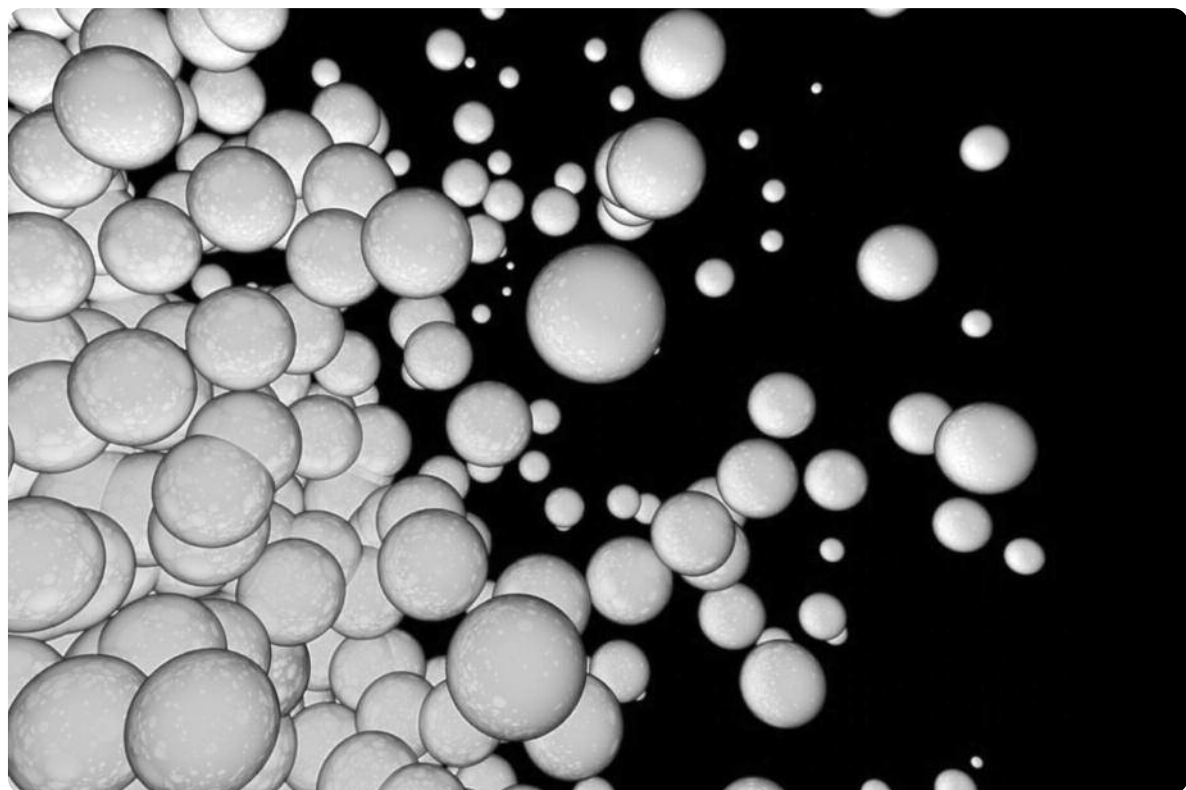


RETOURS DE CONFÉRENCES

Les réservoirs du VIH

L'étude des mécanismes et des conséquences qui accompagnent l'établissement du VIH dans des "réservoirs" ou "sanctuaires", qui le mettent à l'abri d'une éradication par les traitements antirétroviraux actuels, est un sujet passionnant et d'une grande actualité. Les congrès récents (CROI⁽¹⁾ en février dernier, ISHEID⁽²⁾ plus récemment à Marseille) ont fait une large place aux théories et recherches sur ce sujet.



Qu'entend-on par "réservoirs" du VIH ? Plusieurs définitions sont possibles, mais la plus parlante nous semble celle qui est extraite d'une excellente brochure parue récemment (*VIH et réservoirs*, par le Dr Alain Lafeuillade, dans la collection "Questions à un expert" publiée par le laboratoire Boehringer Ingelheim) : ainsi, "le terme de réservoir, apparu en France au XVII^e siècle, désigne l'endroit où quelque chose est stocké, avec notion de possible source mais aussi de stabilité. Le terme de sanctuaire comporte, quant à lui, l'idée de refuge et de protection. Ces deux notions sont souvent intriquées, et l'on

parle de réservoirs (ou sanctuaires) cellulaires et anatomiques".

De nombreuses équipes s'intéressent à cette question, en l'abordant de différentes façons : sur le plan des mécanismes génétiques et biochimiques au niveau cellulaire, sur le plan virologique, sur le plan immunologique (les facteurs immunitaires qui permettent ou au contraire restreignent l'importance du réservoir) et clinique (les conséquences de ces réservoirs pour le pronostic et l'effet du traitement à long terme, ainsi que sur l'éventualité - encore lointaine - de thérapeutiques permettant de les

“purger”).

À l'arrivée des traitements efficaces du VIH (les trithérapies avec antiprotéases en 1996), on s'est très vite intéressé à la question de l'éradication de l'infection, et des modélisations séduisantes permettaient de penser qu'on éliminerait tout virus de l'organisme en trois ans, sept ans, voire quelques années de plus.

En effet, sous traitement actif, la charge virale décroît rapidement, ce qui correspond dans un premier temps au virus relargué par des cellules à demi-vie⁽³⁾ courte, puis une deuxième phase de décroissance plus lente s'installe, correspondant à l'élimination de cellules à plus longue demi-vie.

Mais il a vite fallu déchanter : aucune éradication n'était en vue même à l'échelle d'une vie humaine, car l'indétectabilité très prolongée du virus dans le compartiment sanguin ne permettait aucunement de s'en débarrasser. Dès que le traitement était arrêté, la réplication virale reprenait en quelques semaines, pour s'établir en général à un niveau proche de ce qu'elle était avant traitement.

Dès la primo-infection...

C'est en fait très tôt, dès les premiers jours de la primo-infection, que le virus envahit des compartiments anatomiques et cellulaires dont il sera ensuite impossible de le déloger.

Sur le plan anatomique, le tissu immunitaire associé au tube digestif est massivement touché (voir InfoTraitements N°190). Certains compartiments de l'organisme, comme le système nerveux central, sont infectés également, car la barrière, appelée barrière hémato-encéphalique, qui les isole de la circulation générale, est partiellement perméable, surtout en cas d'inflammation. Le virus y pénètre et peut ensuite s'y multiplier de façon presque autonome, même en cas de traitement efficace. On peut aussi citer l'appareil génital, où l'évolution du virus peut s'individualiser.

Les mécanismes

Le VIH appartient à la famille des Lentivirus, et il en a la capacité à infecter des cellules au repos, ne se divisant pas, bien que cela représente pour lui un environnement très restreint, l'essentiel de la réplication virale, intense, se faisant grâce aux lymphocytes CD4 activés.

Les cellules réservoirs sont des cellules CD4 mémoire⁽⁴⁾, infectées de façon latente, des cellules CD4 des tissus, des monocytes⁽⁵⁾ et macrophages⁽⁶⁾ (en nombre sans doute faible, mais qui peuvent héberger le virus sans dommage pour elles et ainsi le transmettre à des CD4) ; de plus des travaux récents ont montré qu'étaient aussi atteintes des cellules qui sont les précurseurs des différentes lignées globulaires sanguines, au sein de la moelle osseuse.

Les cellules CD4 quiescentes (au repos) ne représentent qu'un très faible pourcentage (0,05 %) de tout le stock de CD4, mais elles ont une importance qualitative considérable pour le maintien du VIH dans l'organisme.

Dans ces cellules, le génome viral peut se trouver en phase non intégrée ou déjà intégrée au patrimoine génétique de la cellule hôte, au sein du chromo-





some. Ces mécanismes, encore mal connus, ne sont probablement pas passifs, mais font intervenir des éléments cellulaires et viraux qui régulent les gènes et facilitent ou inhibent l'intégration dans la cellule infectée.

Dans ces cellules, le génome viral (qu'on appelle aussi provirus) est à l'abri des molécules antirétrovirales actuellement disponibles, ainsi que de l'action du système immunitaire. Au cours du temps, ce virus peut "se réveiller" et recommencer à se répliquer si les cellules entrent en phase d'activation, d'où la nécessité de poursuivre le traitement de façon continue.

Réservoirs "anatomiques" ?

Outre la question de la persistance du virus dans l'organisme sans limitation de temps, la question de sa présence dans des "compartiments" de l'organisme relativement distincts de la circulation générale peut poser problème. Car le virus y est moins accessible aux médicaments, et peut y persister même quand la charge virale sanguine est indétectable depuis longtemps, voire même s'y multiplier pour son propre compte sous la forme de sous-populations virales génétiquement différentes de la population majoritaire. En effet, on pense que peu-

vent être stockés dans les réservoirs cellulaires et anatomiques, des virus plus anciens dans l'évolution de l'infection, qui ont gardé la "mémoire" de résistances à des molécules utilisées des années plus tôt.

Cette évidence de la persistance virale repose aussi sur la constatation d'une très faible charge virale résiduelle, inférieure aux seuils de détection, chez les personnes ayant une charge virale indétectable selon les critères désormais classiques avec des seuils de 20 ou 40 copies/mL. À l'aide de tests ultrasensibles, on détecte de très faibles taux, de quelques unités par mL. Les deux hypothèses pouvant expliquer ce phénomène sont soit la persistance d'une très faible réplication virale continue, ou, plus vraisemblablement, le "relargage" de virus à partir des réservoirs cellulaires.

Les deux compartiments auxquels on s'est le plus intéressé ces dernières années sont le système nerveux central et l'appareil génital, qui sont tous les deux relativement accessibles, l'un par l'analyse du liquide céphalo-rachidien obtenu par ponction lombaire, l'autre par analyse du sperme ou des sécrétions vaginales. Un travail récent a porté aussi sur le tractus digestif, mais il nécessite des biopsies du tube digestif, un geste qui n'est pas anodin.

La question du système nerveux central a été largement abordée dans le dernier numéro de notre journal, avec les dernières données concernant en particulier la diffusion des molécules antivirales, y compris les plus récentes, dans ce compartiment ainsi que les possibles implications cliniques.

GLOSSAIRE

(1) CROI :

Conférence (américaine) sur les Rétrovirus et les Infections Opportunistes (San Francisco, 16-19 février 2010)

(2) ISHEID :

Symposium sur le VIH et les Maladies Infectieuses Émergentes (Marseille, 24-26 mars 2010)

(3) Demi-vie :

Temps nécessaire pour que la quantité d'un élément (ou d'un médicament) soit abaissée de la moitié de sa valeur initiale.

(4) CD4 mémoire :

Variété de lymphocytes (globules blancs) portant le récepteur CD4, qui jouent un rôle important dans le système immunitaire et sont la cible du VIH. Les CD4 mémoires ont stocké les informations leur permettant de répondre à des agents infectieux auxquels l'organisme a été préalablement exposé.

(5) et (6) : Monocytes et macrophages

Ce sont des globules blancs, répartis principalement dans les tissus, ayant des fonctions générales dans le système immunitaire en absorbant (entre autres) les particules étrangères.

Au niveau du tractus génital, les quantités de virus retrouvées sont corrélées à la charge virale sanguine, mais il y a des exceptions, certains patients restant excréteurs (ou de façon intermittente) de faibles quantités de virus au niveau génital même quand leur charge virale plasmatique est parfaitement contrôlée. Ce fait a été largement mis en avant pour nuancer les "recommandations suisses" d'utilisation du traitement comme mode de prévention. Cependant les quantités restent minimales et ne jouent probablement pas de rôle contaminant. Même si, bien sûr, le risque zéro n'existe pas, et des circonstances particulières comme la survenue d'une IST, peuvent accroître de façon notable la quantité de VIH présente localement. À ce niveau également, il arrive que le virus identifié soit génétiquement différent de celui qui est présent dans la circulation sanguine. La diffusion des molécules antivirales y est très variable selon les classes thérapeutiques, et, à l'intérieur d'une même classe, selon les molécules. Les plus récentes parmi celles-ci, raltégravir et maraviroc, ont un bon potentiel de diffusion à ce niveau.

Traiter les réservoirs : une option encore lointaine

Ceci nous amène directement à la question des options thérapeutiques utilisables pour "purger" les réservoirs du VIH.

On en est actuellement au stade des projets, et pour la plupart d'entre eux la concrétisation en paraît encore lointaine.

Les essais d'intensification thérapeutique, en rajoutant du raltégravir ou du maraviroc à un traitement déjà très efficace, n'ont pas été concluants en termes de charge virale : on n'arrive pas à abaisser le seuil de la virémie résiduelle.

L'intensification au stade de la primo-infection (celui où s'établit la "taille" des réservoirs) pourrait être plus intéressante. Un essai démarre actuellement en France (Optiprim) qui va comparer l'approche classique et une thérapie utilisant d'emblée cinq molécules.

L'amélioration pharmacologique, en utilisant chaque fois que nécessaire des molécules qui pénètrent bien dans les compartiments profonds, peut apporter un "plus", mais ne permet pas d'envisager la disparition du virus dans les cellules quiescentes.

Les traitements anti-latence, qui seraient capables d'activer le virus dormant, pour l'exposer ensuite à l'action des antiviraux, ont été jusqu'à présent déce-

vants. L'acide valproïque, un anticonvulsivant qui avait donné quelques espoirs, a finalement déçu. D'autres molécules (prostratine, HMBA, interleukine-7) sont envisagées.

Jusqu'à présent, le seul cas évoquant une possible "éradication" du virus est celui de ce patient allemand ayant subi deux greffes de moelle pour une leucémie, avec un donneur non apparenté mais présentant une particularité génétique (délétion 32 du co-récepteur CCR5) qui confère une résistance au VIH. Chez ce patient, les recherches virales, au stade d'ARN et d'ADN, se sont ensuite révélées négatives. Une approche thérapeutique qui n'est bien sûr pas généralisable, mais reste porteuse d'espoir pour progresser dans le sens d'un traitement enfin curatif de l'infection à VIH.

PAR ODILE VERGNOLX

medical@actions-traitements.org

PARTENAIRES

ActionsTraitements remercie, pour leur soutien à son action, les

ASSOCIATIONS

Sidaction

INSTITUTIONS

Direction Générale de la Santé, INPES, Groupement Régional de Santé Publique d'Ile de France, Ville de Paris

LABORATOIRES

Abbott France, Bœhringer Ingelheim, Bristol Myers-Squibb, Gilead, Janssen-Cilag, MSD, Sanofi-Aventis, Schering Plough, ViiV Healthcare, Centre Biologique du Chemin Vert