

médecine/sciences 1996 ; 12 : 820-1

Dynamique du VIH-1 in vivo

Pour espérer lutter efficacement contre le VIH, il faut en connaître beaucoup de propriétés, en particulier ses propriétés dynamiques. La concentration de particules virales VIH-1 dans le plasma dépend à chaque instant de son taux de réplication dans les cellules infectées, de son débit de fuite hors du plasma et du débit de renouvellement des cellules infectées. Étudier la dynamique des échanges *in vivo* est possible si on arrête à un instant précis la réplication de particules infectieuses et que l'on suive le devenir des virions. La disponibilité des inhibiteurs de protéase permet aujourd'hui ces études.

Un travail à la fois théorique et pratique a été publié très récemment dans *Science* qui développe un nouveau modèle mathématique permettant d'analyser la dynamique *in vivo* de la charge en virus VIH-1 chez cinq malades traités par le ritonavir®, un nouvel inhibiteur de protéase, à raison de 600 mg deux fois par jour [1]. On a suivi séquentiellement la concentration plasmatique d'ARN viral : toutes les deux heures jusqu'à la sixième heure, toutes les six heures jusqu'au jour 2, puis tous les jours jusqu'au jour 7, soit 15 mesures au cours des 7 premiers jours, ce qui permet une analyse mathématique relativement fine. Cela a, en particulier, permis de mesurer le délai pharmacologique et le délai pendant lequel les cellules infectées répliquent des virus non infectieux. Grâce à ces déterminations, les auteurs ont pu obtenir des résultats fiables sur la

dynamique de chacun des constituants du système : la durée de vie moyenne du virion dans l'espace extracellulaire (0,3 jour), le temps moyen de réplication du virus défini comme le temps qui s'écoule entre la libération d'un nouveau virion et sa réplication après avoir infecté une nouvelle cellule (2,6 jours), la durée de vie des cellules infectées, (2,2 jours) (*figure 1*). Tous les malades ont réagi de manière très voisine, malgré une charge virale initiale et un nombre de lymphocytes T CD4 différents (*Tableau I*).

La population des virions plasmatiques est remplacée à peu près toutes les 6 heures (si l'on assume que l'efficacité du ritonavir est totale, ce qui fait de ce chiffre une estimation minimale). La quantité moyenne de virions produits et libérés dans l'espace extracellulaire est au moins de $10,3 \cdot 10^9$ par jour, une valeur quinze fois supérieure aux estimations précédentes (*m/s n° 3, vol. 11, p. 486*) [2], et au moins 99 % de ces virus sont produits par les cellules nouvellement infectées [2, 3]. La constante de vitesse de la clairance plasmatique des virions étant très voisine chez chacun des malades, on peut en déduire que la virémie mesurée est le reflet de la production virale, elle-même dépendant du nombre de cellules infectées productives et du nombre de virions qu'elles libèrent ; le temps de génération moyen des virus mesuré à 2,6 jours suggère que chaque année se produisent 140 cycles de réplication virale. Cette réplication répétée rend

RÉFÉRENCES

1. Perelson AS, Neumann AU, Markowitz M, Leonard JM, Ho DD. HIV-1 dynamics *in vivo* : virion clearance rate, infected cell life-span, and viral generation time. *Science* 1996 ; 271 : 1582-6.
2. Ho DD, Neumann AU, Perelson AS, Chen W, Leonard JM, Markowitz M. Rapid turnover of plasma virions and CD4 lymphocytes in HIV-1 infection. *Nature* 1995 ; 373 : 123-6.
3. Wei X, Gosh SJ, Taylor ME, *et al.* (12 auteurs). *Nature* 1995 ; 373 : 117-22.
4. Hatton T, Zhou S, Standring DN. RNA- and DNA-binding activities in hepatitis B virus capsid protein : a model for their roles in viral replication. *J Virol* 1992 ; 66 : 5232-41.

Tableau I
ÉLÉMENTS DU CALCUL DE LA DYNAMIQUE DU VIH IN VIVO

Valeurs de base				Valeurs calculées à partir de la relation entre V(t) et la charge vitale				
Malade	Cellules CD4	Virions plasma. (10 ³ par ml)	Délai pharmacologique (h)	Clairance des virions		Pertes des cellules infectées		Production des virions (10 ⁹ /j)
				(par jour)	t1/2 (jours)	δ (par jour)	t1/2 (jours)	
1	16	294	2	3,81	0,18	0,26	2,67	12,9
2	408	12	6	2,73	0,25	0,68	1,02	0,4
3	2	52	2	3,68	0,19	0,50	1,39	2,9
4	11	643	6	2,06	0,34	0,53	1,31	32,1
5	412	77	2	3,09	0,22	0,50	1,39	3,1
Moyenne ± SD	170 196	216 235	3,6 2,0	3,07 0,64	0,24 0,06	0,49 0,13	1,55 0,57	10,3 11,7

(1) $dT^*/dt = kVT - \delta T^*$
 (2) $dV/dt = N\delta T^* - V$ où T^* = population de cellules T infectées, T = population de cellules CD4, k = constante de vitesse de l'infection des cellules T, $V(t)$ = concentration des particules virales dans le plasma au temps t , N = nombre de nouveaux virions produits par cellule infectée, δ = constante de vitesse de la disparition des cellules infectées, δ = constante de vitesse de la clairance des virions plasmatiques.
 (3) $dT^*/dt = kViT - \delta T^*$
 (4) $dVi/dt = -V$
 (5) $dVni/dt = N\delta T^* - Vni$. Des équations (3), (4) et (5) on déduit (6) $V(t) = V_0 \exp(-t) + cV_0 / -\delta / -\delta [\exp(-dt) - \exp(-ct)] - \delta \exp(-t)$
 $V = V_i + V_{ni}$: V_i = concentration plasmatique des virions infectieux (avant traitement), V_{ni} = concentration plasmatique des virions non infectieux (après le début du traitement), $V_0 = V_i$ au temps $t = 0$.

compte d'au moins 99 % des virus plasmatiques et de la destruction très rapide des lymphocytes CD4.

L'intérêt de ces mesures est de donner les lignes directrices de la stratégie à adopter pour développer de

nouveaux antiviraux (*m/s n° 3, vol. 11, p. 486*): (1) un antiviral efficace doit diminuer la charge virale plasmatique au bout de quelques jours; (2) la conjonction de la rapidité de la vitesse de renouvellement des virus et de la vitesse de mutation du virus ($3,4.10^{-5}$ par paire de bases (le génome viral en compte 10^4) et par cycle de réplication [4]) explique les échecs des traitements par monothérapie. Il semble logique d'intervenir de manière agressive si on espère le succès; (3) les résultats présentés ici montrent que l'essentiel de la réplication active du VIH peut être éliminé en deux à trois semaines. En revanche, on ne connaît rien de la dynamique des virus des autres compartiments qui, bien qu'ils ne représentent que moins de 1 % des virus plasmatiques, pourraient relancer l'infection dès que la garde thérapeutique serait abaissée. L'étude de ces autres compartiments est indispensable pour connaître la durée minimale d'observance d'un traitement pour qu'il soit efficace en permettant à ces compartiments annexes de s'épuiser ■

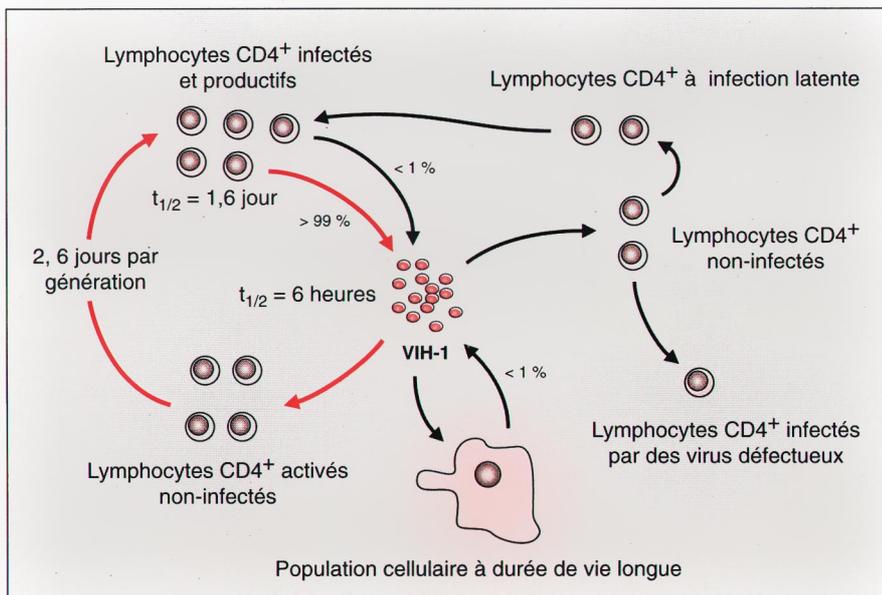


Figure 1. Représentation schématique de la dynamique de VIH-1 in vivo. Au centre est représentée la population virale plasmatique à partir de laquelle sont faites les mesures de charge virale (mesure de l'ARN viral plasmatique). La moitié des virions est renouvelée en 6 heures. Le temps de génération (2,6 jours) est mesuré comme le temps nécessaire pour que la population initiale de virions plasmatiques produise la même population de virions (non infectieux) après ritonavir. Le $t_{1/2}$ des cellules infectées (1,6 jour) est le temps nécessaire à la disparition de la moitié de ces cellules.