



# Les personnes asymptomatiques à long terme

Détiennent-elles la clé d'un avenir sans sida ?

par les D<sup>res</sup> **Cécile Tremblay et Nicole Bernard**

**Cécile Tremblay**, MD, FRCPC, est directrice de l'unité UHRESS de l'Hôtel-Dieu de Montréal et d'un laboratoire qui travaille sur les nouveaux médicaments et les vaccins anti-VIH.

**Nicole Bernard**, Ph. D., est professeure adjointe à l'Université McGill et membre de l'Institut de recherche du Centre universitaire de santé McGill. Elle dirige un laboratoire qui étudie la réponse de l'hôte à l'infection par le VIH.

**Sans antirétroviraux (ARV), le VIH met en moyenne une dizaine d'années à progresser jusqu'à l'étape du sida. Heureusement, les médicaments actuels empêchent souvent cette évolution de se produire pendant un bon bout de temps. Mais même sans médicaments, certaines personnes vivent avec le VIH pendant plus de 20 ans sans aucun signe de progression. Cette infime minorité de personnes vivant avec le VIH (PVVIH), que l'on appelle des asymptomatiques à long terme (ALT), peut nous en apprendre beaucoup sur la lutte contre le VIH.**

Le sida est l'étape avancée de l'infection par le VIH, au cours de laquelle les PVVIH développent plusieurs maladies et infections opportunistes : quand la numération des CD4 chute en deçà de 200 cellules/mm<sup>3</sup>, le système immunitaire arrête essentiellement de fonctionner. Le laps de temps qui s'écoule

## La survie de certains ALT s'explique non pas par une déficience du virus, mais plutôt par des variantes de leur propre système immunitaire, grâce auxquelles ils parviennent à lutter plus efficacement contre l'infection

jusqu'à ce stade (sans médicament) varie grandement : certaines personnes développeront le sida deux ans après l'infection, tandis que chez certains ALT les premiers symptômes n'apparaîtront que vingt ans plus tard. Rien ne permet de prévoir la rapidité ou la lenteur de l'évolution de l'infection.

### Qui sont les ALT ?

Depuis la découverte du premier groupe d'asymptomatiques au début des années 1990, les chercheurs ont beaucoup appris à leur sujet. Nous savons que les ALT sont très rares, soit moins de 1 % des PVVIH. Nous savons aussi qu'aucune raison unique n'explique leur capacité à combattre le VIH. Les ALT sont trop différents les uns des autres pour trouver une explication commune.

Par définition, un ALT est une personne dont la numération des CD4 demeure normale (c.-à-d. au-dessus de 500 cellules/mm<sup>3</sup>) au moins sept ans après la primo-infection, et ce, sans qu'elle ait jamais pris d'ARV. Mais c'est sans doute là la seule chose que les ALT ont en commun. Leur charge virale, par exemple, varie considérablement : chez certains, elle est indétectable (moins de 50 copies par millilitre de sang), chez d'autres, elle est détectable mais faible (entre 2 000 et 3 000 copies/ml) et chez d'autres encore, elle est plus élevée. On observe également des différences sur les plans de l'origine ethnique, du sexe, du mode de vie et du milieu de vie.

### Quel est leur secret ?

Comment les ALT réussissent-ils à combattre efficacement le VIH ? Qu'ont-ils de différent qui empêche le virus de les attaquer ? Aurait-il été infectés par un virus moins efficace ? Les chercheurs espèrent que l'étude des ALT les rapprochera de la découverte de nouveaux traitements.

### Des virus affaiblis

Le premier groupe d'ALT décrit dans la littérature vient de Sydney, en Australie. Il s'agissait d'hémophiles qui avaient reçu une transfusion sanguine du même donneur séropositif. Quinze ans plus tard, ils étaient encore en vie, phénomène extrêmement inhabituel en 1991.

Après avoir isolé le virus du sang, les chercheurs ont découvert que celui-ci appartenait à une souche très peu infectieuse. Il présentait une mutation (dans un gène viral appelé « nef ») l'empêchant de

se reproduire et de se cacher efficacement du système immunitaire. Après plusieurs années, toutefois, l'infection a progressé, comme si le virus avait soudainement changé et pris des forces pour attaquer les défenses du corps.

D'autres mutations virales ont aussi été associées à une lente progression et expliquent peut-être l'évolution différée du sida chez les ALT. Malheureusement, nous comprenons que le VIH peut se développer très rapidement et que rien ne permet de garantir que les souches « peu infectieuses » ne trouveront pas, tôt ou tard, un autre moyen de s'attaquer au système immunitaire.

### Une immunité supérieure

La survie de certains ALT s'explique non pas par une déficience du virus, mais plutôt par des variantes de leur propre système immunitaire, grâce auxquelles ils parviennent à lutter plus efficacement contre l'infection.

S'il est infecté par un virus, le corps réagit normalement en produisant des anticorps qui neutraliseront le virus. Pour ce faire, plusieurs cellules immunitaires se mobilisent : les CD4 doivent activer les cellules B qui produisent les anticorps. Mais l'infection par le VIH s'attaque justement aux cellules CD4, ce qui explique en partie pourquoi elle est si difficile à combattre. Plus les cellules CD4 sont infectées, moins les cellules B sont activées, et le nombre d'anticorps produits chute en conséquence. Chez la plupart des PVVIH, le système immunitaire ne réussit pas à produire suffisamment d'anticorps de qualité pour neutraliser le virus.

Mais certains ALT sont capables de produire assez d'anticorps pour contrôler le virus et combattre ainsi l'infection à long terme.

Enfin, les cellules T tueuses, l'autre élément important de la défense mise en place par le système immunitaire, ciblent et détruisent les cellules infectées par le VIH. Comme les cellules B, les cellules T sont activées par les CD4, à cette





différence qu'elles ont aussi besoin d'un autre groupe de cellules immunitaires, des cellules qui identifient les envahisseurs tels que les virus et les bactéries et les « présentent » au système immunitaire. On les appelle les cellules présentant l'antigène (CPA).

En temps normal, le VIH perturbe ces trois groupes de cellules – les CD4, les T tueuses et les CPA –, mais certains ALT réussissent quand même à monter une attaque contre le VIH. Ou ils ont de meilleures CPA, ou la communication entre les cellules immunitaires est particulièrement efficace. Selon une théorie, leur système immunitaire adopterait une tactique plus mesurée : plutôt que de s'épuiser en produisant un grand nombre de cellules immunitaires plus ou moins déficientes, il en produirait moins, mais de meilleure qualité. Ce sont

là des questions auxquelles les chercheurs tentent encore de répondre.

## Différences génétiques

Finalement, il semble que certains ALT soient naturellement mieux armés contre le VIH. Par exemple, on a trouvé dans un groupe une mutation du **corécepteur CCR5**, souvent utilisée par le virus pour pénétrer les cellules. Ainsi, après avoir compris ce mécanisme, les chercheurs s'en sont inspirés pour développer une toute nouvelle catégorie d'ARV (voir l'encadré ci-dessous, « De la recherche à la réalité »).

Les chercheurs ont récemment établi un lien entre la lente évolution de la maladie et des versions particulières d'une molécule appelée HLA. Le système immunitaire a besoin de ces molécules pour identifier les corps étrangers, dont le VIH, et les éliminer. Chez les personnes qui ont les versions B\*57 ou B\*27 de la molécule HLA, la progression du VIH est plus lente.

Comme vous le constatez, il n'y a pas de réponse unique pour expliquer la capacité des ALT de combattre le virus. Même si ces personnes sont peu nombreuses, elles peuvent nous apprendre beaucoup. Déjà, l'information que nous en avons tirée a permis d'élaborer de nouveaux traitements et seul l'avenir dira ce qu'il reste à découvrir.

*En collaboration avec le Fonds de la recherche en santé du Québec, le AIDS and Infectious Disease Network et l'International Consortium of Slow Progressors, les auteures ont amorcé une nouvelle étude des ALT. Si vous souhaitez participer, veuillez communiquer avec M. Mario Legault (514 934-1934, poste 32600). **R***

## De la recherche à la réalité

La plupart des souches de VIH ont besoin du corécepteur CCR5 pour entrer dans les cellules, mais on a observé chez certains ALT que ce récepteur avait subi une mutation qui empêchait le virus de pénétrer la cellule.

Les chercheurs ont tenté de reproduire ce phénomène au moyen d'un médicament et, après plusieurs années, ils sont parvenus à mettre au point des inhibiteurs du CCR5. Le médicament agit en bloquant le récepteur CCR5, ce qui empêche alors le virus de s'en servir pour pénétrer la cellule.

Au Canada, on ne trouve actuellement qu'un seul inhibiteur du CCR5, le Maraviroc (Celsentri<sup>MD</sup>), approuvé par Santé Canada en octobre 2007. On le prescrit avec d'autres ARV aux PVVIH résistantes à plusieurs catégories de médicaments.

Les inhibiteurs du CCR5 ne sont efficaces que chez les PVVIH chez qui le virus utilise le corécepteur CCR5 pour pénétrer les cellules CD4. On effectue une analyse sanguine, appelée test de tropisme, pour déterminer si le virus utilise ce corécepteur.

Pour en savoir plus sur l'action de ces médicaments, voir l'article intitulé « Qui bénéficiera des inhibiteurs de CCR5 ? », dans le numéro d'été 2007 de *Relais*. Vous le trouverez en ligne ([www.revuerelais.com](http://www.revuerelais.com))

