

Réservoirs: latence virale ou réplication persistante ?

Michel Kazatchkine

En novembre 1997, trois publications émanant de groupes différents apportent la preuve de la persistance d'un " réservoir " de cellules T CD4 infectées de façon latente chez des patients dont le taux plasmatique d'ARN du VIH a été réduit en dessous des seuils de détection depuis plusieurs mois par la prise prolongée d'un traitement associant trois antirétroviraux (1-3). Il s'agissait, pour certains, de patients prétraités par des antirétroviraux, et pour d'autres, de patients naïfs de traitement antirétroviral avant qu'ils ne débutent une association d'antirétroviraux comprenant une antiprotéase. Les cellules constituant le réservoir étaient identifiées comme des cellules T CD4 de phénotype mémoire " au repos " (CD4+ CD45 RO+ HLADR- CD25- CD69-) dans lesquelles l'ADN proviral du VIH-1 était mis en évidence par PCR.

La fréquence avec laquelle l'ADN proviral était retrouvé dans les cellules T CD4 des patients traités et la quantité d'ADN proviral par cellule n'étaient pas très différentes de ce qui était trouvé chez des malades non traités. Ceci signifiait que les cellules T CD4 contenant de l'ADN proviral trouvées chez les patients traités ont une vitesse de renouvellement très lente et que le réservoir qu'elles constituent demeure relativement stable dans le temps.

La mise en culture, en présence d'un agent stimulant, de cellules T CD4-réservoirs isolées du sang de patients traités induisait le relarguage de particules virales infectieuses. Dès lors, il devenait clair que les réservoirs étaient " inductibles " et qu'ils représentent une source de virus qui peut, à tout instant, " réalimenter " le *pool* répliatif de virus dans l'organisme. Le séquençage partiel du génome du virus induit par la stimulation de cellules-réservoir ne mettait pas en évidence d'acquisition de mutations de résistance du virus latent aux antirétroviraux, et démontrait le caractère " protégé " de ce réservoir de cellules. Le réservoir ne correspond d'ailleurs vraisemblablement pas à une compartimentation anatomique du système lymphoïde; il faut plutôt l'envisager comme un compartiment " pharmacologique " dans l'organisme.

En démontrant la présence de cellules infectées de façon latente et leur persistance prolongée chez des patients traités dont la " charge virale " plasmatique est indétectable, ces études expliquaient le phénomène de rebond de la " charge virale " survenant à l'arrêt de la trithérapie et venaient jeter un doute sur la possibilité d'éradiquer le virus, du moins dans un délai assez court, avec les trithérapies antirétrovirales dont nous disposons actuellement.

Réplication virale active

Les interventions de A.S. Fauci, R. Siliciano et D. Ho à Genève (4, 5, 6) ont confirmé les données précédentes et apporté un certain nombre d'éléments nouveaux:

- Le réservoir de cellules T CD4 infectées de façon latente est constitué d'un faible nombre de cellules (<10⁶).
- Le " réservoir " se constitue très tôt au cours de l'infection, vraisemblablement de façon contemporaine du pic de virémie, à la phase initiale de la primo-infection. Le traitement précoce de la primo-infection ne prévient pas la constitution du " réservoir ". Le traitement précoce permettrait cependant de réduire la taille du réservoir et la durée de sa décroissance (*decay*).
- La décroissance du réservoir sous traitement (c'est-à-dire la

durée estimée pour l'éradication) s'échelonne entre quelques mois, dix ans, ou plus (dans la mesure où la taille du réservoir ne s'est pas modifiée chez plusieurs patients sur plusieurs années de suivi). La décroissance du réservoir pourrait n'intervenir qu'après de nombreuses années de traitement.

- Si le réservoir reste stable malgré une décroissance progressive, même lente, c'est qu'il se trouve vraisemblablement réalimenté en permanence par un faible taux de réplication virale dans le *pool* cellulaire qui le constitue. David Ho a montré qu'une réplication virale active se poursuit dans les cellules-réservoirs. Il a ainsi démontré que les séquences obtenues par l'analyse de l'ADN proviral des cellules-réservoir évoluent dans le temps.

Le débat sur l'éradication se trouve ainsi relancé. Plusieurs stratégies ont été évoquées avec le but de rendre " accessible " aux antirétroviraux le virus présent dans les réservoirs : ainsi, par exemple, en activant la réplication virale dans les cellules des réservoirs par l'IL-2, le GM-CSF, l'IL-12 ou les anticorps anti-CD3. On peut aussi envisager que la restauration d'un système immunitaire pleinement fonctionnel, telle qu'elle pourrait intervenir après plusieurs années de traitement, permettrait d'arriver à éliminer les cellules dans les réservoirs, en complément de l'effet des médicaments antirétroviraux. Les efforts à venir dans ce domaine permettront d'approcher l'objectif de l'éradication dans les prochaines années, du moins dans des contextes cliniques, en particulier dans celui de la primo-infection.

La distance à parcourir est plus grande à d'autres phases de la maladie. A la question de savoir ce que doit être l'objectif du traitement de la maladie VIH —un objectif " clinique " ? un objectif " microbiologique " (l'absence de réplication virale même s'il persiste de l'ADN proviral en faibles quantités) ? un objectif " génomique " (ni ARN ni ADN proviral résiduels) ?—, Mark Harrington, un représentant des PWA (People with Aids) intervenant en session plénière (7), a répondu " *je peux vivre avec un peu de provirus dans mon organisme et même avec un taux faible de réplication virale, à condition que mon système immunitaire puisse retrouver suffisamment de vigueur pour que je ne risque plus de mourir du sida* ".

1. Finzi D. et al., " Identification of a reservoir for HIV-1 in patients on highly active antiretroviral therapy ", *Science*, 1997, 278, 1295-1300.
2. Chun K. et al., " Presence of an inducible HIV-1 latent reservoir during highly active antiretroviral therapy ", *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1997, 94, 13193-13197.
3. Wong J.K. et al., " Recovery of replication-competent HIV despite prolonged suppression of plasma viremia ", *Science*, 1997 , 278, 1291-1294.
4. Fauci A.S., " From new knowledge about the virus and pathogenesis to better treatment: host factors in the pathogenesis of HIV disease: implications for therapy ", 157.
5. Siciliano R., " Cure: myth or reality ? ", 158.
6. Ho D., " Turnover of HIV ", 167.
7. Harrington M., " Cure: myth or reality ? ", 159.