

VIH - REPLICATION

Persistance de la dissémination du VIH sous multithérapies

Sophie Grabar

Inserm SC4, Faculté de médecine Saint-Antoine (Paris)

**Ongoing HIV
dissemination
during
HAART**

Grossman Z.,
Polis M.,
Feinberg M.B.,
Grossman Z.,
Levi I.,
Jankelevich S.,
Yarchoan R.,
Boon J., de
Wolf F., Lange
J.M.A.,
Goudsmit J.,
Dimitrov D.S.,
Paul W.E.
Nature
Medicine,
1999, 5, 10,
1099-104

En s'appuyant sur les rapports entre activation du système immunitaire et réplication virale, Grossman et coll. mettent en évidence la persistance, sous traitements hautement actifs anti-VIH, de cellules infectées latentes potentiellement productrices de virus. Plus que de songer à une hypothétique éradication du virus, l'enjeu pourrait bien être désormais de contrôler cette réplication virale résiduelle.

Avec l'arrivée des traitements antirétroviraux hautement actifs et la mise au point de techniques de mesure plus sensibles des marqueurs viraux dans le plasma, les études de la dynamique de réplication ont profondément modifié la compréhension de la physiopathologie de l'infection à VIH. L'infection résulte d'un

équilibre dynamique complexe entre production et destruction de particules virales d'une part et des cellules infectées productrices d'autre part.

Le principe de ces études est d'estimer des paramètres de la cinétique de production persistante du virus et des cellules du système immunitaire après la mise sous traitement antirétroviral en ajustant des modèles mathématiques aux données observées de marqueurs immunologiques ou virologiques.

Dans un article récemment publié dans *Nature Medicine*, Grossman et coll. proposent un nouveau modèle s'appuyant sur les rapports étroits entre activation immune et réplication virale prenant en compte la demi-vie des réservoirs viraux, les "bursts" ou bouffées répliquatives et l'activation immune. Ce modèle remet en question ceux proposés par l'équipe de Ho (1,2) et celle de Wei (3) en 1995-96.

L'étude de la décroissance de l'ARN VIH plasmatique après l'initiation d'un traitement hautement actif montre une première phase de décroissance rapide suivie d'une seconde phase de décroissance plus lente. Les explications jusqu'alors retenues pour rendre compte de cette cinétique découlent des travaux publiés en 1995 par Ho et Wei dans *Nature* (2,3). Ces derniers avaient montré que la réplication virale était constante et particulièrement intense.

Sous traitement, la première phase de décroissance de l'ARN VIH plasmatique est très rapide, et sa décroissance exponentielle (99% des virus disparaissent en 2 semaines) avait été attribuée à la cinétique de mort des cellules à demi-vie très courte (estimée à 2 jours) infectées avant le traitement : les lymphocytes T CD4 infectés. La seconde phase correspondait, elle, à la mort de cellules à demi-vie plus longue (1-4 semaines) : cellules dendritiques, monocytes, macrophages. Ce sont ces travaux qui avaient conduit à la notion d'une possible éradication du VIH et avaient permis d'estimer la durée de traitement nécessaire à son achèvement. Ces modèles reposaient sur des hypothèses fortes : d'une part l'existence d'un état stable avant la mise sous traitement et d'autre part une efficacité à 100% des antirétroviraux bloquant toute infection virale *de novo*.

Grossman et coll. ont étudié cette même cinétique de l'ARN VIH plasmatique et comparé les pentes de décroissance du taux d'ARN VIH obtenu pendant la première semaine de traitement selon que les sujets prenaient 1, 3 ou 5 molécules antirétrovirales (15, 16 et 9 patients respectivement). Plus les sujets reçoivent de molécules, plus importante est la décroissance observée. Si les taux de décroissance reflètent la mort de cellules infectées avant traitement tel que cela était proposé dans les études citées précédemment, pourquoi seraient-ils corrélés au type de

traitement reçu ?

Grossman et coll. proposent donc une autre interprétation. Ils expliquent la dynamique virale par la modification du nombre de cellules infectées après la mise sous traitement. Ils suggèrent que la première phase reflète la rapide réduction de l'amplitude des " bursts " (bouffées répliquatives) par le traitement qui ne bloquerait que partiellement l'infection *de novo*. La deuxième phase serait quant à elle le reflet de l'effet des traitements antirétroviraux sur la fréquence des bursts.

La réponse immune avec l'activation de cellules qui sont à la fois des cibles du virus et les agents de la réponse immune participe à la dissémination locale du virus provoquant une réaction en chaîne amplificatrice. A la faveur d'une stimulation antigénique, les lymphocytes CD4 infectés quiescents vont être activés et devenir producteurs de virus qui vont activer d'autres lymphocytes, etc. Ces lymphocytes pourront par la suite soit mourir soit retourner à un état quiescent et reconstituer le pool de cellules infectées latentes. Grossman et coll. montrent que dans de telles conditions, les traitements antirétroviraux même dotés d'un faible pouvoir bloquant réduisent considérablement ce processus de multiplication, ce qui constituerait la phase I de la décroissance virale. Cet effet prendrait fin lorsque l'amplification locale initiée avant traitement s'estompe.

Les auteurs montrent à l'aide d'un modèle mathématique dit de " réactivation des cellules mémoires " que l'effet des traitements aboutit à un état d'équilibre stable de réplication virale (en limitant l'activation du système immunitaire, ils diminuent le pool de cellules infectées latentes et abaissent la fréquence des bursts de réplication virale). D'après ce modèle, plus le traitement est efficace plus le niveau de charge virale atteint à l'équilibre est bas. Ainsi les auteurs expliquent-ils les rebonds viraux des patients qui avaient reçu une bithérapie de " maintenance " après une induction par trithérapie efficace (ARN VIH plasmatique indétectable), dans les essais comme Trilège, non pas comme l'émergence de virus résistants tel que cela a été tout d'abord proposé avant les analyses récemment publiées (4) mais comme l'atteinte d'un nouvel état d'équilibre correspondant au nouveau traitement. Ils suggèrent même que si les patients n'avaient été traités qu'avec une bithérapie, ils auraient atteint un niveau de charge virale détectable sans passer par une phase d'indétectabilité.

La mise en évidence de la persistance de cellules infectées latentes potentiellement activables et productrices de virus est un obstacle à l'éradication du VIH. L'efficacité des traitements dits " hautement actifs " n'est pas totale et il persiste une dissémination du VIH qui, selon Grossman et coll., pourrait

atteindre un état d'équilibre. L'enjeu pour les thérapeutes aujourd'hui est certainement le contrôle de cette réplication virale résiduelle sous traitement, ce qui implique non seulement la recherche de nouvelles stratégies thérapeutiques – nouvelles molécules, immunothérapie visant à réinduire des réponses spécifiques anti-VIH – mais aussi de mieux localiser et caractériser les réservoirs de virus.

1 - Perelson AS, Neumann AU, Markowitz M et al.

" HIV-1 dynamics in vivo: virion clearance rate, infected cell life-span, and viral generation time "

Science, 1996, 271, 5255, 1582-6

2 - Ho DD, Neumann AU, Perelson AS et al.

" Rapid turnover of plasma virions and CD4 lymphocytes in HIV-1 infection "

Nature, 1995, 373, 6510, 123-6

3 - Wei X, Ghosh SK, Taylor ME et al.

" Viral dynamics in human immunodeficiency virus type 1 infection "

Nature, 1995, 373, 6510, 117-22

4 - Descamps D, Flandre P, Calvez V et al.

" Mechanisms of virologic failure in previously untreated HIV-infected patients from a trial of induction-maintenance therapy. Trilege (ANRS 072 Study Team) "JAMA, 2000, 283, 2, 205-11