

# Réservoirs du VIH

\*Voir : Protocoles 58, octobre 2009, page 15, dossier «Éradication», [www.actupparis.org/article3840.html](http://www.actupparis.org/article3840.html)  
Protocoles 60, mars 2010, page 16, dossier 'XVII CROI', article «En route vers l'éradication», [www.actupparis.org/article3953.html](http://www.actupparis.org/article3953.html)

\*\* On peut détecter une forme ARN, celle qui porte le patrimoine génétique du VIH dans une particule virale, ou une forme ADN virale intégrée ou non dans l'ADN de la cellule infectée .  
Pour rappel : classiquement, l'ADN (acide désoxyribonucléique, forme de notre patrimoine génétique humain) produit un ARN (acide ribonucléique) qui conduit lui-même à la production de protéines.

\*\*\* L'expression du virus peut entraîner la destruction directe de la cellule par 'overdose' virale, en quelque sorte, ou indirecte par reconnaissance par le système immunitaire, du moins si celui-ci n'est pas encore trop affecté par l'infection virale.

\*\*\*\* Voir Protocoles 56, mai 2009, page 19, article 'VIH, HDAC et acide valproïque', [www.actupparis.org/article3732.html](http://www.actupparis.org/article3732.html)

\*\*\*\*\* Voir Protocoles 57, août 2009, page 25, dossier «Réservoirs», article «La prostratine, l'arme de demain ?», [www.actupparis.org/article3806.html](http://www.actupparis.org/article3806.html)

\*\*\*\*\* Voir Protocoles 64, janvier 2011, page 20, article 'Le malade berlinois', [www.actupparis.org/article4373.html](http://www.actupparis.org/article4373.html)

\*\*\*\*\*Publié dans le numéro d'août 2012 de la revue Nature Reviews Immunology par le groupe de travail scientifique sur la guérison du VIH de la société internationale du sida.

**Comprendre dans les détails comment le VIH persiste, voire se multiplie dans différents compartiments cellulaires et tissulaires, malgré un traitement antirétroviral hautement efficace, permettra d'élaborer les stratégies cliniques les plus pertinentes pour purger notre organisme de ce virus. Il est donc important de bien caractériser les types cellulaires et les tissus où le VIH peut se cacher. Ces caches ou réservoirs peuvent contribuer à la reprise de la réplication virale en cas d'arrêt des traitements antirétroviraux. Ils peuvent aussi contribuer à la maintenance de cette réplication sous traitement. Quels sont donc ces réservoirs ?**

## Guérison «stérilisante» et guérison fonctionnelle

Même sous traitement antirétroviral hautement efficace, il reste des foyers de virus dans notre corps, notamment dans les lymphocytes T CD4 au repos (voir encadré). Les éliminer tous permettra d'empêcher la réplication résiduelle du virus sous traitement et la reprise de la réplication virale si l'on arrête les traitements. Notons qu'à défaut d'éradication\*, ce que les scientifiques appellent une guérison stérilisante (élimination de toutes les cellules infectées de notre corps), une guérison dite fonctionnelle, plus réaliste et consistant en un contrôle du VIH à vie sans avoir à prendre des traitements antirétroviraux, serait la bienvenue ! Dans ce cas, il faudra faire en sorte d'induire une réponse immunitaire durable, capable de contrôler suffisamment les réservoirs, sans pour autant les avoir complètement éliminés.

## Réservoirs, sanctuaires et latence

Nous avons opté pour l'utilisation du terme de réservoir pour désigner les endroits où le VIH peut se tapir et entretenir une source éventuelle de réplication virale, sachant que le terme de sanctuaire est aussi utilisé. Ce dernier renvoie plus explicitement à la notion de protection du virus contre les traitements antirétroviraux. L'encadré décrit ces réservoirs, avérés ou potentiels. A sa lecture, il apparaît clairement que les lieux d'échappement sont multiples et l'on sait déjà que certains antirétroviraux ne réussissent pas à pénétrer tous les tissus. Ce n'est pas l'unique raison de l'échec des antirétroviraux actuels pour purger notre corps du VIH. En effet, à la base du problème réside le phénomène de latence. Ce terme désigne le fait que le VIH peut s'installer dans une cellule et y rester sous différentes formes\*\* sans se répliquer, ce qui le rend insensible aux antirétroviraux actuels. Notons enfin qu'à l'exception des lymphocytes T CD4 au repos de type mémoire ou naïf, la pertinence clinique en terme de contribution à la remontée de la charge virale après arrêt des traitements n'est pas toujours démontrée.

## Les stratégies de purge

Pour purger les réservoirs, la majeure partie des stratégies dites d'éradication repose sur le principe de forcer le virus à se répliquer pour entraîner la destruction de la cellule infectée\*\*\*. Utilisées seules, ces stratégies conduisent aussi à la dispersion du virus, susceptible d'infecter d'autres cellules, d'où la nécessité d'associer un traitement antirétroviral hautement efficace. Les pistes actuelles ne se limitent pas aux stratégies visant à forcer le virus à s'exprimer, comme avec des inhibiteurs de HDAC\*\*\*\* par exemple, dont l'anticancéreux vorinostat, éventuellement associés à d'autres molécules de purge comme la prostratine\*\*\*\*. Des essais de thérapie génique et de transplantation de moelle osseuse ont débuté, en partie inspirés pour certains de l'expérience du patient dit de Berlin\*\*\*\*\* dont le parcours est très particulier et ne saurait en aucun cas constituer un programme d'éradication applicable à grande échelle ; les risques, le coût et la complexité n'en feraient pas un traitement pour tout le monde, loin s'en faut !

## Pour conclure

Aujourd'hui, grâce aux traitements, vivre avec le VIH est de plus en plus comparé à souffrir d'une maladie chronique, mais des pathologies annexes l'accompagnent et on en meurt encore. L'impulsion donnée récemment par la communauté médicale et scientifique internationale pour aboutir à une guérison est une étape importante. Soyons néanmoins réalistes, la lecture de l'agenda correspondant en terme de recherche, allant du fondamental à la clinique\*\*\*\*\*, indique que la guérison pour toutes et tous n'est pas pour demain, malgré quelques premiers essais cliniques prometteurs (voir plus haut).

## Réservoirs cellulaires

- **Lymphocyte T CD4 au repos de type 'mémoire' et 'naïf'** : connu de longue date, ce réservoir désigne des sous-populations des fameux lymphocytes CD4 et constitue la population principale de la persistance dans le sang et les tissus lymphoïdes (voir plus bas). La population sanguine a récemment été encore mieux caractérisée (cellules mémoires centrales et transitionnelles<sup>2</sup>). Les lymphocytes T CD4 'naïfs' ont une probabilité d'être infectés 10 à 100 fois moindre que les lymphocytes 'mémoires'.
- **Progéniteur hématopoïétique<sup>3</sup>** : la démonstration clinique de l'existence de ce réservoir est récente (2010), mais sa pertinence clinique en terme de source répliquative après arrêt des traitements reste à démontrer.
- **Astrocyte<sup>4</sup>** : la présence du virus dans le cerveau, ainsi qu'un lien avec la démence a été décrit chez des personnes malades non traitées par antirétroviraux et donc avec une production virale non contrôlée. Il reste à étudier ce qu'il en est sous contrôle avec traitements antirétroviraux.
- **Monocyte et macrophage<sup>5</sup>** : le nombre de cellules de ce type infectées est bien moindre que celui des lymphocytes T CD4 au repos. Néanmoins, les macrophages sont plus résistants au virus et contribuent ainsi à contaminer d'autres cellules, dont les CD4. Les macrophages peuvent aussi contenir des particules virales complètes dans des compartiments intracellulaires.
- **Cellule dendritique, notamment folliculaire<sup>6</sup>** : ces cellules sont susceptibles d'être les premières cellules à être infectées au niveau vaginal. Elles peuvent aussi transporter le virus à leur surface sans être infectées, contribuant ainsi à la dissémination active, mais non répliquative, du virus. Ce réservoir, vraisemblablement infime sous traitement, est susceptible de se reconstituer spontanément en cas d'arrêt ou de manque d'observance.
- **Autres réservoirs cellulaires potentiels** : leur existence n'est pas prouvée, du fait de rapports contradictoires ou non confirmés dans la littérature scientifique. Il s'agit des cellules dites 'natural killer', des mastocytes et leurs progéniteurs et des neurones et oligodendrocytes<sup>7</sup>.

## Réservoirs tissulaires

- **Tissus lymphoïdes<sup>8</sup>** : du fait de la présence du VIH sous forme latente dans les lymphocytes T CD4 au repos et de leur circulation dans le sang et les ganglions lymphatiques, le tissu lymphoïde est à même de constituer un réservoir tissulaire important, mais qui reste encore à étudier en détail. Les cellules dendritiques folliculaires sont aussi susceptibles de contribuer. Le tissu lymphoïde du tractus gastro-intestinal constitue un réservoir important sous traitement antirétroviral, avec des différences en terme de quantité et type de latence selon la localisation (forte concentration d'ADN viral dans le rectum et d'ARN viral dans l'iléum, la partie finale de l'intestin grêle avant le côlon). Néanmoins, il n'est pas certain qu'il contribue en grande partie au rebond viral après arrêt des traitements.
- **Système nerveux central** : les cellules infectées y sont vraisemblablement les astrocytes et les monocytes. Le liquide céphalorachidien<sup>9</sup> peut être une source d'ARN viral, même sous antirétroviraux. L'existence de la barrière hémato-encéphalique bloque le passage de nombreux médicaments, mais aussi de cellules immunitaires susceptibles d'attaquer le VIH. En conséquence, le système nerveux central constitue un réservoir – un sanctuaire – sur le long terme.
- **Tractus génito-urinaire** : si l'origine du virus n'y est pas complètement élucidée, il est certain que le VIH sous forme ARN peut être retrouvé dans les sécrétions génitales chez une proportion non négligeable de personnes sous traitement.
- **Lait maternel** : il s'agit d'un réservoir à lymphocytes T CD4+ qui peut être à la source d'une contamination de la mère vers l'enfant
- **Autres réservoirs tissulaires potentiels** : poumons, rein.

Principales sources d'informations : brochure collection « Ecoute VIH – Questions à un expert » éditée par Boehringer Ingelheim en novembre 2009 et intitulée « VIH et réservoirs » par le Dr Alain Lefeuvre ; article publié en ligne le 17 juin 2012 dans Current HIV/AIDS Reports, volume 9, pages 5-15, 'HIV reservoirs and strategies for eradication' par Smith M, Wightman F et Lewin SR.

1. Un lymphocyte naïf est une cellule qui n'a pas encore rencontré l'antigène (un fragment de virus, par exemple) qui la stimulera pour se multiplier rapidement et entraîner une réponse immunitaire contre cet antigène. Si la majeure partie des cellules ainsi activées est éliminée après cette réponse immunitaire, une petite fraction persistera et constitue un stock de cellules dites 'mémoires'. Ce terme renvoie à leur capacité d'être réactivées (stimulation, multiplication et réponse immunitaire) lors d'une prochaine rencontre avec l'antigène spécifique. Les lymphocytes 'naïfs' et 'mémoires' sont donc des cellules au repos, en réserve, par rapport à l'activité de défense immunitaire active.

2. Voir Protocoles 57, août 2009, page 22, dossiers 'Réservoirs', article 'La grande famille des lymphocytes', [www.actuparis.org/article3805.html](http://www.actuparis.org/article3805.html)

3. Un progéniteur hématopoïétique est une cellule capable, sous l'action de stimuli adaptés, de produire les différents types de cellules sanguines.

4. Un astrocyte est une cellule de soutien des neurones à l'aspect souvent étoilé et qui participe à la barrière hémato-encéphalique (entre le sang et le système nerveux central).

5. Les monocytes sont des cellules de l'immunité (globules blancs) circulant dans le sang qui peuvent se différencier en cellules dendritiques (voir note suivante) et en macrophages. Les macrophages absorbent et digèrent les corps à éliminer dans l'organisme (virus, bactéries, etc.).

6. La cellule dendritique qui dérive d'un monocyte (note précédente) est souvent localisée dans les muqueuses et présente les antigènes (des fragments de virus, par exemple) aux lymphocytes.

7. Une cellule 'natural killer' est une variété de lymphocyte (cellules tueuses naturelles ou lymphocytes nuls) ; un mastocyte est une cellule impliquée dans les réactions aux allergènes ; l'oligodendrocyte est une autre variété de cellule de soutien des neurones qui assure leur survie.

8. Le tissu lymphoïde est le siège des cellules immunitaires dont les lymphocytes et comprend le thymus et la moelle osseuse comme organes lymphoïdes dits primaires, et les ganglions lymphatiques, une partie de la rate et les tissus lymphoïdes associés aux muqueuses, comme organes lymphoïdes dits secondaires.

9. Le liquide céphalorachidien ou cérébrospinal circule autour et dans le cerveau ainsi que dans le canal central de la moelle épinière.