

Sida et VIH

Nouvelles données sur la dynamique de la réplication du VIH in vivo : peut-on envisager une éradication de l'infection par les traitements antiviraux ?

On commençait à s'habituer aux bonnes nouvelles. Il y a trois ans, l'expérimentation de nouvelles molécules antivirales sur les patients infectés par le VIH avait permis d'observer que, contrairement à ce que beaucoup imaginaient, le VIH ne vit pas dans l'organisme infecté comme tapi au fond d'un bunker.

Le VIH *in vivo* : une infection persistante mais un virus en constant renouvellement

Au contraire, son maintien dans l'organisme semble lui imposer de se montrer à découvert, de se déplacer constamment d'une cellule à l'autre, renouvelant jour après jour son cycle de reproduction dans de nouvelles cellules. En mesurant l'inflexion de la quantité de virus en circulation dans le sang au décours de l'instauration d'un traitement antiviral, on avait pu calculer que ce virus circulant n'a, en moyenne, été produit que quelques heures avant la mesure, par des cellules qui, elles-mêmes, n'ont été infectées qu'un à deux jours auparavant (*m/s* n° 6-7, vol. 12, p. 820) [1-3].

Cette nouvelle vision de l'infection laissait espérer que, puisque le virus doit en permanence renouveler son cycle reproductif, des interventions thérapeutiques seraient envisageables sur toutes les étapes de ce cycle, ce qui devrait conduire dans tous les cas à une baisse de la quantité de virus dans l'organisme. Notez bien qu'on ne parlait pas encore de la possibilité d'éliminer le virus. A peu près en même temps, on avait observé que

l'index pronostique le plus précoce et le plus fiable de la maladie VIH n'était pas le nombre de lymphocytes CD4 du sang périphérique, mais la quantité de virus circulant dans le plasma. Ainsi, une virémie élevée, même peu de temps après l'infection, signifiait une maladie évoluant rapidement vers l'immunodéficience; une virémie basse était, au contraire, une relative garantie de stabilité immunologique et clinique. Dès lors, la stratégie thérapeutique du VIH pouvait se résumer en ces termes: appliquer un traitement antirétroviral dès que la maladie semble évoluer, et contrôler la virémie sous un seuil « acceptable ».

C'était oublier la grande flexibilité génétique du VIH. Lorsqu'on ne se fixe comme objectif qu'une réduction relative de la réplication virale, c'est-à-dire en laissant le virus se multiplier à bas bruit en présence des antiviraux, la sélection de virus résistant est inévitable. Observant que toute thérapeutique antirétrovirale suboptimale conduit effectivement toujours à la sélection de virus résistant et, de là, à l'échec de cette thérapeutique, on a conclu que l'objectif devait alors devenir d'éteindre la réplication virale aussi complètement que possible et aussi longtemps que possible.

Les trithérapies : une bouffée d'espoir encore en suspens

Tout juste un an plus tard, l'utilisation des mêmes molécules antivirales, non plus seules, mais en association triple,

révélaient que cet objectif pouvait effectivement être atteint. Pour la première fois, on semblait avoir réussi à réduire de façon stable la production de virus circulant jusqu'en dessous du seuil de sensibilité des méthodes usuelles de mesure de la virémie [4-6]. Dans ces conditions, en l'absence de réplication virale active, l'émergence de la résistance était bloquée. On en arrivait donc à envisager chez tous les patients infectés par le VIH la poursuite indéfinie d'une trithérapie, ayant pour objectifs un contrôle complet de l'activité de l'infection et un arrêt de la progression de la maladie. Toutefois, cette attitude, que la médecine avait prise depuis longtemps en face de certaines maladies chroniques comme l'hypertension artérielle ou le diabète, n'est pas habituelle pour les maladies infectieuses. Le traitement à long terme de l'infection VIH par les antirétroviraux est souvent difficile à supporter par les patients; les astreintes horaires et alimentaires sont lourdes; le prix de ces antiviraux est élevé; et on sait que tout assouplissement dans l'administration du traitement peut conduire à l'émergence de virus résistants. Il fallait donc envisager la capacité de ces traitements antirétroviraux combinés d'éliminer purement et simplement le VIH des patients traités. L'élimination du VIH d'un organisme infecté est-elle possible? Le renouvellement rapide du virus nous permettait de l'espérer, mais il nous manquait, pour le calcul, un certain nombre de paramètres. Ce sont ces paramètres qu'ont examinés plusieurs articles parus récemment dans *Science* et dans *Nature*.

Dynamique de la réplication du VIH dans les tissus lymphoïdes

Le premier de ces paramètres concerne l'effet des thérapies antivirales sur l'activité répliquative du VIH dans le tissu lymphoïde. On sait depuis quelques années que l'essentiel du virus en circulation dans l'organisme provient de ces tissus, qu'il s'agisse de la rate, des ganglions, ou des nombreuses formations lymphoïdes annexées aux appareils digestif et respiratoire [7-9]. Dans ces tissus, le VIH peut être observé sous deux formes : des cellules productivement infectées, relativement peu nombreuses, et des particules virales en très grand nombre, adsorbées à la surface des cellules folliculaires dendritiques. Le groupe de Ashley Haase (Minneapolis, USA) a montré que la très grande majorité du virus observable sous ces deux formes est remarquablement sensible au traitement antirétroviral [10]. En quelques semaines, le virus semble avoir pratiquement disparu du tissu lymphoïde. Mais l'élimination n'est pas complète : en forçant la sensibilité de leur analyse, les auteurs ont observé que chez la plupart des patients, de très faibles quantités de virus sont toujours observables plusieurs mois après l'instauration du traitement, alors que plus aucune trace de VIH n'est détectable dans le sang.

Une dynamique virale à deux vitesses

Le second paramètre concerne la dynamique de la réplication virale proprement dite : est-on bien sûr que tout le virus se renouvelle au même rythme ? Le groupe de David Ho (Aaron Diamond Center, New York, USA), en collaboration avec les mathématiciens de Los Alamos (Nouveau Mexique, USA), nous répond que non. Il semble exister en fait deux populations de virus : une première population (plus de 95 %) se renouvelle rapidement et peut être éliminée par les traitements antirétroviraux en quelques semaines ; une deuxième population, en revanche, se renouvelle à un rythme à peu près dix fois plus lent que la première [11]. En calculant la pente de sa décroissance au cours du traitement

antirétroviral, les mathématiciens ont estimé que l'élimination de cette population virale par le traitement devrait prendre entre deux et trois ans. Cette observation, pour importante qu'elle soit, laisse de côté bon nombre d'inconnues. Quelles sont les cellules responsables de la production du virus à renouvellement lent ? Les macrophages, répondent les auteurs, sans malheureusement avancer d'argument expérimental permettant d'étayer cette hypothèse. Et si, derrière la deuxième, il y avait encore une troisième population virale à renouvellement encore plus lent ? Et la latence virale, dont on faisait tant de cas il y a quelques années ?

La latence virale refait surface

Le VIH est bien un rétrovirus, ce qui sous-entend que le génome ADN du virus (le provirus) doit s'intégrer pour se répliquer. Le schéma du provirus latent, établi par les observations faites sur les rétrovirus oncogènes murins ou aviaires, avait fait fleurir les hypothèses de latence virale dans l'infection VIH, renforçant le pessimisme concernant les chances d'efficacité de traitements antirétroviraux. On a vu plus haut comment on se trompait pour l'essentiel. Mais jusqu'où se trompait-on ? Le groupe de Bob Siliciano (Baltimore, MD, USA) a étudié la structure et l'activité répliquative de l'ADN viral présent dans les lymphocytes périphériques ou les ganglions d'un petit nombre de patients infectés asymptomatiques [12]. Cette étude rapporte d'abord que le nombre de cellules portant de l'ADN viral est de 100 à 1 000 fois supérieur à celui de cellules produisant du virus. Elle propose aussi – utilisant des techniques trop peu quantitatives pour que ce résultat soit vraiment fiable – que cet ADN, dans sa très grande majorité, n'est pas intégré. Elle nous démontre enfin de façon beaucoup plus convainquante que pour l'essentiel, cet ADN est défectueux. Il ne s'agirait que de traces « fossilisées » d'anciens cycles de réplication virale. Mais comment être sûr que dans cette masse de virus défunts, une très faible minorité ne pourrait pas se

réactiver des mois ou des années après l'arrêt du traitement ? Faute d'avoir été précisément mesurée, on estime que la durée de survie de ces cellules porteuses de provirus VIH défectueux pourrait être très longue. Faudra-t-il calquer la durée d'un traitement antirétroviral sur la survie des provirus VIH ou des cellules quiescentes qui les portent ? L'estimation de la durée du traitement antirétroviral nécessaire à l'élimination du virus de l'organisme passerait alors de trois ans à dix ans, voire plus.

Et maintenant... attendons

Dans le traitement de l'infection VIH, plus on allonge le facteur temps et plus l'analyse porte sur des chiffres réduits et difficiles à évaluer précisément. Il est possible que l'apparition récente de tests encore plus sensibles que ceux dont nous disposons (PCR sensible à 20 copies d'ARN viral par ml de plasma, au lieu de 200/ml aujourd'hui) permette d'affiner un peu les prévisions. Plusieurs équipes de recherche ont récemment présenté les résultats d'évaluation de ce nouveau test hypersensible dans le contexte de trithérapies. Certaines, comme celle de Bryan Conway (Centre Sida de Vancouver, Canada), insistent sur le fait que dans bien des cas où l'on croyait avoir pu éteindre complètement la réplication virale, on peut encore détecter de faibles traces de virus plasmatique [13]. D'autres, comme celle d'Emilio Emini (Merck, West Point, PA, USA) ont montré qu'au cours des premiers mois d'une trithérapie, la virémie est presque toujours positive avec ce nouveau test, mais qu'elle se négative le plus souvent après un an, une période qui pourrait correspondre à l'épuisement de la production de virus par une population de cellules productrices chroniques de virus [14]. En fait, on ne connaîtra vraiment la réponse à la question de l'élimination du VIH par la trithérapie qu'avec le résultat de tentatives d'interruption concertée d'une trithérapie efficace. On sait déjà que l'interruption d'une trithérapie après plusieurs mois de suppression virale considérée comme complète par les techniques virémiques usuelles

conduit à une réactivation très rapide de l'infection. Il s'agit heureusement de virus demeuré sensible au traitement, indemne de mutations de résistance, ce qui prouve que, même en l'absence d'élimination de l'infection, les trithérapies actuelles permettent au moins d'étouffer pratiquement complètement la réplication virale tant que les antiviraux sont présents. Pour l'instant, aucune tentative d'interruption concertée de trithérapie n'a été tentée une fois franchi le seuil récemment estimé de trois ans pour l'élimination du virus. Ce sera probablement pour l'année prochaine ■

François Clavel

Directeur de recherche à l'Inserm, URA 1157 Cnrs, Institut Pasteur, Bâtiment des rétrovirus, 28, rue du Docteur-Roux, 75724 Paris Cedex 15, France.

TIRÉS À PART

F. Clavel.

RÉFÉRENCES

1. Wei X, Ghosh SK, Taylor ME, Johnson VA, Emini EA, Deutsch P, Lifson JD, Bonhoeffer S, Nowak MA, Hahn BH, Saag MS, Shaw GM. Viral dynamics in human immunodeficiency type 1 infection. *Nature* 1995; 373 : 117-22.
2. Ho DD, Neumann AU, Perelson ASW, Chen W, Leonard JM, Markowitz M. Rapid turnover of plasma virions and CD4 lymphocytes in HIV-1 infection. *Nature* 1995; 373 : 123-6.
3. Perelson AS, Neumann AU, Markowitz M, Leonard J, Ho DD. HIV-1 dynamics *in vivo* : virion clearance rate, infected cell life-span, and viral generation time. *Science* 1996 ; 271 : 1582-6.
4. Gulick RJ, Mellors HD, *et al*. Potent and sustained antiretroviral activity of Indinavir (IDV), Zidovudine (ZDV) and Lamivudine (3TC). Abstract Th. B. 931. In : Abstracts of the XIth International conference on AIDS, Vancouver, British Columbia, 1996.
5. Markowitz M, Cao Y, Hurley A, *et al*. Triple therapy with AZT, 3TC and Ritonavir in 12 subjects newly infected with HIV-1. Abstract Th. B. 933. In : Abstracts of the XIth International conference on AIDS, Vancouver, British Columbia, 1996.
6. Mathez D, de Truchis P, Gorin I, Katlama C, Pialoux G, Saimot AG, Tubiana T, Chauvin JP, Bagnarelli P, Clementi M, Leibowitch J. Ritonavir, AZT, ddC, as a triple combination in AIDS patients. Abstract 285. Third Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Washington DC, 1996.
7. Pantaleo G, Graziosi C, Butini L, Pizzo PA, Schnittman SM, Kotler DP, Fauci AS. Lymphoid organs function as major reservoirs for human immunodeficiency virus. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991 ; 88 : 9838-42.
8. Pantaleo G, Graziosi C, Demarest JF, Butini L, Montroni LM, Fox CH, Orenstein JM, Kotler DP, Fauci AS. HIV infection is active and progressive in lymphoid tissue during the clinically latent stage of disease. *Nature* 1993 ; 362 : 355-8.
9. Embretson J, Zupancic M, Ribas JL, Burke AP, Racz P, Tenner-Racz K, Haase AT. Massive covert infection of helper T lymphocytes and macrophages by HIV during the incubation period of AIDS. *Nature* 1993 ; 362 : 359-62.
10. Cavert W, Notermans D, Staskus K, Wietgreffe S, Zupancic M, Gebhard K, Henry K, Zhang Z, Mills R, McDade H, Goudsmit J, Danner S, Haase AT. Kinetics of response in lymphoid tissues to antiretroviral therapy of HIV-1 infection. *Science* 1997 ; 276 : 960-4.
11. Perelson A, Essunger P, Cao Y, Vesanan M, Hurley A, Saksela K, Markowitz M, Ho DD. Decay characteristics of HIV-1-infected compartments during combination therapy. *Nature* 1997 ; 387 : 188-91.
12. Chun T, Carruth L, Finzi D, Shen X, DiGiuseppe J, Taylor HM, Hermankova MK, Chadwick KJ, Margolick JT, Quinn TY, Kuo Y, Brookmeyer R, Zeiger M, Barditch-Crovo P, Siliciano R. Quantification of latent tissue reservoirs and total body viral load in HIV-1 infection. *Nature* 1997 ; 387 : 183-8.
13. Conway D, Shillington A, Fransen S, Sninsky J, Kwok S, Montaner J. Use of ultrasensitive PCR technology to provide insight into viral dynamics. Abstract 96, International workshop on HIV drug resistance, treatment strategies and eradication. St Petersburg, Florida, 1997.
14. Emini E, Holder D, Schleif W, Danovich R, Graham D, Laird D, Shivaprakash M, Chodakevitz J, Condra J. Evidence for the prevention of new HIV-1 infection cycles in patients treated by indinavir plus zidovudine plus lamivudine. Abstract 128, International workshop on HIV drug resistance, treatment strategies and eradication. St Petersburg, Florida, 1997.