

Rôle du réservoir viral

Le réservoir du VIH est constitué de cellules infectées qui peuvent à tout moment relâcher des particules virales dans l'organisme. Il est lié à plusieurs mécanismes qui permettent au virus de persister chez les personnes infectées, à l'abri du système immunitaire.

Cela implique une réplication basale toujours présente. Celle-ci est alimentée par le réservoir qui constitue une barrière pour l'éradication. Son étude à différents stades de la maladie, ainsi que dans des modèles d'infection atténuée, montrent que plus le réservoir est important plus le risque de progression de la maladie est grand.

Alors que les combinaisons de médicaments actuelles permettent d'obtenir une charge virale (CV, quantité d'ARN dans le sang correspondant à la quantité de virus circulants) contrôlée, jusqu'à devenir indétectable, à l'arrêt du traitement, celle-ci remonte. De fait, les traitements antirétroviraux (ARV) bloquent la production de virus, mais n'atteignent pas les cellules infectées dormantes. Les patients sont donc contraints à prendre un traitement à vie sans jamais pouvoir éliminer ces cellules réservoirs. La limite de l'action des ARV est liée à leur pénétration difficile dans certains compartiments du corps – cerveau, tractus génital... – et à leur mode d'action. Ils bloquent, en effet, des étapes du cycle de réplication du virus. Ce qui implique une réplication virale active pour qu'ils soient efficaces. Le virus se réplique dans les cellules effectrices (activées), alors que ce n'est pas le cas dans les cellules aux repos, dites « quiescentes ». Le VIH y est latent, son ADN intégré à celui de la cellule hôte. Sous cette forme, il est nommé « provirus ». C'est l'élément constitutif majeur du réservoir viral (il existe également d'autres éléments pouvant faire partie du réservoir : des ADN viraux qui ne sont pas intégrés dans le génome de la cellule hôte ou des particules virales situées dans des compartiments à l'abri du traitement). De plus, le VIH latent est invisible pour le système immunitaire, car la cellule n'expose pas de signe particulier indiquant qu'elle est infectée (antigènes).

« Au niveau moléculaire, il existe de nombreux mécanismes et interactions complexes pouvant être à l'origine de cette latence », explique le Dr Antoine Cheret, praticien hospitalier à l'hôpital de Tourcoing, investigateur principale de l'essai Optiprim (lire encadré p. 25). Outre cette complexité, il précise que « les cellules dans lesquelles le VIH est latent sont des cellules mémoires du système immunitaire. Elles ont une longue durée de vie et se renouvellent par prolifération homéostatique. C'est une division cellulaire qui maintient le nombre de cellules mémoires constant et donc maintient aussi le nombre

de cellules mémoires infectées (elles prolifèrent de la même façon que les cellules non infectées) ».

Quantifier la taille du réservoir. En pratique, il est possible d'estimer la quantité d'ADN-VIH total présent dans les cellules infectées du sang circulant, avec une technique de PCR (Polymérase Chain Reaction) en temps réel. Ce marqueur est directement corrélé à la taille du réservoir. « On montre que les patients ont un plus grand risque de progresser rapidement vers le sida, le décès ou vers un nombre de CD4 bas, lorsque le niveau d'ADN-VIH est élevé », explique le Dr Christine Rouzioux, responsable du laboratoire de virologie de l'hôpital Necker (Paris), directrice de l'équipe de recherche « Infection à VIH, résistance et réservoirs ». Le niveau d'ADN-VIH est un marqueur pronostic et donc un facteur prédictif de l'évolution de la maladie, bien qu'il ne soit pas utilisé dans le cadre d'un suivi classique¹. En effet, des patients ayant des chiffres identiques de CV et du nombre de CD4, marqueurs habituellement mesurés pour le suivi de l'infection, peuvent avoir un réservoir de taille très différente.

Lien avec l'éradication/la cure fonctionnelle. Deux concepts sont actuellement discutés face à l'infection par le VIH. La guérison complète, c'est-à-dire l'éradication totale du VIH de l'organisme, qui implique la purge du réservoir viral, et la guérison fonctionnelle. Cette dernière signifie une virémie indétectable en l'absence d'ARV, un nombre de CD4 normal et stable, et une absence de progression clinique. Dans ce cas, les réservoirs peuvent être toujours présents, mais sans réplication virale significative. Ces objectifs à long terme sont aujourd'hui plébiscités par l'initiative « Toward an HIV cure » lancée par l'International Aids Society (IAS), présidée par le Dr Françoise Barré Sinoussi, codécouvreuse du VIH, prix Nobel de médecine 2008, et présentée notamment à la 19^e Conférence internationale sur le sida en juillet 2012. Elle établit un état des lieux de la recherche sur les réservoirs du VIH et définit

les orientations scientifiques qui doivent être suivies en priorité afin de s'attaquer au problème de la persistance du VIH chez les patients sous ARV².

Pour la purge des réservoirs, des traitements sont étudiés afin d'induire la transcription des provirus et donc la sortie de la latence et la mort des cellules infectées qui seraient ainsi éliminées ou « purgées ». Par ailleurs, la thérapie génique et la transplantation de moelle osseuse pour éliminer le corécepteur du virus nommé CCR5 sont également étudiées. Elles s'inspirent en partie de l'expérience du « patient de Berlin » dont le parcours très particulier ne saurait en aucun cas constituer un programme d'éradication applicable à grande échelle pour des raisons de risques, de coûts et de complexités³.

Si l'éradication représente un objectif ultime, les recherches sur le contrôle de la réplication virale en l'absence de traitement sont aujourd'hui nettement plus avancées. Ce contrôle pourrait être directement lié au réservoir. « En effet, chez les patients qui contrôlent spontanément le VIH [les HIV controllers, moins de 1% des personnes vivant avec le VIH], on mesure une faible quantité d'ADN-VIH », explique le Dr Asier Saez-Cirion, chercheur à l'Institut Pasteur (Paris). Et de préciser que « des mécanismes ont pu être identifiés : notamment, une réponse CD8 (cellules qui éliminent les cellules infectées) particulièrement efficace. »

Chez les patients de l'étude Visconti (Viro-Immunological Sustained Control after Treatment Interruption), coordonnée par le Dr Rouzioux, qui ont commencé un traitement très tôt, dès la primo-infection et qui contrôlent le VIH après arrêt des traitements (trois ans de traitement en moyenne et jusqu'à sept ans de contrôle pour l'instant), « certaines cellules à longue durée de vie, semblent protégées de l'infection », nous informe le Dr Saez-Cirion⁴. De plus, précisant le rôle des ARV dans la limitation de la taille du réservoir, une étude récente du Dr Laurent Hocqueloux, du service des maladies infectieuses et tropicales au Centre hospitalier d'Orléans, démontre qu'un traitement pris précocement après le début de l'infection permet à la fois de réduire la taille du réservoir et de préserver les cellules du système immunitaire⁵. Ainsi, la bataille pour limiter, voire purger le réservoir viral, est en cours. Et les ARV actuels font partie des outils potentiels à mieux connaître et à utiliser. ●

¹ C. Goujard et al. *CID*, 2006; 42:709-15; C. Rouzioux et al. *JID* 2005; 192:46-55.

² www.iasociety.org/Default.aspx?pagelid=349

³ Hutter G. et al., *NEJM* 2009; 360:692-698.

⁴ Saez-Cirion et al., *PLoS Pathogens*, sous presse.

⁵ Hocqueloux L. et al., *JAC*, 2013, sous presse.

Des études pour limiter/réduire la taille du réservoir

Utilisation des ARV actuels. L'essai Optiprim de l'ANRS compare des stratégies d'intensification thérapeutique initiées précocement. La fin de la collecte des données est prévue pour l'été 2013.

Utilisation des ARV combinés à d'autres techniques. Une approche thérapeutique combinée est testée dans l'essai thérapeutique Eramune 01 et 02. Elle associe immunothérapie (en France, volet coordonné par le Dr C. Katlama) ou vaccination (aux États-Unis, volet coordonné par le Dr R. Murphy) à un traitement ARV renforcé. Les résultats seront divulgués très prochainement (CROI 2013, indisponible au moment de la rédaction).

D'autres molécules antilatence sont en cours d'étude sur des molécules : Vorinostat, Bryostatine, anticorps anti-Pd1,...