

Les réservoirs viraux, au cœur des challenges de la recherche sur le VIH

Viral reservoirs, a challenging theme in HIV research

Véronique Avettand-Fènoël

Université de Paris,
Faculté de Médecine Paris Descartes,
Sorbonne Paris Cité, Paris, France
Inserm, U1016, CNRS,
UMR8104, Institut Cochin, Paris, France
Laboratoire de microbiologie clinique,
Hôpital Necker-Enfants malades,
Assistance publique-Hôpitaux de Paris,
France

Une des caractéristiques de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) est sa persistance chez son hôte. Le provirus (ou ADN viral intégré dans le génome cellulaire) se maintient dans le génome des cellules infectées (principalement des lymphocytes T CD4⁺ quiescents). Les cellules dites « réservoirs », dont certaines ont une forte capacité proliférative et une demi-vie de plusieurs mois, voire plusieurs années, sont disséminées dans de nombreux tissus et fluides de l'organisme (ganglions lymphatiques, tissu lymphoïde associé au tube digestif, organes génitaux, système nerveux central, tissu adipeux. . .). Les traitements antirétroviraux actuels bloquent la réplication virale, mais ne permettent pas l'élimination des cellules dans lesquelles le provirus est latent. C'est la raison pour laquelle, en cas d'interruption thérapeutique, la persistance virale est à l'origine d'un rebond de réplication virale dans la majorité des cas. Les traitements virostatiques doivent donc être pris à vie par les patients. Les réservoirs viraux, qui sont le moteur de l'infection et empêchent la guérison définitive des personnes infectées, sont au cœur de nombreuses recherches, comme en témoigne le grand nombre de sessions consacrées à cette thématique lors des derniers congrès internationaux dédiés au VIH.

Ce numéro spécial permet de faire un bilan de l'avancée des recherches consacrées aux réservoirs du VIH, aux niveaux moléculaire, cellulaire et tissulaire. Des travaux récents, décrits dans les deux premiers chapitres de ce numéro, mettent en évidence la complexité des mécanismes de latence du VIH et l'hétérogénéité des réservoirs tissulaires et cellulaires. Le deuxième chapitre décrit aussi la dynamique des cellules « réservoirs » dans l'organisme, aux différents stades de l'infection, dépendant de leur état de différenciation et de leur métabolisme. Il discute les avantages et inconvénients des différents marqueurs biologiques proposés pour quantifier les réservoirs. Un troisième chapitre est consacré aux modèles animaux, principalement simiens, qui permettent d'étudier *in vivo* les mécanismes immuno-virologiques de la persistance virale. Ils rendent notamment possibles les investigations dans les tissus profonds infectés, afin d'analyser les interactions hôte/pathogène. Ces différentes études sont indispensables à la conception d'essais cliniques visant à éradiquer les réservoirs du VIH ou à induire une rémission. Le quatrième chapitre détaille dans quelle mesure le niveau des réservoirs VIH est informatif en clinique. Il discute aussi l'intérêt de le considérer dans la prise en charge médicale à l'ère de la médecine personnalisée, pour envisager, par exemple, un éventuel allègement thérapeutique. Enfin, les essais de « cure » du réservoir actuellement en cours sont présentés dans un dernier chapitre. Ces essais peuvent utiliser des approches comparables à celles déployées en cancérologie. En effet, si l'éradication apparaît encore hypothétique voire improbable, de nombreuses stratégies thérapeutiques cherchent à atteindre un stade de rémission, *i.e.* un contrôle viral sans traitement, à l'image des patients VISCONTI. Ces patients présentent un contrôle de l'infection plusieurs années après l'interruption d'un traitement antirétroviral initié dès la primo-infection et maintenu plusieurs

Correspondance : V. Avettand-Fènoël
<veronique.avettand@aphp.fr>

doi:10.1684/vir.2019.0781

mois ensuite. De telles approches nécessiteront de cibler les cellules « réservoirs », par exemple avec des agents anti-latence qui induisent une transcription virale, pour mobiliser le réservoir (stratégie dite du « *Shock and kill* »). Il sera sans doute nécessaire de renforcer, en parallèle, l'immunité antivirale, afin de favoriser le contrôle de l'infection par le système immunitaire (vaccination thérapeutique, anticorps neutralisants à large spectre, modulation de l'inflammation chronique, thérapies géniques et cellulaires, blocage des « *immune checkpoints* »...). Le développement de tels essais devra prendre en compte des questions éthiques, afin d'évaluer ce qui est acceptable, dans l'optique d'une guérison ou d'une rémission, chez des personnes qui ont une qualité de vie bien améliorée par les traitements antirétroviraux actuels.

La prise en charge thérapeutique de l'infection à VIH est à un stade critique. Des traitements antirétroviraux à vie sont nécessaires pour plus de 35 millions de personnes

actuellement infectées, du fait de la persistance du virus dans des cellules du système immunitaire dites « réservoirs ». Pour pouvoir s'affranchir à terme de ces traitements chroniques, il faut cibler ces réservoirs et atteindre le moteur de l'infection. Loin d'être résolue, la question de la rémission et/ou de l'éradication du VIH constitue un challenge considérable. Seules des collaborations multidisciplinaires impliquant recherches fondamentale, translationnelle et clinique permettront d'obtenir les avancées nécessaires pour atteindre toutes les cellules infectées quiescentes, y compris dans les tissus profonds. L'objectif de ce numéro spécial est de réunir, et de faire un état des lieux, des connaissances scientifiques et médicales portant sur ces trois aspects.

Liens d'intérêts : V. Avettand-Fènoël déclare : Essais OPTIPRIM, étude des cohortes ANRS PRIMO, CODEX, VISCONTI.

Véronique Avettand-Fènoël