

Implications cliniques et thérapeutiques de la quantification des réservoirs du VIH

Clinical and therapeutic implications of quantifying HIV reservoirs

Laurent Hocqueloux¹
Jean-Paul Viard^{2,3,4,5}

¹ CHR d'Orléans-La Source
14, avenue de l'Hôpital
BP86709 45067 Orléans cedex 2

² AP-HP, Hôpital Hôtel-Dieu,
Centre de diagnostic
et de thérapeutique,
Paris, France

³ Université Paris Descartes,
Sorbonne Paris Cité,
faculté de médecine,
Paris, France

⁴ Inserm, U1016,
Institut Cochin, Paris, France

⁵ CNRS, UMR8104,
Paris, France

Résumé. L'archivage du VIH dans ses cellules cibles à demi-vie longue est responsable de la constitution de ce que l'on appelle ses réservoirs. La quantification de l'ADN VIH total dans les cellules mononucléées sanguines, qui ne représente sans doute qu'une approximation de l'ensemble des réservoirs anatomiques et cellulaires, a cependant fait l'objet de nombreuses études qui ont montré des corrélations fortes avec d'autres méthodes de quantification des réservoirs, avec l'histoire naturelle de l'infection, son évolution virologique, immunologique et clinique sous traitement, ainsi que sa valeur prédictive du succès de certaines stratégies d'allègement ou d'interruption thérapeutique. Cette technique est facilement accessible en routine et, même s'il n'existe pas encore de seuils quantitatifs validés pour les prises de décision, il peut être utile d'y recourir pour éclairer certaines situations clinico-virologiques ou pour conforter certains choix thérapeutiques (en particulier lors d'allègement).

Mots clés : ADN VIH intracellulaire, ARN VIH plasmatique, infection par le VIH, réservoirs, traitement antirétroviral

Abstract. Archiving HIV in its long half-life target cells is responsible for building what are called its reservoirs. The quantification of total HIV DNA in blood mononuclear cells, which probably represents only an approximation of all anatomical and cellular reservoirs, has, however, been the subject of numerous studies which showed strong correlations with other methods of quantification of reservoirs, with the natural history of the infection, its virological, immunological and clinical evolution under treatment, as well as its predictive value of the success of specific strategies (*i.e.* therapeutic de-escalation or interruption). This technique is easily accessible routinely and, although there are still no quantitative thresholds validated for decision-making, it may be useful to use it to clarify certain clinical or virological situations or to reinforce specific therapeutic choices (especially during therapeutic de-escalation).

Key words: antiretroviral therapy, HIV infection, intracellular HIV DNA: plasma HIV RNA: reservoirs

Introduction

L'objectif de cet article est de faire le point sur les données actuellement disponibles concernant l'utilisation clinique (hors du champ de la recherche) qui peut être faite des marqueurs quantifiant les réservoirs du VIH. Il s'adresse principalement aux cliniciens prenant en charge des personnes vivant avec le VIH (PVVIH).

Correspondance : L. Hocqueloux
<laurent.hocqueloux@chr-orleans.fr>

Classiquement, comme détaillé dans le chapitre « Réservoirs cellulaires et tissulaires du VIH-1 : dynamique au cours de l'infection », les réservoirs représentent l'ensemble des cellules (essentiellement des cellules CD4⁺ mémoires quiescentes) et des tissus où persistent avec un faible *turn-over* des formes virales compétentes pour la réplication et ce, en dépit d'un traitement jugé efficace (sur la foi d'une charge virale indétectable) [1, 2]. Les demi-vies très prolongées de ces réservoirs expliquent le rebond virologique constaté chez la plupart des patients à l'arrêt des antirétroviraux, même après des décennies de suppression

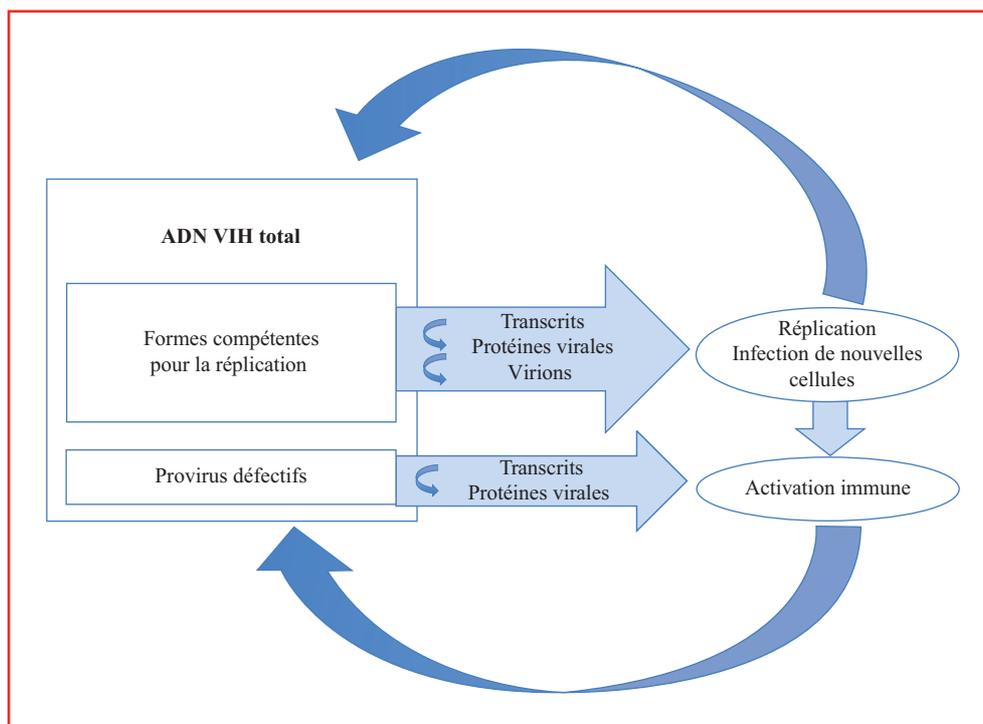


Figure 1. Représentation schématique des différentes formes de l'ADN VIH au sein des cellules mononucléées. Le provirus intégré est la forme la plus stable et est à l'origine de la production de virions quand les cellules quiescentes sont activées. L'infection de nouvelles cellules cibles est à l'origine de la dissémination de l'infection et de l'augmentation du réservoir. Les formes épisomales à 1 ou 2 LTR persistent et se transmettent aux cellules-filles lors des divisions cellulaires. L'ADN linéaire non intégré est labile et ne se trouve que dans les cellules produisant des virions. Les formes défectives (porteuses de délétions, mutations non sens, hypermutations liées à APOBEC3G/3F) ne peuvent pas contribuer à la fabrication de virions infectieux, mais peuvent être à l'origine de transcription en ARN et de production d'antigènes protéiques contribuant à l'activation immunitaire, génératrice de nouvelles cellules cibles et participant à l'entretien du réservoir.

virologique, ce qui justifie un traitement « à vie ». Une autre définition, plus adaptée à notre patientèle vieillissant avec le VIH, est de qualifier de réservoirs l'ensemble des cellules et tissus qui contiennent toutes les formes persistantes de virus qui peuvent participer à la pathogénèse de l'infection par le VIH [3]. En effet, le VIH n'est pas seulement responsable d'une immunodépression : sa présence dans l'organisme est associée à une activation délétère du système immunitaire (*figure 1*), laquelle pose sur le long terme la problématique d'une maladie inflammatoire chronique et de ses conséquences : maladies cardio-vasculaires, néoplasiques, etc. [4, 5].

De nombreuses méthodes existent pour quantifier les réservoirs mais la plupart sont fastidieuses et peu reproductibles, ce qui ne les rend pas utilisables en routine (*cf. supra*) [3, 6, 7]. Il existe toutefois un relatif consensus autour de la quantification de l'ADN VIH total dans les cellules mononucléées sanguines, seule méthode pour laquelle on dispose à la fois d'un kit commercialisé (elle est donc réalisable en routine) et d'une littérature très abondante

(> 1100 articles), deux éléments indispensables pour permettre une approche « clinique » des réservoirs. Point important : l'ADN VIH intracellulaire total est fortement corrélé à l'ensemble des autres marqueurs des réservoirs [8].

Depuis 1996, le suivi biologique des patients repose principalement sur la quantification de la charge virale (ARN VIH) plasmatique et le compte des lymphocytes T CD4 circulants, témoins directs de la dynamique de l'infection et de ses conséquences sur le système immunitaire. Toutefois, l'immense majorité des PVVIH sont actuellement sous traitement antirétroviral, dès lors qu'elles sont dépistées, et ont une charge virale durablement indétectable, rendant ce dernier marqueur peu discriminant. À travers une revue de la littérature, pour l'essentiel basée sur la quantification de l'ADN VIH total dans les cellules mononucléées sanguines, on cherchera à mettre en exergue l'intérêt de quantifier les réservoirs du VIH en démontrant leur caractère prédictif et/ou informatif tout au long de l'infection, avec ou sans traitement antirétroviral.

Avant traitement, les réservoirs sont prédictifs de l'évolution naturelle

Les réservoirs s'établissent dès le stade de la primo-infection, et dès lors, ils reflètent la dynamique de l'infection chez les patients non traités. Les réservoirs sont en quelque sorte le « moteur » de l'infection.

Lors de la primo-infection, les patients qui ont les niveaux de réservoirs les plus élevés sont plus fréquemment symptomatiques [9] et par la suite évoluent plus rapidement vers le stade de sida ou vers une immunodépression significative [10, 11]. Ceci se vérifie également plus tard, en phase chronique de l'infection : les patients qui ont les niveaux de réservoirs les plus élevés sont plus souvent symptomatiques [12] et évoluent plus rapidement vers le sida, une immunodépression profonde ou le décès [13, 14]. Au contraire, les niveaux les plus faibles de réservoirs sont retrouvés parmi les patients qui sont non progresseurs à long terme ou qui contrôlent naturellement la réplication virale (« *HIV controllers* ») [15, 16].

De manière globale, les réservoirs du VIH sont fortement corrélés à l'ARN VIH plasmatique et inversement corrélés au niveau des lymphocytes CD4 [17]. Toutefois, chacun de ces trois marqueurs pèse indépendamment des autres sur le cours naturel de la maladie. Dans plusieurs grandes études de cohortes où des analyses multivariées étaient possibles, le niveau de réservoirs restait un marqueur pronostique d'évolution indépendamment des lymphocytes T CD4 et de la charge virale plasmatique, en primo-infection comme à la phase chronique de la maladie [10, 14]. Dans une méta-analyse, il a même été démontré que le niveau d'ADN VIH dans les cellules mononucléées sanguines était un meilleur marqueur prédictif d'évolution (vers le sida ou le décès) que la charge virale plasmatique [18].

Avant traitement, les réservoirs sont prédictifs de la réponse aux antirétroviraux

Le niveau des réservoirs avant traitement est associé au risque de progression sous traitement antirétroviral ainsi qu'à l'obtention ou au maintien d'une suppression virologique optimale. Avant l'avènement des trithérapies, sous mono- ou bithérapies d'inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI), il a été démontré que les patients qui avaient de faibles niveaux de réservoirs avaient un meilleur pronostic sous traitement, jugé sur le risque de déclin des CD4, de survenue d'événements classant sida ou de décès [12]. Chez des patients en succès virologique prolongé (< 50 copies/mL depuis > 5 ans) sous une bithérapie

associant efavirenz et indinavir, la charge virale résiduelle était directement corrélée au niveau pré-thérapeutique des réservoirs [19]. Chez des patients en succès virologique (< 50 copies/mL depuis > 1 an) sous trithérapie, l'absence de charge virale résiduelle était prédite par un faible niveau de réservoirs avant traitement [20]. Dans deux études, sous un schéma de tri- ou quadrithérapie, les patients qui obtenaient une charge virale < 3 ou 4 copies/mL étaient ceux qui avaient le niveau de réservoirs le plus faible avant traitement [21, 22]. Dans une cohorte de PVVIH hémophiles en succès virologique sous trithérapie, ceux qui avaient un niveau de réservoirs au-dessus de la médiane avant traitement avaient un risque de rebond virologique > 50 %, alors qu'aucun rebond n'était enregistré chez ceux qui étaient en-dessous de la médiane [23]. Plus récemment, une cohorte italienne montrait le rôle des réservoirs pour prédire le risque de rebond virologique sous une première ligne de traitement [17]. Enfin, dans une étude de cohorte, le niveau de réservoirs avant traitement était prédictif d'obtenir un statut de répondeur immuno-virologique optimal (caractérisé par une restauration des CD4 > 500/mm³, du rapport CD4/CD8 > 1 ainsi que d'une diminution de l'ADN VIH total < 200 copies/10⁶ cellules mononucléées sanguines) [24].

Sous traitement, les réservoirs reflètent l'histoire passée de l'infection

Mesurés sous traitement, alors que la charge virale plasmatique est durablement indétectable, les réservoirs renseignent sur les principaux paramètres immuno-virologiques pré-thérapeutiques. En effet, la quantité d'ADN VIH intracellulaire total à un instant « t » sous traitement est fortement corrélée non seulement au niveau des réservoirs avant traitement, mais aussi au niveau de la charge virale pré-thérapeutique et à la virémie cumulée avant traitement, et inversement corrélée au nadir des CD4 [25-30]. Elle peut donc être un témoin indirect de ces paramètres chez des PVVIH viro-supprimées quand on ne connaît pas l'historique immuno-virologique.

Un faible niveau de réservoirs sous traitement efficace est associé à une longue période de suppression virologique préalable [31, 32] et au fait d'avoir instauré le traitement précocement après l'infection aiguë [22, 24]. À l'inverse, un niveau très élevé de réservoirs est retrouvé chez des patients ayant une maladie avancée, ayant atteint le stade sida [33] ou qui portent un virus de tropisme CXCR4 [34].

Un autre aspect intéressant du réservoir en ADN VIH intracellulaire, non pas quantitatif mais qualitatif, est qu'il permet de renseigner sur certaines caractéristiques du virus chez des patients viro-supprimés : tropisme, sous-type et

polymorphismes associés à la résistance (en particulier de transcriptase inverse, ce qui peut être très utile pour s'assurer de la sensibilité à la rilpivirine ou à l'étravirine en cas d'absence de documentation antérieure). Le génotypage de résistance sur l'ADN VIH intracellulaire peut aussi aider à documenter les échecs virologiques passés par la mise en évidence de mutations de résistance archivées chez les patients pour lesquels on ne dispose pas d'un historique médical complet. L'interprétation des résultats est cependant délicate et doit faire l'objet d'un dialogue entre clinicien et virologue : le génotypage de résistance issu de l'étude de l'ADN VIH ne peut remplacer une analyse soigneuse de l'histoire thérapeutique car il est moins sensible que l'analyse cumulative des génotypes de résistance faits sur l'ARN au moment des échecs virologiques pour dénombrer les mutations de résistance (sa valeur prédictive négative est faible) et on peut aussi séquencer dans l'ADN des virus défectifs portant des mutations de résistance issues de substitutions G vers A, issues de l'action des désaminases cellulaires APOBEC3G/3F dont la pertinence clinique est douteuse [35, 36].

Sous traitement, les réservoirs sont indicatifs de l'évolution de l'infection par le VIH

Lorsqu'ils sont mesurés sous traitement antirétroviral, les réservoirs sont des marqueurs intéressants car ils restent corrélés à l'évolution immuno-virologique et certaines pathologies cliniques.

Au plan virologique, la taille des réservoirs mesurée chez des patients ayant une charge virale < 50 copies/ml sous trithérapie est corrélée à l'existence d'une réplication résiduelle plasmatique mesurée avec des méthodes ultrasensibles [27, 37-39] et avec le nombre de cellules porteuses de virus compétent pour la réplication [8]. La taille des réservoirs a également un impact sur la réplication du virus dans les sanctuaires : l'existence d'une réplication intermittente du VIH dans le sperme est corrélée au niveau des réservoirs, mesuré dans le sang ou dans le sperme [40, 41]. Le lien entre la taille des réservoirs sous traitement et le risque d'échec virologique ultérieur est incertain : il est retrouvé dans une étude de simplification (épargne d'inhibiteur de protéase) chez des patients virologiquement contrôlés [42] et lors d'intensification thérapeutique chez des patients en échecs multiples [43], mais ceci n'a pas été confirmé dans une autre étude chez des patients en succès virologique [39]. Enfin, la mise en évidence des réservoirs peut permettre le diagnostic d'infection par le VIH en cas de transmission verticale chez des enfants sous traitement antirétroviral dès la naissance.

Au plan immunologique, plusieurs études ont retrouvé un lien inversement proportionnel entre le niveau des réservoirs sous traitement antirétroviral et la qualité de la restauration immunitaire : les patients qui ont des réservoirs bas ont des CD4 et un ratio CD4/CD8 élevés [24, 27, 31, 44], quand ceux qui ont des réservoirs hauts ont un gain de CD4 faible [33, 45] et des marqueurs d'inflammation résiduelle élevés [46].

Au plan clinique, plusieurs études retrouvent une forte corrélation entre les réservoirs mesurés dans les cellules mononucléées sanguines totales ou les monocytes circulants et la prévalence ou la gravité de troubles neurocognitifs malgré un traitement viro-suppressif [47-49]. Une étude a démontré qu'un taux élevé d'ADN VIH pouvait permettre de prédire la survie globale après autogreffe de moelle dans une cohorte de patients atteints de lymphomes réfractaires liés au VIH [50].

Intérêt des réservoirs avant allègement ou arrêt des antirétroviraux

Alléger les traitements antirétroviraux consiste à réduire le nombre d'antirétroviraux (exemples : bithérapie ou monothérapie) ou à diminuer l'exposition (aire sous la courbe) aux antirétroviraux pour une période de temps donnée (exemples : baisser la posologie quotidienne d'un des antirétroviraux, ou diminuer le nombre de jours où l'on doit prendre une trithérapie). Certaines de ces stratégies sont actuellement envisageables, selon les recommandations, en désescalade d'une trithérapie classique [51-53]. Elles offrent en effet une alternative aux trithérapies « à vie » et pourraient permettre de réduire les interactions médicamenteuses, les effets indésirables ou la toxicité cumulative des antirétroviraux et aussi de diminuer les coûts. Toutefois, certaines stratégies d'allègement peuvent entraîner un risque accru d'échappement virologique : dans ce contexte, mesurer les réservoirs peut être utile pour identifier les patients à risque d'échec virologique. C'est dans le cas des monothérapies que cette relation a été bien démontrée : dans plusieurs études évaluant une monothérapie d'inhibiteur de protéase « boostée » (lopinavir/ritonavir ou darunavir/ritonavir en comparaison à une trithérapie classique), il existe une relation inverse entre la taille des réservoirs et le risque d'échec virologique, chez des patients naïfs de traitement comme en situation d'allègement d'une trithérapie viro-suppressive [54-56]. Plus récemment, il a été démontré que le niveau des réservoirs était également prédictif d'échec virologique lors d'allègement vers une monothérapie de dolutegravir [57]. Il est plus difficile de démontrer une telle relation dans la situation d'une bithérapie d'allègement, la raison principale étant que le nombre

de patients en échec virologique est beaucoup plus restreint qu'en monothérapie. En effet, la plupart des bithérapies ont un taux d'échec proche de celui des trithérapies, exception faite de celle contenant du maraviroc [58, 59]. Une étude non comparative a mis en évidence que les patients capables de garder une charge virale indétectable sous une bithérapie d'INTI étaient caractérisés par un faible niveau des réservoirs [60]. Une étude comparative est en cours pour tester la non-infériorité d'une telle stratégie (bithérapie d'INTI) basée sur le niveau d'ADN VIH, en comparaison au maintien d'une trithérapie (étude TRULIGHT, NCT02302547). Comme pour les trithérapies, les réservoirs mesurés sous des stratégies d'allègement (mono- et bithérapies) sont corrélés avec l'existence d'une répllication virale résiduelle (en dessous du seuil de 50 copies/mL) dans le plasma [61].

Le Graal en matière d'allègement serait bien sûr de pouvoir arrêter l'ensemble des antirétroviraux en gardant le contrôle de l'infection VIH. Actuellement, toute interruption thérapeutique est formellement déconseillée du fait d'un risque accru d'événements cliniques ou de contamination du(des) partenaire(s). Toutefois, au début des années 2000, de multiples recherches dans ce domaine ont bien mis en évidence le rôle des réservoirs mesurés avant interruption sur le pronostic fonctionnel des patients après arrêt des antirétroviraux. Chez des patients ayant débuté un traitement antirétroviral au moment de la primo-infection, le niveau des réservoirs avant interruption est prédictif du *set-point* viral et du risque de progression clinique après interruption du traitement, mais aussi d'un contrôle virologique prolongé (sans antirétroviraux) chez 5 à 15 % des patients [11, 62-65]. Chez des patients traités en phase chronique, le niveau des réservoirs avant interruption est prédictif de la rapidité du rebond virologique et du *set-point* viral après interruption ; enfin, les très rares cas de contrôles virologiques prolongés après interruption sont caractérisés par un niveau d'ADN VIH très bas (c'est-à-dire inférieur à 2,3 log copies/10⁶ PBMC¹) [66-68].

Discussion

Il apparaît donc que la quantification des réservoirs :

- renseigne sur de très nombreux aspects de la maladie liée au VIH avant et après la mise en place d'un traitement antirétroviral ;
- peut également être un marqueur utile pour guider le traitement (dans le cas d'un allègement thérapeutique notamment) ;
- est devenu un marqueur incontournable dans la quête d'une rémission / éradication de l'infection par le VIH.

Il faut encore souligner que la grande majorité des études citées dans les chapitres précédents font référence à la quantification de l'ADN VIH dans les cellules mononucléées sanguines, seul marqueur actuel des réservoirs dont la facilité d'accès et le faible coût (de l'ordre de celui de la charge virale plasmatique) permet son intégration dans une prise en charge clinique « de routine » [7].

La quantification de l'ADN VIH total dans les cellules mononucléées sanguines ne représente qu'une approximation de l'ensemble des réservoirs anatomiques et cellulaires, et ce d'autant que chez certains patients la majorité de l'ADN VIH quantifié est défectif, ce qui peut encore compliquer l'interprétation de cette quantification [7]. Néanmoins, disposer d'un tel marqueur informatif dans de nombreuses situations paraît donc être intéressant à une époque où la plupart des patients sont mis sous antirétroviraux sans tarder et ont une charge virale plasmatique durablement indétectable. Pourtant, peu de cliniciens ont choisi d'intégrer cet outil dans leur pratique quotidienne : plusieurs raisons expliquent certainement ce choix et aident à dresser le contour des limites d'une telle technique.

Il paraît alors utile de rappeler quelques points importants au sujet de la quantification de l'ADN VIH total dans les cellules mononucléées sanguines (notées « PBMC » dans la littérature anglaise). Premièrement, les cliniciens ne sont pas familiarisés avec l'amplitude des valeurs d'ADN VIH, laquelle est beaucoup plus resserrée (et ses variations beaucoup plus modestes sous traitement) que celle de la charge virale plasmatique. Les valeurs habituelles chez les patients non traités sont entre 300 et 4000 (2,5 à 3,6 log) copies/10⁶ PBMC et entre 40 (1,6 log) et 2000 (3,3 log) copies/10⁶ PBMC sous traitement efficace prolongé, selon le stade d'initiation du traitement antirétroviral (cf. le chapitre concernant la dynamique dans l'organisme au cours de l'infection) [7]. Pour interpréter ces valeurs d'ADN VIH, les cliniciens devront être particulièrement vigilants sur l'unité utilisée pour rendre les résultats. En effet, selon les laboratoires (ou les études), plusieurs façons d'exprimer les résultats peuvent être utilisées : nombre de copies (ou log de copies) par million de PBMC (unité la plus utilisée), ou bien par million de globules blancs ou par million de cellules CD4⁺ ou encore par millilitre de sang. Deuxièmement, les valeurs doivent être interprétées soit avant traitement (si possible chez le patient naïf de traitement), soit sous traitement mais seulement après obtention d'une suppression virologique prolongée (c'est-à-dire au moins un an) afin d'obtenir une valeur proche de l'équilibre [24]. En pratique, la diminution de la valeur de l'ADN VIH avant traitement et « à l'équilibre » sous traitement va être de l'ordre de 1,2 log/10⁶ PBMC (*interquartile range*, IQR = 0,9-1,6) chez les patients traités depuis la primo-infection et 0,5 log/10⁶ PBMC (IQR = 0,2-0,9) chez ceux traités depuis la phase chronique (c'est-à-dire plus de 6 mois

¹ PBMC : *peripheral blood mononuclear cell*.

après l'infection aiguë) [24]. Troisièmement, même si la mesure de l'ADN VIH est bien reproductible, il peut exister des variations de l'ordre de 0,2-0,4 log copies/10⁶ PBMC entre deux mesures, comme pour toute technique de PCR en temps réel. En conséquence, il peut alors être utile de répéter la mesure de ce marqueur et de tenir compte d'une valeur moyenne pour « catégoriser » un patient. Quatrièmement, peu d'études permettent actuellement de fixer un seuil précis pour qualifier un risque associé à l'ADN VIH et ce seuil pourrait varier selon la stratégie étudiée et sa puissance thérapeutique. En première approche, il peut donc être utile de classer en « ADN VIH faible » les valeurs en dessous de 2,3 log copies/10⁶ PBMC, et « élevé » au-dessus de 3 log copies/10⁶ PBMC pour des patients sous traitement avec une charge virale durablement indétectable. Depuis

quelques années, ces deux bornes d'ADN VIH ont même été intégrées dans les recommandations françaises pour guider la décision d'un allègement vers une monothérapie d'inhibiteur de protéase boostée : stratégie déconseillée si l'ADN VIH est supérieur à 3 log copies/10⁶ PBMC du fait d'un risque important d'échec virologique, alors que les chances de succès thérapeutique sont généralement maintenues en dessous de 2,3 log copies/10⁶ PBMC [52].

Dans tous les cas, il faut bien comprendre qu'un marqueur qui renseigne de si nombreux aspects d'une pathologie ne peut pas renseigner de manière très précise ou dichotomique sur un point précis : l'ADN VIH est donc un marqueur qui renseigne de manière globale, sans qualifier le patient de manière certaine dans tel ou tel groupe à risque. Toutefois, de manière certainement un peu caricaturale, on

Tableau 1 Caractère informatif ou prédictif de la quantification du réservoir VIH (marqueur ADN VIH total dans les PBMC).

Caractère informatif ou prédictif de la quantification du réservoir VIH (marqueur ADN VIH total dans les PBMC)	Références
<p><i>Mesuré avant traitement antirétroviral</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Corrélé à l'ARN VIH plasmatique et inversement corrélé au niveau des lymphocytes CD4 - Formes symptomatiques associées à des niveaux élevés, prédictif de la rapidité d'évolution vers un sida, une immunodépression profonde ou le décès - Inversement corrélé à la non-progression à long terme et au statut de « <i>HIV controllers</i> » - Prédictif d'un meilleur pronostic sous traitement : meilleure réponse immuno-virologique (CD4, charge virale résiduelle), survenue d'événements classant sida ou de décès - Prédictif du risque de rebond virologique sous traitement 	[9-24]
<p><i>Mesuré sous traitement antirétroviral</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Corrélé aux paramètres immuno-virologiques pré-thérapeutiques : réservoirs, charge virale et (inversement) au nadir des CD4 - Stade avancé de l'infection VIH et à la fréquence du tropisme CXCR4 associés à des niveaux élevés - Précocité du traitement (après l'infection aiguë) et durée de la suppression virologique associées à des niveaux faibles - Corrélé à une réplication résiduelle plasmatique sous traitement et au nombre de cellules porteuses de virus compétent pour la réplication - Corrélé à une réplication intermittente du VIH dans le sperme - Corrélé au risque d'échec virologique ultérieur (?) - Inversement corrélé à la qualité de la restauration immunitaire et corrélé à des marqueurs d'inflammation résiduelle - Corrélé à la gravité de troubles neuro-cognitifs malgré un traitement viro-suppressif - Prédictif de la survie globale après autogreffe de moelle chez les patients atteints de lymphomes réfractaires liés au VIH 	[8, 22, 24-50]
<p><i>Mesuré avant allègement du traitement antirétroviral</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Prédictif du risque d'échec virologique sous monothérapie d'inhibiteur de protéase « boostée » ou de dolutegravir - Associé au contrôle prolongé sous bithérapie d'inhibiteurs nucléos(t)idiques (?) - Corrélé avec l'existence d'une réplication virale résiduelle plasmatique sous des stratégies d'allègement (mono- et bithérapies) 	[51-61]
<p><i>Mesuré avant interruption du traitement antirétroviral</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Prédictif de la rapidité du rebond virologique, du <i>set-point</i> viral, du risque de progression clinique et d'un éventuel contrôle virologique prolongé après interruption du traitement 	[11, 62]

Résumé des études montrant des corrélations entre la taille des réservoirs du VIH (principalement quantifiée par l'ADN VIH dans les cellules mononucléées du sang) et l'histoire naturelle de l'infection, son évolution virologique, immunologique et clinique sous traitement, ainsi que sa valeur prédictive dans certaines stratégies thérapeutiques.

pourrait distinguer les PVVIH qui ont un ADN VIH élevé (avant ou sous traitement) de ceux qui ont un ADN VIH faible (avant ou sous traitement) car ils s'opposent point par point en ce qui concerne leur risque d'évolution naturelle et d'obtention d'une réponse thérapeutique optimale (virémie résiduelle dans le sang ou certains sanctuaires, inflammation résiduelle. . .).

Conclusions

Les réservoirs sont à la fois le disque dur et le moteur de la maladie VIH. Leur quantification a montré des corrélations fortes avec l'histoire naturelle de l'infection, son évolution virologique, immunologique et clinique sous traitement, ainsi que sa valeur prédictive du succès de certaines stratégies d'allègement ou d'interruption thérapeutique (tableau 1). Une technique est facilement accessible en routine (l'ADN VIH dans les cellules mononucléées sanguines) : même s'il n'existe pas encore de seuils quantitatifs validés pour les prises de décision, il peut être utile d'y recourir pour éclairer certaines situations clinico-virologiques ou pour conforter certains choix thérapeutiques (en particulier lors d'allègement).

Liens d'intérêts : les auteurs déclarent ne pas avoir de lien d'intérêt en rapport avec cet article.

Références

1. Finzi D, Blankson J, Siliciano JD, *et al.* Latent infection of CD4+ T cells provides a mechanism for lifelong persistence of HIV-1, even in patients on effective combination therapy. *Nat Med* 1999 ; 5 : 512-7.
2. Blankson JN, Persaud D, Siliciano RF. The challenge of viral reservoirs in HIV-1 infection. *Annu Rev Med* 2002 ; 53 : 557-93.
3. Avettand-Fènoël V, Hocqueloux L, Ghosn J, *et al.* Total HIV-1 DNA, a marker of viral reservoir dynamics with clinical implications. *Clin Microbiol Rev* 2016 ; 29 : 859-80.
4. Deeks SG, Tracy R, Douek DC. Systemic effects of inflammation on health during chronic HIV infection. *Immunity* 2013 ; 39 : 633-45.
5. Imamichi H, Dewar RL, Adelsberger JW, *et al.* Defective HIV-1 proviruses produce novel protein-coding RNA species in HIV-infected patients on combination antiretroviral therapy. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2016 ; 113 : 8783-8.
6. Lewin SR, Rouzioux C. HIV cure and eradication: how will we get from the laboratory to effective clinical trials? *AIDS* 2011 ; 25 : 885-97.
7. Eriksson S, Graf EH, Dahl V, *et al.* Comparative analysis of measures of viral reservoirs in HIV-1 eradication studies. *PLoS Pathog* 2013 ; 9 : e1003174.
8. Kiselinova M, De Spiegelaere W, Buzon MJ, Malatinkova E, Lichterfeld M, Vandekerckhove L. Integrated and total HIV-1 DNA predict *ex vivo* viral outgrowth. *PLoS Pathog* 2016 ; 12 : e1005472.
9. Ghosn J, Deveau C, Chaix M-L, *et al.* Despite being highly diverse, immunovirological status strongly correlates with clinical symptoms during primary HIV-1 infection: a cross-sectional study based on 674 patients enrolled in the ANRS CO 06 PRIMO cohort. *J Antimicrob Chemother* 2010 ; 65 : 741-8.
10. Goujard C, Bonarek M, Meyer L, *et al.* CD4 cell count and HIV DNA level are independent predictors of disease progression after primary HIV type 1 infection in untreated patients. *Clin Infect Dis* 2006 ; 42 : 709-15.
11. Williams JP, Hurst J, Stöhr W, *et al.* HIV-1 DNA predicts disease progression and post-treatment virological control. *Elife* 2014 ; 3 : e03821.
12. Tierney C, Lathey JL, Christopherson C, *et al.* Prognostic value of baseline human immunodeficiency virus type 1 DNA measurement for disease progression in patients receiving nucleoside therapy. *J Infect Dis* 2003 ; 187 : 144-8.
13. Kostrikis LG, Touloumi G, Karanickolas R, *et al.* Quantitation of human immunodeficiency virus type 1 DNA forms with the second template switch in peripheral blood cells predicts disease progression independently of plasma RNA load. *J Virol* 2002 ; 76 : 10099-108.
14. Rouzioux C, Hubert J-B, Burgard M, *et al.* Early levels of HIV-1 DNA in peripheral blood mononuclear cells are predictive of disease progression independently of HIV-1 RNA levels and CD4+ T cell counts. *J Infect Dis* 2005 ; 192 : 46-55.
15. Martinez V, Costagliola D, Bonduelle O, *et al.* Combination of HIV-1-specific CD4 Th1 cell responses and IgG2 antibodies is the best predictor for persistence of long-term nonprogression. *J Infect Dis* 2005 ; 191 : 2053-63.
16. Lambotte O, Boufassa F, Madec Y, *et al.* HIV controllers: a homogeneous group of HIV-1-infected patients with spontaneous control of viral replication. *Clin Infect Dis* 2005 ; 41 : 1053-6.
17. Ceccherini-Silberstein F, Cozzi Lepri A, Alteri C, *et al.* Pre-ART HIV-1 DNA in CD4+ T cells correlates with baseline viro-immunological status and outcome in patients under first-line ART. *J Antimicrob Chemother* 2018 ; 73 : 3460-70.
18. Tsiara CG, Nikolopoulos GK, Bagos PG, *et al.* Impact of HIV type 1 DNA levels on spontaneous disease progression: a meta-analysis. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2012 ; 28 : 366-73.
19. Havlir DV, Strain MC, Clerici M, *et al.* Productive infection maintains a dynamic steady state of residual viremia in human immunodeficiency virus type 1-infected persons treated with suppressive antiretroviral therapy for five years. *J Virol* 2003 ; 77 : 11212-9.
20. Havlir DV, Koelsch KK, Strain MC, *et al.* Predictors of residual viremia in HIV-infected patients successfully treated with efavirenz and lamivudine plus either tenofovir or stavudine. *J Infect Dis* 2005 ; 191 : 1164-8.
21. Hoen B, Cooper DA, Lampe FC, *et al.* Predictors of virological outcome and safety in primary HIV type 1-infected patients initiating quadruple antiretroviral therapy: QUEST GW PROB3005. *Clin Infect Dis* 2007 ; 45 : 381-90.
22. Parisi SG, Andreis S, Mengoli C, *et al.* Baseline cellular HIV DNA load predicts HIV DNA decline and residual HIV plasma levels during effective antiretroviral therapy. *J Clin Microbiol* 2012 ; 50 : 258-63.
23. Hatzakis AE, Touloumi G, Pantazis N, *et al.* Cellular HIV-1 DNA load predicts HIV-RNA rebound and the outcome of highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 2004 ; 18 : 2261-7.
24. Hocqueloux L, Avettand-Fènoël V, Jacquot S, *et al.* Long-term antiretroviral therapy initiated during primary HIV-1 infection is key to achieving both low HIV reservoirs and normal T cell counts. *J Antimicrob Chemother* 2013 ; 68 : 1169-78.
25. Burgard M, Boufassa F, Viard J-P, *et al.* Factors influencing peripheral blood mononuclear cell-associated HIV-1 DNA level after long-term suppressive antiretroviral therapy in 236 patients. *AIDS* 2009 ; 23 : 2165-71.
26. Lambert-Niclot S, Flandre P, Valantin M-A, *et al.* Similar evolution of cellular HIV-1 DNA level in darunavir/ritonavir monotherapy versus triple therapy in MONOI-ANRS136 trial over 96 weeks. *PLoS One* 2012 ; 7 : e41390.
27. Fourati S, Flandre P, Calin R, *et al.* Factors associated with a low HIV reservoir in patients with prolonged suppressive antiretroviral therapy. *J Antimicrob Chemother* 2014 ; 69 : 753-6.

28. Avettand-Fènoël V, Blanche S, Le Chenadec J, *et al.* Relationships between HIV disease history and blood HIV-1 DNA load in perinatally infected adolescents and young adults: the ANRS-EP38-IMMIP study. *J Infect Dis* 2012; 205: 1520-8.
29. Besson GJ, Lalama CM, Bosch RJ, *et al.* HIV-1 DNA decay dynamics in blood during more than a decade of suppressive antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2014; 59: 1312-21.
30. Ananworanich J, Schuetz A, Vandergeeten C, *et al.* Impact of multi-targeted antiretroviral treatment on gut T cell depletion and HIV reservoir seeding during acute HIV infection. *PLoS One* 2012; 7: e33948.
31. Sarmati L, Parisi SG, Nicastrì E, *et al.* Association between cellular human immunodeficiency virus DNA level and immunological parameters in patients with undetectable plasma viremia level during highly active antiretroviral therapy. *J Clin Microbiol* 2005; 43: 6183-5.
32. Cuzin L, Pugliese P, Sauné K, *et al.* Levels of intracellular HIV-DNA in patients with suppressive antiretroviral therapy. *AIDS* 2015; 29: 1665-71.
33. Avettand-Fènoël V, Bouteloup V, Mélard A, *et al.* Higher HIV-1 DNA associated with lower gains in CD4 cell count among patients with advanced therapeutic failure receiving optimized treatment (ANRS 123-ÉTOILE). *J Antimicrob Chemother* 2010; 65: 2212-4.
34. Soulié C, Marcelin A-G, Ghosn J, *et al.* HIV-1 X4/R5 co-receptor in viral reservoir during suppressive HAART. *AIDS* 2007; 21: 2243-5.
35. Wirden M, Soulie C, Valantin M-A, *et al.* Historical HIV-RNA resistance test results are more informative than proviral DNA genotyping in cases of suppressed or residual viraemia. *J Antimicrob Chemother* 2011; 66: 709-12.
36. Lambert-Niclot S, Allavena C, Grude M, *et al.* Usefulness of an HIV DNA resistance genotypic test in patients who are candidates for a switch to the rilpivirine/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate combination. *J Antimicrob Chemother* 2016; 71: 2248-51.
37. Murray JM, Zaunders JJ, McBride KL, *et al.* HIV DNA subspecies persist in both activated and resting memory CD4+ T cells during antiretroviral therapy. *J Virol* 2014; 88: 3516-26.
38. Chun T-W, Murray D, Justement JS, *et al.* Relationship between residual plasma viremia and the size of HIV proviral DNA reservoirs in infected individuals receiving effective antiretroviral therapy. *J Infect Dis* 2011; 204: 135-8.
39. Gianotti N, Canducci F, Galli L, *et al.* HIV DNA loads, plasma residual viraemia and risk of virological rebound in heavily treated, virologically suppressed HIV-infected patients. *Clin Microbiol Infect* 2015; 21: 103.e7-103.e10.
40. Ghosn J, Lerulez-Ville M, Blanche J, *et al.* HIV-1 DNA levels in peripheral blood mononuclear cells and cannabis use are associated with intermittent HIV shedding in semen of men who have sex with men on successful antiretroviral regimens. *Clin Infect Dis* 2014; 58: 1763-70.
41. Gantner P, Assoumou L, Lerulez-Ville M, *et al.* HIV-1-RNA in seminal plasma correlates with detection of HIV-1-DNA in semen cells, but not with CMV shedding, among MSM on successful antiretroviral regimens. *J Antimicrob Chemother* 2016; 71: 3202-5.
42. Sarmati L, Parisi SG, Nicastrì E, *et al.* Cellular HIV-1 DNA quantitation in patients during simplification therapy with protease inhibitor-sparing regimens. *J Med Virol* 2007; 79: 880-6.
43. Charpentier C, Fagard C, Colin C, *et al.* Role of baseline HIV-1 DNA level in highly-experienced patients receiving raltegravir, etravirine and darunavir/ritonavir regimen (ANRS139 TRIO trial). *PLoS One* 2013; 8: e53621.
44. Chun T-W, Justement JS, Pandya P, *et al.* Relationship between the size of the human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) reservoir in peripheral blood CD4+ T cells and CD4+:CD8+ T cell ratios in aviremic HIV-1-infected individuals receiving long-term highly active antiretroviral therapy. *J Infect Dis* 2002; 185: 1672-6.
45. Hatano H, Jain V, Hunt PW, *et al.* Cell-based measures of viral persistence are associated with immune activation and programmed cell death protein 1 (PD-1)-expressing CD4+ T cells. *J Infect Dis* 2013; 208: 50-6.
46. Cockerham LR, Siliciano JD, Sinclair E, *et al.* CD4+ and CD8+ T cell activation are associated with HIV DNA in resting CD4+ T cells. *PLoS ONE* 2014; 9: e110731.
47. Valcour VG, Shiramizu BT, Sithinamsuwan P, *et al.* HIV DNA and cognition in a Thai longitudinal HAART initiation cohort: the SEARCH 001 cohort study. *Neurology* 2009; 72: 992-8.
48. Shiramizu B, Williams AE, Shikuma C, Valcour V. Amount of HIV DNA in peripheral blood mononuclear cells is proportional to the severity of HIV-1-associated neurocognitive disorders. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2009; 21: 68-74.
49. de Oliveira MF, Murrell B, Murrell B, *et al.* Circulating HIV DNA correlates with neurocognitive impairment in older HIV-infected adults on suppressive ART. *Sci Rep* 2015; 5: 17094.
50. Bortolin MT, Zanussi S, Talamini R, *et al.* Predictive value of HIV type 1 DNA levels on overall survival in HIV-related lymphoma patients treated with high-dose chemotherapy (HDC) plus autologous stem cell transplantation (ASCT). *AIDS Res Hum Retroviruses* 2010; 26: 245-51.
51. EACS guidelines. Available at: <http://www.eacsociety.org/guidelines/eacs-guidelines/eacs-guidelines.html> [accessed 26 December 2018].
52. Bressy J. *Prise en charge du VIH – Recommandations du groupe d'experts.* Conseil national du sida et des hépatites virales, 2018, Available at: <https://cns.sante.fr/actualites/prise-en-charge-du-vih-recommandations-du-groupe-dexperts/> [accessed 26 December 2018].
53. *Optimizing antiretroviral therapy in the setting of virologic suppression management of the treatment-experienced patient adult and adolescent ARV.* Available at: <https://aidsinfo.nih.gov/guidelines/html/1/adult-and-adolescent-arv/16/optimizing-antiretroviral-therapy-in-the-setting-of-virologic-suppression> [accessed 26 December 2018].
54. Avettand-Fènoël V, Flandre P, Chaix M-L, *et al.* Impact of 48 week lopinavir/ritonavir monotherapy on blood cell-associated HIV-1-DNA in the MONARK trial. *J Antimicrob Chemother* 2010; 65: 1005-7.
55. Lambert-Niclot S, Flandre P, Valantin M-A, *et al.* Factors associated with virological failure in HIV-1-infected patients receiving darunavir/ritonavir monotherapy. *J Infect Dis* 2011; 204: 1211-6.
56. Geretti AM, Arribas JR, Lathouwers E, *et al.* Dynamics of cellular HIV-1 DNA levels over 144 weeks of darunavir/ritonavir monotherapy versus triple therapy in the MONET trial. *HIV Clin Trials* 2013; 14: 45-50.
57. Wijting I, Rutsaert SL, Rokx C, *et al.* Predictors of virological failure in HIV-1-infected patients switching to dolutegravir maintenance monotherapy. *HIV Med* 2019; 20: 63-8.
58. Achhra AC, Mwasakifwa G, Amin J, Boyd MA. Efficacy and safety of contemporary dual-drug antiretroviral regimens as first-line treatment or as a simplification strategy: a systematic review and meta-analysis. *Lancet HIV* 2016; 3: e351-60.
59. Wandeler G, Buzzi M, Anderegg N, *et al.* Virologic failure and HIV drug resistance on simplified, dolutegravir-based maintenance therapy: systematic review and meta-analysis. *F1000Research* 2018; 7: 1359.
60. Prazuck T, Zucman D, Avettand-Fènoël V, *et al.* Long-term HIV-1 virologic control in patients on a dual NRTI regimen. *HIV Clin Trials* 2013; 14: 120-6.
61. *HIV-1-infected patients under successful less-drug regimens have similar genital shedding and residual viremia than those under triple therapy.* Available at: <http://programme.ias2017.org/Abstract/Abstract/1769> [accessed 26 December 2018].
62. Lafeuillade A, Poggi C, Hittinger G, Counillon E, Emilie D. Predictors of plasma human immunodeficiency virus type 1 RNA control after discontinuation of highly active antiretroviral therapy initiated at acute infection combined with structured treatment interruptions and immune-based therapies. *J Infect Dis* 2003; 188: 1426-32.

63. Sáez-Cirión A, Bacchus C, Hocqueloux L, *et al.* Post-treatment HIV-1 controllers with a long-term virological remission after the interruption of early initiated antiretroviral therapy ANRS VISCONTI study. *PLoS Pathog* 2013;9:e1003211.
64. Rouzioux C, Hocqueloux L, Sáez-Cirión A. Posttreatment controllers: what do they tell us? *Curr Opin HIV AIDS* 2015;10:29-34.
65. Chéret A, Bacchus-Souffan C, Avettand-Fènoël V, *et al.* Combined ART started during acute HIV infection protects central memory CD4+ T cells and can induce remission. *J Antimicrob Chemother* 2015;70:2108-20.
66. Yerly S, Günthard HF, Fagard C, *et al.* Proviral HIV-DNA predicts viral rebound and viral set point after structured treatment interruptions. *AIDS* 2004;18:1951-3.
67. Piketty C, Weiss L, Assoumou L, *et al.* A high HIV DNA level in PBMCs at antiretroviral treatment interruption predicts a shorter time to treatment resumption, independently of the CD4 nadir. *J Med Virol* 2010;82:1819-28.
68. Assoumou L, Weiss L, Piketty C, *et al.* A low HIV-DNA level in peripheral blood mononuclear cells at antiretroviral treatment interruption predicts a higher probability of maintaining viral control. *AIDS* 2015;29:2003-7.