

OBSTACLES À LA GUÉRISON DE L'INFECTION PAR LE VIH

PARTIE 2 : LA RÉPLICATION CONTINUE MALGRÉ LE TRAITEMENT

CHASLAIN A (1), FOMBELLIDA-LOPEZ C (1), SUSIN F (2), VAIRA D (2), MOUTSCHEN M (3), DARCIS G (3)

RÉSUMÉ : Le traitement antirétroviral (ART) a prouvé son efficacité ces vingt-cinq dernières années en améliorant l'espérance de vie des personnes infectées par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), et en empêchant la transmission du virus. Basé sur l'inhibition de la réplication du VIH, ce traitement permet de diminuer la charge virale plasmatique du virus, à des niveaux indétectables, de façon durable. Malheureusement, le traitement n'est pas curatif et un arrêt de celui-ci résulte inévitablement en un rapide rebond de la virémie. Les raisons de cet échec sont, d'une part, la présence de réservoirs latents du virus et, d'autre part, la persistance d'une réplication du virus à bas bruit, malgré le traitement. Cette réplication se produirait dans les sites sanctuaires où la concentration des antirétroviraux serait sous-optimale. Des études d'intensification du traitement antirétroviral, par ajout d'une drogue supplémentaire (généralement, un inhibiteur de l'intégrase), ont produit des résultats en faveur de la persistance d'une réplication continue du virus, malgré le traitement préalable, chez certains patients. Comprendre ce phénomène et développer des stratégies visant à l'éliminer constituent des éléments clés dans la quête d'une guérison des patients infectés par le VIH.

MOTS-CLÉS : *Réplication virale - Persistance du VIH - Traitement antirétroviral - Virémie résiduelle*

HURDLES TO HIV CURE. PART 2 : ONGOING HIV REPLICATION DESPITE THERAPY

SUMMARY : The antiretroviral therapy (ART) has proven its effectiveness in improving the life expectancy of people infected with human immunodeficiency virus (HIV). Based on the inhibition of HIV replication, ART ensures the reduction of plasma viral load to undetectable levels on long-term. Unfortunately, once ART is interrupted, the viral load rises up. Consequently, the therapy remains not curative. The reasons for this failure lie in the presence of latent reservoirs of the virus and/or the presence of ongoing replication, responsible for the persistence of the virus. This ongoing replication despite ongoing therapy has been demonstrated in sanctuary sites where the penetration of antiretroviral drugs is suboptimal. Moreover, some treatment intensification studies, mostly through addition of an integrase inhibitor, transiently resulted in increases in HIV replication by-products, highlighting that such strategies could reduce ongoing replication. Although the debate is still open, confirming the presence of this ongoing replication and finding strategies to eliminate it would be part of the key to a cure for HIV.

KEYWORDS : *Ongoing replication - HIV persistence - Antiretroviral therapy - Residual viremia*

INTRODUCTION

En 2018, environ 37,9 millions de personnes dans le monde vivaient avec une infection par le VIH, responsable du syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA). Soixante-deux pour cent de ces personnes ont accès à un traitement antirétroviral (ART) (1). Ce dernier, composé d'une combinaison de deux ou trois médicaments, a pour principe d'inhiber la réplication du virus et, de ce fait, d'empêcher la propagation d'un virus infectieux d'une cellule à une autre. Cette thérapie est efficace. Elle permet, ainsi, d'augmenter l'espérance de vie des patients et de réduire la présence du virus dans le sang jusqu'à le rendre indétectable par les techniques classiques de mesure du VIH (limite de détection de 20 copies ARN

du VIH/ml). Si le traitement est efficace, il n'est malheureusement pas curatif. Un rapide rebond de la virémie est observé si un patient arrête son traitement. Par ailleurs, en utilisant des techniques ultrasensibles de mesure de la charge virale, capables de détecter jusqu'à une seule copie de virus par millilitre, une très faible virémie peut être détectée chez pratiquement tous les patients traités. Cette virémie persistante est appelée virémie résiduelle. Elle contribue à activer continuellement le système immunitaire, un processus responsable de la survenue à long terme de différentes complications, notamment au niveau cardiovasculaire (2, 3).

Deux phénomènes majeurs expliquent la persistance du VIH malgré un traitement bien suivi (4, 5). Le premier phénomène est la persistance de virus dans des réservoirs latents (5, 6). Ceci fait l'objet d'un article connexe intitulé «Obstacles à la guérison de l'infection par le VIH. Partie 1 : les réservoirs latents».

Le deuxième phénomène, que nous proposons de détailler dans cet article, est la persistance d'une réplication continue malgré le traitement. En termes simples, le virus pourrait continuer de se répliquer, malgré le traitement, notamment dans certains sites anatomiques

(1) Faculté de Médecine, ULiège, Belgique.

(2) Laboratoire de référence SIDA, CHU Liège, Belgique.

(3) Service des maladies infectieuses et Médecine interne générale, CHU Liège, Belgique.

où les antirétroviraux pénètrent mal et où leur concentration est, dès lors, insuffisante.

Il est possible que la persistance d'une répliation résiduelle, malgré traitement, ne se produise que chez certains patients, à certains moments et non pas continuellement, et soit favorisée par des facteurs de l'hôte, des facteurs viraux, ou encore dépendant du type de traitement. La complexité de ce mécanisme explique, très probablement, que son existence même soit la source d'intenses débats au sein de la communauté scientifique.

L'enjeu est pourtant capital. Si le virus continue de se répliquer malgré le traitement, cela implique que les réservoirs latents du VIH sont continuellement réapprovisionnés. Les deux phénomènes de persistance du VIH sont donc intimement liés. Une meilleure compréhension des mécanismes de persistance du VIH malgré le traitement est un enjeu de taille pour définir des stratégies d'éradication de la maladie.

LA RÉPLICATION CONTINUE DU VIH MALGRÉ LE TRAITEMENT ANTIRÉTROVIRAL

La répliation virale continue malgré le traitement serait corrélée à une concentration insuffisante d'antirétroviraux dans certains tissus. Ceci a été clairement prouvé pour des antirétroviraux largement utilisés, notamment par Fletcher et coll. (7). Ils ont démontré une concentration antirétrovirale plus faible dans certains sites anatomiques, par rapport au sang périphérique, notamment au niveau des ganglions lymphatiques, mais aussi au niveau des tissus lymphoïdes de l'intestin, deux sites massivement infectés par le VIH. La conséquence de cette plus faible concentration en antirétroviraux pourrait être une inhibition incomplète du cycle viral dans ces sites anatomiques (7).

Révéler de façon directe, *in vivo*, la présence d'une répliation continue malgré le traitement est difficile, sinon impossible. Deux grands types d'étude permettent de démontrer ce processus de manière indirecte.

Le premier moyen consiste à rechercher la présence d'une évolution du génome du virus. En effet, si le virus se réplique, cela devrait engendrer la survenue de mutations dans le génome viral, avec la possibilité théorique de développer des résistances au traitement en cours. La présence d'une évolution de cette séquence virale malgré le traitement est donc un argument fort pour valider l'hypothèse d'une répliation continue malgré le traitement.

Le second type d'étude pour mettre en évidence ce processus consiste à intensifier le traitement, à savoir ajouter une drogue supplémentaire, et juger l'impact de cette intensification de traitement sur la virémie résiduelle. Si une intensification de traitement permet de réduire la virémie résiduelle, cela implique que le traitement préalable à cette intensification ne permettait pas d'empêcher complètement le virus de se répliquer.

ETUDES D'ÉVOLUTION DU GÉNOME VIRAL

La majorité des études n'ont pu démontrer d'évolution de la séquence virale sous traitement et, en particulier, l'émergence de souches résistantes au traitement (8). Ceci est considéré comme l'argument le plus fort pour nier l'absence de répliation continue du VIH sous traitement. Plusieurs études, dont celle de Bozzi et coll. (9), ont, en effet, réalisé une analyse phylogénétique sur les populations de VIH dans le sang, le tissu lymphoïde et des autopsies d'autres tissus comme le cerveau ou les poumons après un traitement prolongé. Le séquençage des échantillons de patients sous traitement n'a montré aucune preuve d'évolution des séquences, impliquant qu'il y a peu ou pas de répliation continue dans les sites analysés. Ils ont, également, analysé des échantillons de patients non traités ou avec interruption de traitement afin de pousser plus loin leur théorie. Les résultats ont montré une répliation rapide, avec une évolution génétique du VIH dans ces conditions. En réintroduisant un traitement efficace, les modifications génétiques se stabilisaient et puis demeuraient inchangées (9, 10). Il faut toutefois noter que les techniques phylogénétiques utilisées ici ne peuvent exclure des événements de répliation résiduelle peu fréquents ou intermittents (9).

Plus récemment, une étude a toutefois fourni des arguments forts en faveur d'une telle évolution génétique, malgré le traitement, dans les ganglions lymphatiques de patients infectés (11). Par analyse génétique longitudinale, réalisée chez trois patients, durant les six premiers mois du traitement, Lorenzo-Redondo et coll. ont observé une évolution de la séquence virale et ont conclu qu'il y avait une répliation continue de virus dans les ganglions lymphatiques. La répliation du VIH serait limitée aux sites sanctuaires tissulaires où les antirétroviraux pénètrent peu et elle entraînerait l'apparition d'une population de provirus différente dans le sang et les tissus après plusieurs mois de traitement (11, 12). Notons, toutefois, que les conclusions de cette étude ont été contestées

par certains (13, 14), jugeant qu'il s'agirait plutôt d'un artefact d'échantillonnage.

ÉTUDES D'INTENSIFICATION DE TRAITEMENT

Les recommandations actuelles incitent à traiter les patients infectés par le VIH par des combinaisons de deux ou, le plus souvent, trois molécules (15). Compte tenu de la possibilité d'une réplication résiduelle du VIH dans les tissus où la concentration en antirétroviraux serait insuffisante, certains ont étudié l'impact d'une intensification de traitement sur la virémie résiduelle, sur les réservoirs latents et sur l'activation chronique du système immunitaire associée à la persistance du virus (16, 17).

Comme déjà indiqué, si une intensification de traitement résultait en une réduction de ces différents paramètres, cela constituerait un argument important en faveur de la persistance d'une réplication continue. Un autre paramètre important qui a été analysé dans ce type d'étude est le taux d'ADN viraux épisomiques (18). Sans rentrer dans des détails moléculaires qui dépasseraient le cadre de cet article, il faut comprendre qu'un blocage de l'intégration de l'ADN viral dans le génome de la cellule infectée résulte en une augmentation de ces ADN épisomiques. En termes simples, si un antirétroviral de type inhibiteur de l'intégration est ajouté au traitement d'un patient, et que cet ajout (cette intensification de traitement) résulte en une majoration des ADN épisomiques, cela signifie que des processus d'intégration ont pu être stoppés. Cela constituerait donc une preuve, indirecte, de l'existence d'une réplication malgré le traitement.

La majorité des études d'intensification ont consisté en l'ajout d'un inhibiteur de l'intégration de virus (INI), le raltégravir ou le dolutégravir (8, 19-21). L'intensification d'une trithérapie classique par ajout d'une de ces deux molécules n'a pas permis de réduire la virémie résiduelle. Toutefois, certaines de ces études (19, 22) ont montré une augmentation des ADN épisomiques, chez certains patients, après intensification. Comme expliqué précédemment, ce résultat est en faveur d'une réplication continue, malgré la trithérapie, dans ce groupe de patients. Par ailleurs, cette majoration des ADN viraux épisomiques était associée à une diminution des marqueurs d'activation inflammatoire. Les auteurs ont constaté que la présence de cette réplication continue était particulièrement évidente chez les patients traités par une trithérapie comprenant un inhibiteur de protéase. Ce type de traitement pourrait donc favoriser la persistance d'une réplication continue.

Récemment, nous avons mené une étude pour comprendre quels facteurs cliniques ou thérapeutiques étaient associés, dans notre cohorte de patients suivis au centre référence SIDA du CHU de Liège, à une virémie persistante sous le seuil de détection de 20 copies/ml (23). Nos résultats ont confirmé qu'un traitement à base d'inhibiteur de protéase est nettement associé à la présence d'une virémie persistante. Cela confirme donc, d'une manière différente, les résultats obtenus précédemment par d'autres.

CONCLUSION ET PERSPECTIVES

L'origine de la virémie résiduelle chez les patients infectés par le VIH reste mal définie à ce jour. L'existence d'une réplication continue, malgré le traitement, est un phénomène qui semble y contribuer, au moins chez certains patients. Cette réplication continue serait liée à différents facteurs, notamment thérapeutiques. Elle se produit, sans aucun doute, chez certains patients traités avec une seule molécule de type inhibiteur de protéase (24), une option rarement utilisée en Belgique.

Chez les patients traités par une trithérapie, la présence d'une réplication continue est plus débattue, mais semble toutefois exister chez certains patients et associée aux traitements basés sur un inhibiteur de protéase.

Mieux comprendre ce processus, et les facteurs qui l'engendrent, est capital pour élaborer des stratégies efficaces d'éradication du VIH. Dans ce contexte, plusieurs études sont en cours, notamment au sein de notre laboratoire, pour juger de l'impact de différents traitements sur la virémie résiduelle et les réservoirs latents du VIH. Une attention toute particulière est portée aux patients traités par des combinaisons de seulement deux molécules au lieu de trois, afin de s'assurer que ce type de traitement ne soit pas associé à un risque plus élevé de réplication résiduelle et de persistance des réservoirs latents malgré le traitement (25, 26).

BIBLIOGRAPHIE

1. www.unaids.org, consulté le 31/03/2020.
2. D'Ettorre G, Paiardini M, Ceccarelli G, et al. HIV-associated immune activation : from bench to bedside. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2011;**27**:355-64.
3. Rolland M. Editorial : HIV-1 transmission and phylogenetics. *Curr Opin HIV AIDS* 2019;**14**:151-2.
4. Liu R, Simonetti FR, Ho YC. The forces driving clonal expansion of the HIV-1 latent reservoir. *Viral J* 2020;**17**:1-13.

5. Anderson EM, Maldarelli F. The role of integration and clonal expansion in HIV infection : live long and prosper. *Retrovirology* 2018;**15**:1-22.
6. Darcis G, Berkhout B, Pasternak AO. The quest for cellular markers of HIV reservoirs : any color you like. *Front Immunol* 2019;**10**:1-9.
7. Fletcher CV, Staskus K, Wietgreffe SW, et al. Persistent HIV-1 replication is associated with lower antiretroviral drug concentrations in lymphatic tissues. *Proc Natl Acad Sci* 2014;**111**:2307-12.
8. Darcis G, Berkhout B, Pasternak AO. Differences in HIV markers between infected individuals treated with different art regimens: implications for the persistence of viral reservoirs. *Viruses* 2020;**12**:489.
9. Bozzi G, Simonetti FR, Watters SA, et al. No evidence of ongoing HIV replication or compartmentalization in tissues during combination antiretroviral therapy : implications for HIV eradication. *Sci Adv* 2019;**5**:eaav2045.
10. Coffin JM, Wells DW, Zerbato JM, et al. Clones of infected cells arise early in HIV-infected individuals. *JCI Insight* 2019;**4**:e128432.
11. Lorenzo-Redondo R, Fryer HR, Bedford T, et al. Persistent HIV-1 replication maintains the tissue reservoir during therapy HHS Public Access. *Nature* 2016;**530**:51-6.
12. Martinez-Picado J, Zurakowski R, Buzón MJ, Stevenson M. Episomal HIV-1 DNA and its relationship to other markers of HIV-1 persistence. *Retrovirology* 2018;**15**:15.
13. Rosenbloom DIS, Hill AL, Laskey SB, Siliciano RF. Re-evaluating evolution in the HIV reservoir. *Nature* 2017;**551**:E6-8.
14. Kearney MF, Wiegand A, Shao W, et al. Ongoing HIV replication during ART reconsidered. *Open Forum Infect Dis* 2017;**4**:4-8.
15. https://www.eacsociety.org/files/guidelines-10.0_final_2_2.pdf, consulté le 31/03/2020.
16. Dinoso JB, Kim SY, Wiegand AM, et al. Treatment intensification does not reduce residual HIV-1 viremia in patients on highly active antiretroviral therapy. *Proc Natl Acad Sci* 2009;**106**:9403-8.
17. Henrich TJ. Dolutegravir intensification and HIV persistence: 3 + 1 = 3. *Lancet HIV* 2018;**5**:201-2.
18. Chan CN, Trinité B, Lee CS, et al. HIV-1 latency and virus production from unintegrated genomes following direct infection of resting CD4 T cells. *Retrovirology* 2016;**13**:1.
19. Hatano H, Strain MC, Scherzer R, et al. Increase in 2-long terminal repeat circles and decrease in D-dimer after raltegravir intensification in patients with treated HIV Infection : a randomized, placebo-controlled trial. *J Infect Dis* 2013;**208**:1436-42.
20. Buzón M, Massanella M, Llibre JM, et al. HIV-1 replication and immune dynamics are affected by raltegravir intensification of HAART-suppressed subjects. *Nat Med* 2010;**16**:460-5.
21. Rasmussen TA, McMahon JH, Chang JJ, et al. The effect of antiretroviral intensification with dolutegravir on residual virus replication in HIV-infected individuals : a randomised, placebo-controlled, double-blind trial. *Lancet HIV* 2018;**5**:e221-30.
22. Buzón M, Massanella M, Llibre JM, et al. HIV-1 replication and immune dynamics are affected by raltegravir intensification of HAART-suppressed subjects. *Nat Med* 2010;**16**:460-5.
23. Darcis G, Maes N, Pasternak AO, et al. Detectability of HIV residual viremia despite therapy is highly associated with treatment with a protease inhibitor-based combination ART. *Antimicrob Agents Chemother* 2020;**64**:e01902-19.
24. Puertas MC, Gómez-Mora E, Santos JR, et al. Impact of intensification with raltegravir on HIV-1-infected individuals receiving monotherapy with boosted PIs. *J Antimicrob Chemother* 2018;**73**:1940-8.
25. Darcis G, Moutschen M. The effect of treatment simplification on HIV reservoirs. *Lancet HIV* 2017;**4**:328-9.
26. Moreno S, Perno CF, Mallon PW, et al. Two-drug vs. three-drug combinations for HIV-1 : do we have enough data to make the switch? *HIV Med* 2019;**20**:2-12.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Dr G. Darcis, Service des Maladies infectieuses et Médecine interne générale, CHU Liège, Belgique.
Email : gdarcis@chuliege.be