

La reconstitution du système immunitaire

Les avantages de maintenir une forte numération de cellules CD4

par le Dr Jean-Pierre Routy

Le système immunitaire se rétablit ou se reconstitue à partir du moment où la thérapie antirétrovirale (ARV) permet au nombre de cellules CD4 d'augmenter. Sans thérapie, la réplication soutenue du VIH détruit ces dernières. Mais quand les ARV contrôlent la multiplication du virus, les CD4 peuvent dès lors se multiplier sans être attaquées par le virus et revenir à leur niveau normal.

Il a fallu de nombreuses années de recherche pour comprendre que les cellules CD4 sont plus souvent détruites par l'activation immunitaire (inflammation des cellules immunitaires en réponse au virus) que par le virus lui-même. Le niveau de l'activation immunitaire détermine, en partie, la remontée des CD4 après le début du traitement.

Le Dr Jean-Pierre Routy, professeur agrégé à l'Université McGill, exerce au Service d'hématologie et d'immunodéficiência du Centre universitaire de santé McGill (CUSM), à Montréal.

La remontée des CD4 est-elle si importante pour la santé ?

Oui, elle l'est. Plus la numération des CD4 est élevée et se rapproche des niveaux observés chez les personnes séronégatives, moins la personne vivant avec le VIH (PVVIH) risque de développer des infections liées au VIH (sida). De même, une activation immunitaire prolongée alors que la numération est faible accroît le risque de maladies inflammatoires, dont les maladies du cœur, du foie et du rein. Ces risques sont plus élevés lorsque la numération des CD4 est inférieure à 350 cellules/mm³, et c'est d'ailleurs l'une des raisons pour lesquelles on recommande maintenant d'amorcer la thérapie anti-VIH avant que la numération ne chute sous ce niveau.

Bien que la différence dans le taux de maladies liées au VIH soit faible lorsque la numération est supérieure à 350 et qu'il nous faudra réaliser plus d'études auprès d'un plus grand nombre de PVVIH, il reste que plus la numération est élevée, moins les gens sont malades. Le nombre d'infections liées au VIH est très faible chez les personnes dont la numération des CD4 est supérieure à 350 cellules/mm³. Les maladies inflammatoires, par contre, ne chutent qu'à partir de numérations de plus de 500 cellules/mm³. Étant donné cette réduction tardive des maladies de type inflammatoire, certains médecins recommandent d'amorcer le traitement bien avant que la numération des CD4 atteigne 350 cellules/mm³.

À quel moment le rétablissement immunitaire commence-t-il ?

Pas immédiatement. D'abord, la charge virale dans le sang diminue rapidement, devenant indétectable (moins de 50 copies par mL) une douzaine de semaines après le début du traitement. Les cellules CD4 amorcent leur remontée dans les quatre à huit premières semaines du traitement, mais cette première hausse est attribuable à

la migration des CD4 existantes, qui passent des ganglions lymphatiques au flux sanguin.

Dans les trois à six mois suivant le début du traitement, de nouvelles cellules CD4 commencent à se développer. Celles-ci sont produites par le thymus (un petit organe situé au-dessus du cœur) ou par la multiplication de jeunes CD4 (dites naïves) engraisées par des messagères chimiques appelées interleukines (IL). Trois d'entre elles (IL-2, IL-7, IL-15) font actuellement l'objet d'essais cliniques visant à accélérer le développement des CD4 chez les PVVIH dont la numération augmente très lentement malgré la thérapie ARV.

Environ six mois après l'amorce du traitement, la numération des CD4 se met à augmenter lentement, et ce, sur une période pouvant aller jusqu'à cinq ans. Au bout de plusieurs années, à peu près les deux tiers des PVVIH traitées par ARV affichent une numération normale de CD4, soit 500 ou 600 cellules/mm³.

Quels facteurs associe-t-on à une bonne remontée des CD4 ?

On a proposé plusieurs facteurs pour expliquer la forte remontée des CD4 après le début de la thérapie. Les PVVIH dont la charge virale est très élevée au départ (plus de 100 000 copies/mL) affichent en général une remontée rapide. Les chercheurs croient que le corps, après avoir lutté très fort afin de produire suffisamment de cellules CD4 pour compenser la destruction virale, ne ralentit pas cette production accélérée pendant les six premiers mois du traitement, et ce, même si la charge virale chute.

La numération des CD4 la plus basse (le nadir) est un facteur déterminant dans la capacité de générer de nouvelles cellules CD4. Si le traitement débute quand la numération est déjà inférieure à 100 cellules/mm³, on constatera une lente augmentation des CD4, qui plafonnera chez la plupart des gens à environ 350 cellules/mm³, même après des années de traitement. L'âge également joue un rôle. Une PVVIH âgée de 20 ans qui amorce le traitement quand sa numération de CD4 est de 200 ou 250 obtiendra souvent une numération de 600 cellules/mm³, tandis qu'une PVVIH de 50 ans dépassera rarement une numération de 350 cellules/mm³.

Si l'activation immunitaire persiste malgré la présence d'ARV, elle freinera la remontée des CD4 en bloquant la réponse de cytokines de croissance telles que l'interleukine-7. Des essais cliniques en cours cherchent à bloquer l'activation immunitaire (au moyen de traitements tels que la chloroquine) ou d'utiliser des interleukines en vue

d'accélérer le développement de cellules CD4 chez les PVVIH dont la numération augmente lentement.

Le type d'ARV influe-t-il sur l'augmentation des CD4 ?

Généralement parlant, non. Pourvu que le traitement rende la charge virale indétectable, il y a peu de différence entre les catégories ou les types d'antirétroviraux. Cela dit, nous avons constaté que le ténofovir (Viread^{MD}) est associé à une remontée des CD4 légèrement plus faible en comparaison d'autres agents de sa catégorie, les inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI), mais cette différence ne semble pas nuire à la santé. L'association lopinavir/ritonavir (Kaletra^{MD}) est souvent liée à une hausse des CD4 légèrement plus rapide en comparaison d'autres inhibiteurs de protéase (IP) ou de l'éfavirenz (Sustiva^{MD}), un inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse (INNTI). Mais ici encore, il n'a pas été établi que cela comportait un avantage important pour la santé. Les inhibiteurs du CCR5 sont également associés à une légère hausse des CD4, mais sans avantage évident pour la santé.

Que puis-je faire moi-même pour augmenter mes CD4 ?

Très peu de recherches nous renseignent sur l'impact que peuvent avoir un mode de vie sain, une bonne alimentation et beaucoup d'exercice sur la remontée de la numération des CD4. Certaines études ont montré un avantage associé à la prise de suppléments contenant du sélénium ou de multivitamines. À l'Hôpital général d'Ottawa, le D^r Bill Cameron a lancé une vaste étude en vue d'examiner les bienfaits des multivitamines sur le contrôle de l'immunité.

De nos jours, beaucoup de PVVIH réussissent à contrôler leur charge virale à long terme, et l'augmentation de la numération des CD4 jusqu'à 350 ou 500 cellules/mm³ est désormais un objectif thérapeutique additionnel. La meilleure façon d'obtenir de bons résultats est d'entreprendre le traitement avant que la numération ne tombe en deçà de 350 cellules/mm³. Il reste cependant que la numération des CD4 augmente peu chez le tiers des PVVIH, et c'est pourquoi la recherche se poursuit pour trouver des médicaments capables de hausser le nombre et l'efficacité des cellules CD4. **R**

