

VIROLOGIQUEMENT CORRECT ?

Le modèle mathématique de David Ho est-il pertinent ?

Jacques Leibowitch

unité d'immuno-virologie Hôpital Raymond Poincaré (Garches)

Decay characteristics of HIV-1-infected compartments during combination therapy
Perelson A.S.,
Essunger P.,
Cao Y.,
Vesonen M.,
Hurley A.,
Saksela K.,
Markowitz M.,
Ho D.
Nature, 1997,
387, 188-191

Dans un article publié par Nature, David Ho et coll. supposent, à partir d'une modélisation mathématique basée sur la description des caractéristiques de décroissance des compartiments cellulaires infectés par VIH-1 sous traitement antirétroviral combiné, que deux ans et demi à trois ans de traitement antiviral efficace à 100 % permettraient d'éradiquer le virus. Au risque de perdre deux à trois ans de recherche sur de nouvelles options stratégiques, cette discutabile hypothèse doit

pas être considérée comme incertaine.

Les auteurs décrivent d'abord les caractéristiques de décroissance des compartiments cellulaires infectés par VIH-1 telles qu'elles apparaissent sous traitement antirétroviral combiné: une première pente de décroissance rapide porte sur 99% de la charge virale et correspond à un compartiment infectieux dont les cellules se renouvellent ultra vite (demi-vie moins de 2 jours); suit une seconde pente plus proche de l'horizontale pour les 1% de virus restants, que Ho et coll. attribuent à un second compartiment de cellules infectieuses à longue vie.

Puis, par modélisation mathématique, il est calculé qu'il faudrait deux ans et demi à trois ans de traitement antiviral efficace à 100 % pour vider entièrement ce compartiment ultra minoritaire. David Ho fixe ainsi les conditions générales de l'éradication infectieuse -si celle-ci était un jour faisable-, et la durée théorique du traitement -si l'on devait y parvenir. C'est un article «politiquement correct» sur l'éradication infectieuse, puisqu'elle reste convenablement dans l'indécidable.

Rappelons que la quantité de virions dans un millilitre de plasma est la résultante nette de 2 grandeurs opposées:

- 1) la production virale systémique, soit toutes cellules infectieuses confondues engagées dans une infection productive;
- 2) les virions captés par les cellules dendritiques folliculaires.

La charge virale plasmatique a par conséquent la dimension d'une activité infectieuse rétrovirale en cours (charge virale productive); l'activité infectieuse peut être définie comme la succession (rapide dans les cellules concernées) de l'expression de l'ADN proviral en transcrits et protéines, de la propagation de ce matériel -s'il est infectieux- à la cellule voisine -si elle est réceptive-, et de la réplication sous forme ADN proviral du nouveau quantum infectieux dans la cellule hôte, pourvu qu'elle soit correctement «activée». Les virémies infectieuses cellulaires mesurent la fréquence des cellules CD4+ du sang qui expriment du virus en culture, qu'elles soient déjà activées in vivo ou au contraire au repos, et alors

infectieuses latentes.

La contribution du compartiment lymphocytaire CD4+ - représenté dans les virémies infectieuses cellulaires- à la production virale systémique -reflétée dans la virémie plasmatique ARN- est sujette à discussion. Pour David Ho, la quasi totalité des virions plasmatiques proviennent du domaine des lymphocytes CD4+ du sang et des ganglions, les cellules infectieuses du sang ne faisant que circuler entre leur lieu de contamination originel (site lymphoïde) et un autre site lymphoïde.

Pour un lymphocyte CD4+ infectieux, il y a en a quelque mille autres qui portent de l'ADN proviral non infectieux. David Ho retrouve -après d'autres- cette discordance, encourageante pour l'objectif éradication dans la mesure où ce réservoir ADN, qui semble devoir persister presque indéfiniment sous traitement, ne serait pas de nature à réallumer l'incendie rétroviral. Mais pourquoi le virus se serait-il fourvoyé si souvent dans des cellules qui lui refusent toute «descendance» ?

Sous traitement «efficace» (quel est le référent de la qualité «effective» d'un traitement antiviral ?), 99% des virions plasmatiques disparaissent avec une demi-vie de 2 jours: les cellules qui produisent ces virions ont une demi-vie infectieuse de 2 jours également. L'énorme majorité de l'activité infectieuse VIH tient place de novo dans un ou des espaces cellulaires rapidement renouvelés car activés (lymphocytes CD4, macrophages).

C'est sur le 1% restant (de 1 à 7% chez les 8 patients de David Ho) -1% des virions plasmatiques, 1% des cellules infectieuses CD4 du sang-, que se joue la valeur ajoutée de l'article de David Ho. Ce 1% décline avec une demi-vie de 1 à 4 semaines. Dans quelles cellules (et en quel état d'activation) l'activité rétrovirale ainsi mesurée trouve-t-elle sa source ? Si le traitement était efficace à 100%, il ne pourrait s'agir que de cellules infectées avant traitement; elles devraient être d'abord inaccessibles à l'effet antiviral du traitement (par rapport au feu rapidement éteignable des 99 autres %); mais comme elles diminuent dans un temps mesurable, elles devraient un jour ou l'autre entrer en activation, et devenir sensibles au traitement, lequel, en les éliminant une à une en tant

qu'élément infectieux, les feraient diminuer peu à peu. Cette description opérationnelle correspond à «des cellules à longue vie», dit David Ho, ce qui assurément les distinguent des cellules dont la vie infectieuse est plus courte... Lesquelles, demande-t-on ? D'après lui, presque sûrement les macrophages tissulaires, puisqu'il ne trouve plus de lymphocytes CD4 infectieux dans le sang (demi-vie 2 semaines en moyenne) et que le secteur vasculaire CD4, selon lui, est représentatif de l'ensemble des cellules infectieuses de même type dans l'organisme. Pour se débarrasser de ces macrophages infectieux qui auraient la vie dure (un macrophage infecté à J -1 du traitement entrerait en quiescence pour les 2 ans suivants avant de s'activer et devenir sensible à l'effet antiviral, au moment où il s'engagerait dans la production active de son lot de virions...), il faudrait attendre 2 à 3 ans sous un traitement 100% efficace.

Voilà le message que le professeur Ho veut nous faire passer. Les bases biologiques de ce modèle mathématique sont en effet «choisies»:

1) Les lymphocytes CD4 seraient gros producteurs de virions plasmatiques? Faux peut-être: sous traitement partiellement efficace, on peut voir chuter les cellules infectieuses CD4 alors que la virémie plasmatique reste floride. Dans ces cas au moins, c'est aux macrophages tissulaires que doit revenir la prime source des virions plasmatiques;

2) Les lymphocytes infectés du sang seraient représentatifs de l'ensemble des lymphocytes CD4 infectés de l'organisme ? Oui et non, car il y a 2 à 50 fois plus de cellules infectieuses CD4+ dans les ganglions que dans le sang; la disparition de ces dernières n'exclut donc pas la rémanence de quelques cellules infectieuses de même type dans les sites lymphoïdes;

3) La disparition progressive en 1 à 4 semaines des cellules infectieuses à longue vie serait liée à une activation cellulaire selon une constante de temps a ? Si l'activation cellulaire est en effet nécessaire pour faire passer des lymphocytes infectieux latents à l'état infectieux actif, précédant leur disparition du sang, pourquoi la même constance d'activation ne s'appliquerait-elle pas aux lymphocytes infectés non infectieux latents (à ADN proviral défectif) ? La discordance

entre les demi-vies des cellules portant l'un (provirus défectif) ou l'autre (provirus infectieux) ne peut être expliquée par une activation immunitaire au hasard, sauf si par magie cette activation ne voulait s'intéresser qu'aux cellules infectieuses à longue vie, mais pas aux autres parce que non infectieuses... ! L'explication serait à retourner à 180° -les cellules infectieuses de la 2e pente sont en cours d'activation, et de ce fait permissives à l'infection de novo, laquelle se produirait en dépit du traitement;

4) des cellules activées et infectées avant traitement (lymphocytes ou macrophages) auraient révertés à l'état quiescent pour devenir des cellules infectieuses latentes à longue vie. Qui a jamais vu directement une telle réversion in vivo? Les lymphocytes CD4, activés et infectés par des virus compétents, se trouvent en principe bloqués en G1-G2 par l'intervention de la protéine VIH-1 VPR, facteur de différenciation terminale dans les cellules où elle s'exprime. La CD4 infectieuse activée ne semble pas pouvoir réverter à l'état quiescent -latent. D'autre part, pour produire leur matériel infectieux, les macrophages infectés doivent eux aussi entrer dans une phase de différenciation et d'activation dont personne ne sait si elle est réversible in vivo;

5) les traitements administrés bloquent complètement toute nouvelle infection ? Est-ce bien sûr ? Pourquoi ces variations dans l'obliquité de la 2e pente d'un sujet à l'autre et sur seulement 8 analysés ? Et si cette 2e pente représentait des cellules infectieuses relativement résistantes au traitement antiviral ? Qu'elle ne soit qu'un artefact créé par un traitement partiellement insuffisant à bloquer 100% des nouvelles infections ? La seule façon de le savoir serait d'essayer des traitements plus efficaces pour voir si en 2 mois au plus on parviendrait à raidir cette 2e pente.

Il ne s'agit pas seulement d'argumenter les conclusions de David Ho, mais de chercher à obtenir des traitements que l'on puisse interrompre sans rebond rétroviral immédiat et sans avoir non plus à attendre 3 ans pour lever le couvercle thérapeutique. L'enjeu de la 2e pente n'est pas simplement académique, l'éradication infectieuse du VIH reste encore pensable (absence de réservoirs infectieux à long terme dans les lymphocytes CD4); les récurrences rétrovirales à l'arrêt des trithérapies présentes suggèrent que 3 drogues ne

suffisent pas à éteindre complètement la braise rétrovirale; essayons 4 voire 5 antiviraux, la 2e pente en est-elle raccourcie ? Si oui, nous aurions fait un pas vers l'optimisation du traitement antiviral. Si nous n'y arrivions pas, c'est que la 2e pente correspondrait en effet à des cellules infectieuses à longue vie, irréductibles sinon par le temps.

Dans l'histoire du sida-VIH, on nous aura périodiquement proposé de nouveaux paradigmes -ou papadogmes: dogme du virus cytopathique détruisant les lymphocytes CD4 d'où leur baisse (erreur au moins partielle), dogme de l'inéradicabilité d'un rétrovirus intégré dans le génome de cellules à très longue vie (cf. supra), dogme sur l'impossibilité d'arrêter l'activité rétrovirale (puis vinrent les trithérapies), dogme sur le renouvellement ultra rapide des lymphocytes CD4 (David Ho lui-même, mais c'était inexact)...

Le pire pour les investigateurs et les patients, les industries pharmaceutiques et les chercheurs, serait que cette dernière vérité soit prise pour la bonne dernière, et qu'on ait plus qu'à traiter par trithérapie tous les sujets infectés par VIH-1, attendre pour chacun 2 à 3 ans sous traitement avant de voir si le «diable rétroviral» rebondit ou non à son arrêt... Ne risquons-nous pas de perdre ces 2 à 3 ans à attendre «pour voir» sans nouvelles options stratégiques que celles développées en 1994-95 ? - Jacques Leibowitch