très récentes le suggèrent [18]. Mais pourquoi alors seules certaines cellules actives retournent à l'état de repos et contiennent le VIH-1 sous forme de provirus latent ? Des oscillations dans l'expression de NF- κ B, qui intervient dans la dynamique de l'expression des gènes, ou les fluctuations stochastiques de Tat, pourraient aussi être à l'origine de la répression du provirus en inhibant notamment l'initiation de la transcription [27, 28]. Weinberger *et al.* ont notamment montré, de manière très élégante, l'importance de la boucle de rétroaction positive impliquant Tat dans la destinée des cellules infectées par le VIH-1 [29]. Toute perturbation tendant à affaiblir la force de cette boucle accroît la probabilité pour une cellule infectée de changer de destin et ainsi de devenir infectée de manière latente. Cela permettrait d'expliquer pourquoi certaines cellules entrent en latence. La probabilité de cet événement, bien que rare (1 sur 10⁶ ou 10⁷), serait ainsi augmentée. Il sera intéressant dans



un avenir proche d'identifier les conditions physiologiques pouvant affaiblir cette boucle. Certains auteurs ont suggéré que des modifications épigénétiques seraient suffisantes pour diminuer le niveau de Tat (réflétant ainsi l'affaiblissement de cette boucle transcriptionnelle impliquant Tat), et donc favoriser l'entrée en latence du VIH-1 [30].

Conclusion

La persistance à long terme de cellules réservoirs infectées de manière latente par le VIH-1 est un fait communément accepté par les scientifiques et les cliniciens. Ces réservoirs constituent un important obstacle à l'éradication du VIH-1 parce qu'ils sont inaccessibles à la fois au système immunitaire et aux molécules utilisées dans le cadre d'une multithérapie active. La compréhension des mécanismes moléculaires contrôlant l'établissement et le maintien de la latence cellulaire est donc indispensable étant donné les importantes implications thérapeutiques qui en découlent. Il apparaît que ces processus sont multifactoriels (interférence transcriptionnelle, organisation chromatinienne en nucléosomes, modifications épigénétiques). De plus, le site d'intégration est aussi un élément important à considérer. Ainsi, l'intégration du provirus dans un environnement chromatinien répressif pourrait expliquer à la fois l'établissement et le maintien de la latence virale, alors que son intégration dans des régions transcriptionnellement actives fait appel à l'interférence transcriptionnelle. ♦

SUMMARY

Molecular basis of HIV-1 latency

Part I: physiology of HIV-1 latency

The introduction of the highly active antiretroviral therapy (HAART) in 1996 has greatly extended survival and raised hopes for the eradication of HIV-1. Unfortunately, the optimism declined by revealing the existence of latent HIV-1 reservoirs in cells targeted by the virus. The long-lived HIV-1 reservoirs constitute a major obstacle to the eradication of HIV-1. Understanding the molecular mechanisms of virus latency is essential for efficient therapeutic intervention against the virus. ♦

CONFLIT D'INTÉRÊTS

Les auteurs déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

RÉFÉRENCES

1. Barre-Sinoussi F, Chermann JC, Rey F, et al. Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *Science* 1983 ; 220 : 868-71.
2. Medzhitov R, Littman D. HIV immunology needs a new direction. *Nature* 2008 ; 455 : 591.
3. Hammer SM, Squires KE, Hughes MD, et al. A controlled trial of two nucleoside analogues plus didanosine in persons with human immunodeficiency virus infection and CD4 cell counts of 200 per cubic millimeter or less. AIDS clinical trials group 320 study team. *N Engl J Med* 1997 ; 337 : 725-33.
4. Perelson AS, Essunger P, Cao Y, et al. Decay characteristics of HIV-1-infected compartments during combination therapy. *Nature* 1997 ; 387 : 188-91.
5. Chun TW, Finzi D, Margolick J, et al. In vivo fate of HIV-1-infected T cells: quantitative analysis of the transition to stable latency. *Nat Med* 1995 ; 1 : 1284-90.
6. Piatak M Jr, Saag MS, Yang LC, et al. High levels of HIV-1 in plasma during all stages of infection determined by competitive PCR. *Science* 1993 ; 259 : 1749-54.
7. Chun TW, Carruth L, Finzi D, et al. Quantification of latent tissue reservoirs and total body viral load in HIV-1 infection. *Nature* 1997 ; 387 : 183-8.
8. Finzi D, Hermankova M, Pierson T, et al. Identification of a reservoir for HIV-1 in patients on highly active antiretroviral therapy. *Science* 1997 ; 278 : 1295-300.
9. Wong JK, Hezareh M, Gunthard HF, et al. Recovery of replication-competent HIV despite prolonged suppression of plasma viremia. *Science* 1997 ; 278 : 1291-5.
10. Bailey JR, Sedaghat AR, Kieffer T, et al. Residual human immunodeficiency virus type 1 viremia in some patients on antiretroviral therapy is dominated by a small number of invariant clones rarely found in circulating CD4+ T cells. *J Virol* 2006 ; 80 : 6441-57.
11. Barber SA, Gama L, Dudaronek JM, et al. Mechanism for the establishment of transcriptional HIV latency in the brain in a simian immunodeficiency virus-macaque model. *J Infect Dis* 2006 ; 193 : 963-70.
12. Keele BF, Tazi L, Gartner S, et al. Characterization of the follicular dendritic cell reservoir of human immunodeficiency virus type 1. *J Virol* 2008 ; 82 : 5548-61.
13. Zack JA, Arrigo SJ, Weitsman SR, et al. HIV-1 entry into quiescent primary lymphocytes: molecular analysis reveals a labile, latent viral structure. *Cell* 1990 ; 61 : 213-22.
14. Haase AT, Henry K, Zupancic M, et al. Quantitative image analysis of HIV-1 infection in lymphoid tissue. *Science* 1996 ; 274 : 985-9.
15. Stevenson M, Stanwick TL, Dempsey MP, Lamonica CA. HIV-1 replication is controlled at the level of T cell activation and proviral integration. *EMBO J* 1990 ; 9 : 1551-60.
16. Han Y, Lassen K, Monie D, et al. Resting CD4+ T cells from human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1)-infected individuals carry integrated HIV-1 genomes within actively transcribed host genes. *J Virol* 2004 ; 78 : 6122-33.
17. Lassen K, Han Y, Zhou Y, et al. The multifactorial nature of HIV-1 latency. *Trends Mol Med* 2004 ; 10 : 525-31.
18. Lenasi T, Contreras X, Peterlin BM. Transcriptional interference antagonizes proviral gene expression to promote HIV latency. *Cell Host Microbe* 2008 ; 4 : 123-33.
19. Van Lint C. Role of chromatin in HIV-1 transcriptional regulation. *Adv Pharmacol* 2000 ; 48 : 121-60.
20. Wurtele H, Li Q, Zhou H, et al. L'acétylation des histones : un nouveau maillon de la chaîne d'assemblage du nucléosome. *Med Sci (Paris)* 2009 ; 25 : 121-2.
21. Peterson CL, Lanier MA. Histones and histone modifications. *Curr Biol* 2004 ; 14 : R546-51.
22. Williams SA, Greene WC. Regulation of HIV-1 latency by T-cell activation. *Cytokine* 2007 ; 39 : 63-74.
23. Du Chene I, Basyuk E, Lin YL, et al. Suv39H1 and HP1gamma are responsible for chromatin-mediated HIV-1 transcriptional silencing and post-integration latency. *EMBO J* 2007 ; 26 : 424-35.
24. Marban C, Suzanne S, Dequiedt F, et al. Recruitment of chromatin-modifying enzymes by CTIP2 promotes HIV-1 transcriptional silencing. *EMBO J* 2007 ; 26 : 412-23.
25. Rohr O, Lecestre D, Chasserot-Golas S, et al. Recruitment of Tat to heterochromatin protein HP1 via interaction with CTIP2 inhibits human immunodeficiency virus type 1 replication in microglial cells. *J Virol* 2003 ; 77 : 5415-27.
26. Li B, Carey M, Workman JL. The role of chromatin during transcription. *Cell* 2007 ; 128 : 707-19.
27. Nelson DE, Ihekwaba AE, Elliott M, et al. Oscillations in NF-kappaB signaling control the dynamics of gene expression. *Science* 2004 ; 306 : 704-8.
28. Weinberger LS, Burnett JC, Toettcher JE, et al. Stochastic gene expression in a lentiviral positive-feedback loop: HIV-1 Tat fluctuations drive phenotypic diversity. *Cell* 2005 ; 122 : 169-82.
29. Weinberger LS, Dar RD, Simpson ML. Transient-mediated fate determination in a transcriptional circuit of HIV. *Nat Genet* 2008 ; 40 : 466-70.
30. Pearson R, Kim YK, Hokello J, et al. Epigenetic silencing of human immunodeficiency virus (HIV) transcription by formation of restrictive chromatin structures at the viral long terminal repeat drives the progressive entry of HIV into latency. *J Virol* 2008 ; 82 : 12291-303.
31. Bertin A, Manganot S. Structure et dynamique de la particule cœur du nucléosome. *Med Sci (Paris)* 2008 ; 24 : 715-9.
32. Estaquier J, Hurtrel B. Sanctuaire du virus de l'immunodéficience humaine et mécanismes d'échappement. *Med Sci (Paris)* 2008 ; 24 : 1055-60.
33. Ray-Gallet D, Gérard A, Polo S, Almozouni G. Variations sur le thème du code histone. *Med Sci (Paris)* 2005 ; 21 : 384-9.

TIRÉS À PART

C. Schwartz

Ateliers de formation 2010

Renseignements et inscriptions :
Ateliers de formation Inserm
101, rue de Tolbiac
75654 Paris Cedex 13
Tél. : 33 (0)1 44 23 62 04 – Fax : 33 (0)1 44 23 62 93
ateliers@inserm.fr
www.rh.inserm.fr

Instituts
thématiques

Inserm

Institut national
de la santé et de la recherche médicale

■ Atelier de formation n° 205

Modèles de mélange pour données longitudinales

Organisateurs : Christophe Genolini (Université Paris X, Paris), Bruno Falissard (INSERM U669, Paris), Hélène Jacqmin-Gadda (INSERM U897, Bordeaux) et Cécile Proust-Lima (INSERM U897, Bordeaux)

Phase I • Le point sur... 2-4 juin 2010 • Saint-Raphaël

Objectifs • Présenter, discuter et comparer les méthodes statistiques permettant d'analyser des données longitudinales hétérogènes et d'explorer des profils d'évolution. Des méthodes de classification de courbes ainsi que les modèles de mélange pour données longitudinales seront décrits et appliqués dans les domaines de la santé et la psychologie. L'accent sera mis sur l'interprétation des paramètres, l'évaluation des modèles et les conditions d'application de ces méthodes. Les modèles conjoints à classes latentes pour données longitudinales et délais d'événement seront aussi présentés et les modèles à variable latentes seront introduits.

Public • – Épidémiologistes, psychologues et neuropsychologues travaillant sur des données longitudinales (INSERM, université, INVS, ORS, DGS, DREES, CNAM, industrie pharmaceutique, CRO, etc.).
– Statisticiens appliqués travaillant dans ces domaines.

Les conférences seront données en anglais.

Programme • La première session sera dédiée aux méthodes exploratoires de classification avec la présentation et application des outils PROC TRAJ et Kml. Puis, après une introduction des modèles mixtes pour l'analyse des données longitudinales, les modèles de mélange pour données longitudinales seront présentés et appliqués notamment à travers le logiciel Mplus. La troisième session sera consacrée aux extensions de ces modèles à l'analyse de données longitudinales multivariées, à l'analyse conjointe de données longitudinales et d'un délai d'événement ainsi qu'à l'estimation non-paramétrique. Enfin, seront abordés les modèles à variables latentes pour données longitudinales avec la présentation d'un modèle à processus latent étendu à la prise en compte de profils hétérogènes d'évolution, et l'application de modèle à équations structurelles avec le logiciel Mplus.

Phase II • Maîtrise technique 7-8 juin 2010 • Paris

Programme • Présentation de programmes permettant l'analyse des données longitudinales hétérogènes par des méthodes paramétriques (SAS PROC TRAJ, fonction HLME sous R), et des méthodes non paramétriques (fonction KML de la librairie KML de R). Analyse de quelques jeux de données sélectionnés parmi ceux proposés par les participants.

Sélection • 12 participants sélectionnés parmi les participants de la phase I.

Avec la participation de • Tihomir Asparouhov (Los Angeles, USA), José Cortinas (Diepenbeek, Belgium), Sylvana Côté (Montreal, Canada), Maria De Ioro (London, UK), Bruno Falissard (Paris), Christophe Genolini (Paris), Hélène Jacqmin-Gadda (Bordeaux), Jacques Juhel (Rennes), Bengt Muthén (Los Angeles, USA), Daniel Nagin (Pittsburgh, USA) et Cécile Proust-Lima (Bordeaux).

Date limite d'inscription : 2 avril 2010