

VIH - DEMI-VIE

Les nouvelles associations d'antirétroviraux peuvent-elles réduire significativement la taille du réservoir latent du VIH ?

Guy Gorochov

Laboratoire d'Immunologie Cellulaire et Tissulaire URA CNRS 625 - CH Pitié-Salpêtrière, Paris

Latent infection of CD4+ T cells provides a mechanism for lifelong persistence of HIV-1, even in patients on effective combination therapy
Finzi D.,
Blankson J.,
Siliciano J.D.,
Margolick J.B.,
Chadwick K.,
Pierson T.,
Smith K.,
Lisziewicz J.,
Lori F.,
Flexner C.,
Quinn T.C.,
Chaisson R.E.,
Rosenberg E.,

Walker B.,
Gange S.,
Gallant J.,
Siliciano R.F
Nature
Medicine,
1999, 5, 5, 512-
517

Une nouvelle estimation chiffrée de la demi-vie, et donc de la persistance d'un réservoir latent de VIH-1 chez les patients sous traitement combiné nous est livrée dans Nature Medicine. Il faudrait « le temps d'une vie » pour aboutir à l'éradication du virus en ayant recours aux stratégies thérapeutiques dont on dispose à l'heure actuelle.

Nous avons bien retenu le message : chez la plupart des patients traités par des associations hautement efficaces d'antirétroviraux et même chez ceux qui présentent une charge virale indétectable depuis de long mois, il est, dans la plupart des cas, possible de mettre en évidence la persistance d'un réservoir latent de VIH en utilisant des méthodes ultrasensibles. Bien pire, les virus contenus dans ce réservoir ne sont pas tous strictement latents (1). En effet, un faible niveau de réplication du VIH peut être détecté, suggérant que, même sous traitement actif, le VIH pourrait être transmis à des cellules saines et reconstituer ainsi ses réservoirs.

Puisqu'un réservoir de VIH persiste, la grande question est maintenant la suivante : celui-ci décroît-il de manière significative sous trithérapie, laissant ainsi entrevoir une possibilité d'éradication complète après une période de traitement prolongée ? Si la réponse est oui, quelle serait la durée requise pour ce traitement suppressif ? Si la réponse est non, la seule perspective est-elle la poursuite d'un labeur " sisyphéen " où d'énormes efforts sont engagés pour entamer un réservoir viral qui se reconstitue à bas bruit et regagne le terrain perdu dès que la pression imposée sur lui diminue ?

Depuis la publication des résultats précédents de Finzi et coll. démontrant la persistance d'un réservoir latent de VIH-1 chez les patients sous traitement combiné (2), une estimation chiffrée de la demi-vie, et donc de la persistance de ces réservoirs était attendue avec impatience. Voici donc ces chiffres présentés dans l'article de *Nature Medicine*. Il faut

dire d'emblée que ceux-ci ne peuvent pas avoir une valeur absolue et définitive mais représentent la meilleure estimation que l'on puisse en donner en 1999 à partir d'une étude sur le sang périphérique, et qui repose sur des méthodes de culture cellulaire qui sont nécessairement imprécises.

La méthode employée par Finzi et coll. consiste à prélever des échantillons sanguins à intervalles réguliers chez 20 patients traités et sur une période de 7 à 21 mois. Les cellules T CD4 sont purifiées et mises en culture dans des conditions dites de " dilution limite ". Ces cellules T sont fortement activées *in vitro* par des mitogènes et une stimulation allogénique par des cellules étrangères, de manière à induire (en principe) la réactivation de tous les provirus latents contenus dans les cellules CD4.

La méthode des dilutions limites consiste à comparer toute une série de cultures contenant un très grand nombre de cellules T CD4 (25 000 000/puits) jusqu'à des cultures contenant très peu de cellules T CD4 (320 cellules/puits dans l'étude de Finzi et coll.). La production de virus est ensuite recherchée dans chacun de ces puits. En général, une production virale est détectée dans les puits contenant un grand nombre de cellules (puisque la probabilité que ces puits contiennent au moins un cellule infectée est très grande). Si, par exemple, le virus est détecté dans un puits contenant 10 000 cellules alors qu'il n'y a pas de production virale dans un puits voisin contenant 5 000 cellules T CD4, on pourra en déduire que la fréquence des cellules capables de produire du virus dans les conditions de ce test est comprise entre 1/5 000 et 1/10 000. En réalité, une analyse statistique reposant sur l'utilisation de la loi de Poisson pour l'étude des événements rares permet de dériver des chiffres plus précis à partir de ces résultats expérimentaux.

C'est donc sur cette méthode que Finzi et coll. se sont basés pour estimer que la demi-vie du réservoir latent serait extrêmement longue —47,9 mois— et de conclure que, dans ces conditions, même si seulement 10^5 cellules représentaient le réservoir total latent de cellules infectées dans l'organisme, il faudrait jusqu'à 60 ans pour qu'elles disparaissent. En d'autres termes, il faudrait le temps d'une vie pour aboutir à l'éradication de la maladie en ayant recours aux stratégies thérapeutiques dont on dispose à l'heure actuelle.

Il faut bien considérer que ces données sont nécessairement hypothétiques: elles n'ont pas, par exemple, la solidité d'une datation au carbone 14 d'un échantillon archéologique. Malheureusement, les risques les plus grands sont peut-être ceux d'une sous-estimation de la demi-vie du VIH. En effet, les auteurs se sont basés sur l'étude du sang périphérique et n'ont bien sûr pas eu accès aux organes lymphoïdes ou au système nerveux central, c'est-à-dire là où la stabilité et la persistance de l'infection pourraient être les plus notables. Enfin, la méthode immuno-virologique employée n'est pas une quantification directe de la présence du VIH dans les cellules; la relation entre les résultats apportés par ces cultures cellulaires et la réalité *in vivo* n'est donc pas claire.

La précision de la méthode n'a pas été vérifiée par un test qui aurait, par exemple, consisté à ajouter en proportions contrôlées des cellules d'une lignée infectée à des cellules vierges. Les limites de la technique utilisée sont bien illustrées par le fait qu'aucune production de virus n'a été détectée chez certains patients inclus dans cette étude, même si l'évolution clinique de certains de ces patients a bien montré que le VIH était chez eux également persistant, et qu'il pouvait échapper en cas de non observance thérapeutique.

Néanmoins, les virus qui apparaissent dans les cultures de Finzi et coll. ne peuvent pas constituer des artéfacts de laboratoire. Ce travail confirme bien que, chez la plupart des patients analysés, une fréquence importante de cellules CD4 portant le VIH est détectable dans le sang et que leur décroissance est très lente. Les auteurs ne notent pas de différence, en termes de taille estimée du réservoir latent, entre les patients traités précocement et d'autres qui le sont plus tardivement. Si cette dernière donnée se confirmait, elle constituerait un argument contre l'instauration systématique d'un traitement ultra-précoce.

Ces résultats sont à rapprocher de l'étude de Pitcher et coll. présentée dans le même numéro de *Nature Medicine* et qui étudie la fréquence des cellules T CD4 spécifiques du VIH chez les patients traités (3). Cette étude vient s'ajouter à l'analyse, chez ce même type de patients, des CTL et des anticorps VIH-spécifiques. Dans l'ensemble, ces différentes études montrent que l'intensité des réponses immunitaires

spécifiques du VIH va décroissant au cours du temps lorsque la réplication virale est inhibée de manière soutenue.

Le problème est donc double ; d'une part le virus ne peut pas être éradiqué, même à moyen terme, à l'aide des chimiothérapies anti-rétrovirales, d'autre part le système immunitaire n'est plus en mesure de contribuer efficacement à cette éradication (4).

En conclusion, même si Finzi et coll. n'ont pu étudier que le sommet de l'iceberg et qu'ils n'ont pu le faire que d'une manière indirecte, leurs résultats confortent des données virologiques précédentes et sont à rapprocher des données immunologiques qui démontrent une forme de stabilisation du système immunitaire sous traitement antirétroviral efficace. Cette stabilisation démontre certes qu'une reconstitution immunitaire est bien possible, mais en même temps indique dans quelle direction les futurs efforts thérapeutiques doivent être poussés. Il semble maintenant nécessaire de mettre au point des protocoles de restimulation spécifique de la réponse immunitaire anti-VIH sous traitement antirétroviral afin d'aboutir à l'éradication finale du réservoir viral étudié par Finzi et coll. Mais ceci est une toute autre histoire. - Guy Gorochov

1 - Natarajan V et al.

" HIV-1 replication in patients with undetectable plasma virus receiving HAART. Highly active antiretroviral therapy "
Lancet, 1999, 353, 119-120

2 - Finzi D et al.

" Identification of a reservoir for HIV-1 in patients on highly active antiretroviral therapy "
Science, 1997, 278, 1295-1300

3 - Pitcher CJ et al.

" HIV-1-specific CD4+ T cells are detectable in most individuals with active HIV-1 infection, but decline with prolonged viral suppression "
Nature Med, 1999, 5, 5, 518-525

4 - Gorochov G et al.

" Dangerous T-cell amnesia "
Nature Medicine, 1999, 5, 5, 483-484