

## Lettre bimensuelle n°14 (1-15 avril 2009)

photo de C. Daugeat, Institut Pasteur, grossissement X 190000




*Le but de SIDABLOG est d'exposer, par le biais de lettres d'informations bimensuelles accessibles à tous, le contenu d'articles scientifiques récemment publiés dans les plus importantes revues internationales*

### Le singe n'est-il pas notre modèle contre le SIDA ?

On sait aujourd'hui, que peu de temps après le début de l'infection, le VIH provoque une activation générale du système immunitaire conduisant au SIDA. Mais comment passe-t-on de l'infection à la maladie ? Car il ne suffit pas d'avoir le virus pour être malade. On pense aujourd'hui que pour développer le SIDA, le virus se servirait des bactéries naturellement présentes dans l'intestin.

L'observation de singes africains<sup>1</sup> infectés par des virus proches du VIH permet en effet de mieux comprendre l'infection. Ce qui est étonnant, c'est que ces singes sont résistants au SIDA bien qu'ils portent une grande quantité de virus (figure 1). De plus, leur système immunitaire n'est pas suractivé. Il est donc tentant pour les chercheurs de s'inspirer de cette résistance à la maladie.

Comprendre comment le VIH conduit à l'activation du système immunitaire est donc une question essentielle. Parvenir à bloquer cette activation consisterait à se servir des défenses naturelles pour empêcher la maladie. Le but serait alors de rendre les personnes séropositives résistantes à l'infection, et cela bien que le virus se réplique.

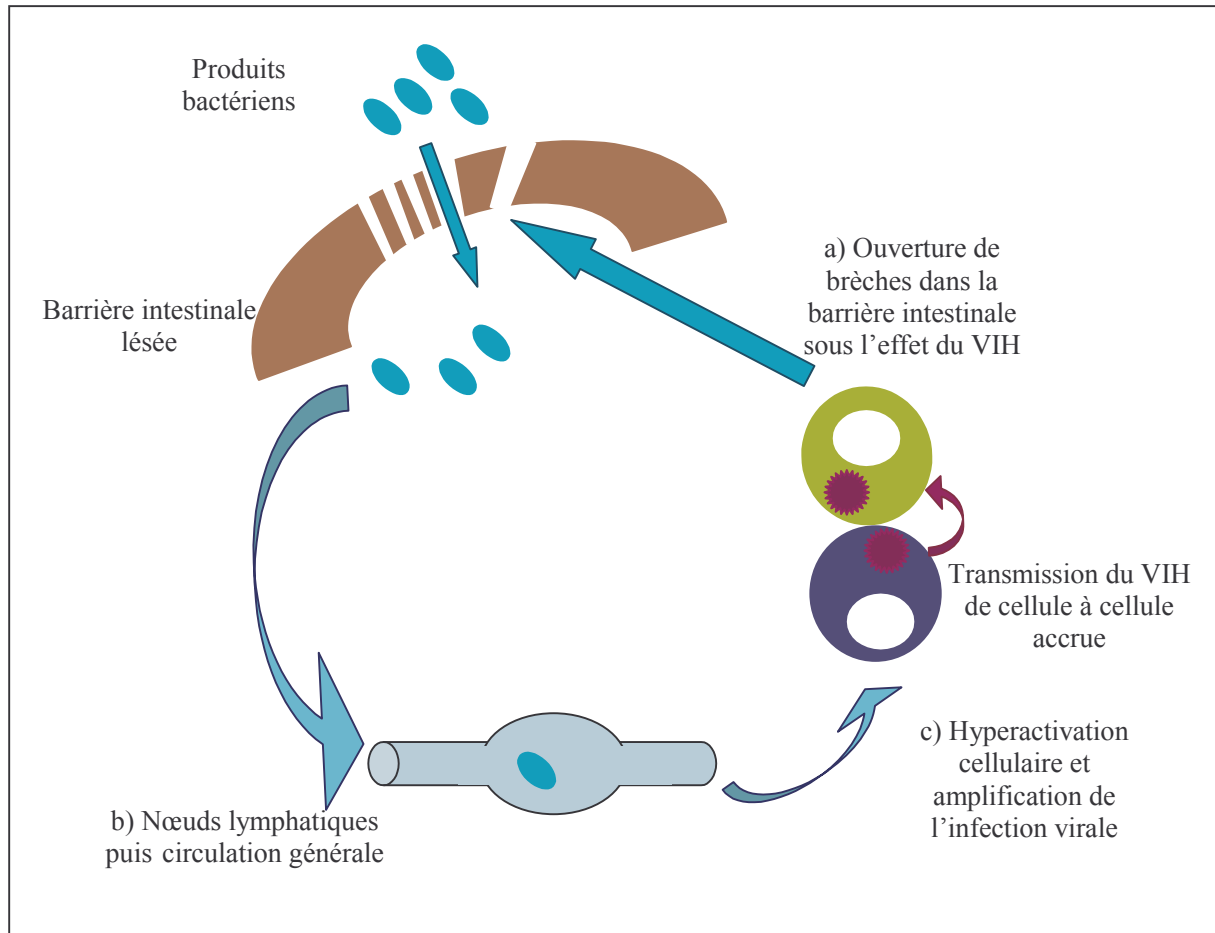
	Réplication virale	SIDA	activation du système immunitaire	Chute du nombre de cellules CD4+
 Singe vert	Variable, souvent importante	NON	NON	Faible
 Sooty mangabey	Variable, souvent importante	NON	NON	Faible
 Homme	Variable, souvent importante	OUI	OUI	Forte au stade SIDA

**Figure 1: Caractéristiques des infections non pathogènes et pathogènes par les virus de l'immunodéficience :** L'infection de l'homme par le VIH se caractérise par une activation chronique du système immunitaire, conduisant à son épuisement (on observe en particulier une chute du nombre de cellules CD4+) puis au SIDA. L'infection des singes africains par les virus homologues du VIH (en particulier le singe vert et le sooty mangabey infectés respectivement par le VIS<sub>AGM</sub> et le VIS<sub>SM</sub>) ne conduit pas ou peu à l'activation du système immunitaire, ni à la déplétion des lymphocytes CD4+, ni au SIDA (d'après Liovat et collaborateurs<sup>1</sup>).

<sup>1</sup> Liovat AS, Jacquelin B, Ploquin MJ, Barré-Sinoussi F, Müller-Trutwin MC. African non human primates infected by SIV – why don't they get sick ? Lessons from studies on the early phase of non-pathogenic SIV infection. Curr HIV Res. 2009 Jan;7(1):39-50.

Mais comment fonctionne cette activation ?

Actuellement l'hypothèse la plus développée est celle de la translocation bactérienne<sup>2</sup>. Les chercheurs ont observé une augmentation d'éléments bactériens<sup>3</sup> dans le sang des malades au cours de l'infection. On pense que le VIH pourrait détériorer au fur et à mesure la paroi intestinale, libérant les substances bactériennes normalement isolées. Celles-ci seraient responsables de l'activation du système immunitaire puis de l'immunodéficience (figure 2). Et ce processus n'apparaît pas chez les singes résistants au SIDA.



**Figure 2 : Mécanismes mis en jeu lors de la translocation de produits bactériens :** Peu de temps après le début de l'infection, le VIH détruit des cellules CD4<sup>+</sup> de la muqueuse intestinale (a) ce qui conduit à la translocation dans le sang (b) de produits bactériens présents dans la lumière intestinale. Ces produits bactériens vont provoquer l'activation générale non spécifique du système immunitaire (c) ce qui conduit à sa détérioration et à l'activation de la réplication virale.

Néanmoins toutes les recherches ne sont pas convergentes. En effet, l'équipe de Thomas Quinn a récemment entrepris une étude similaire sur une cohorte de malades ougandais<sup>4</sup>.

<sup>2</sup> Brenchley JM, Price DA, Schacker TW, Asher TE, Silvestri G, Rao S, Kazzaz Z, Bornstein E, Lambotte O, Altmann D, Blazar BR, Rodriguez B, Teixeira-Johnson L, Landay A, Martin JN, Hecht FM, Picker LJ, Lederman MM, Deeks SG, Douek DC. Microbial translocation is a cause of systemic immune activation in chronic HIV infection. *Nat Med.* 2006 Dec;12(12):1365-71.

Ancuta P, Kamat A, Kunstman KJ, Kim EY, Autissier P, Wurcel A, Zaman T, Stone D, Mefford M, Morgello S, Singer EJ, Wolinsky SM, Gabuzda D. Microbial translocation is associated with increased monocyte activation and dementia in AIDS patients. *PLoS ONE.* 2008 Jun 25;3(6):e2516.

<sup>3</sup> En particulier le lipopolysaccharide (LPS) qui est un constituant de la membrane externe des bactéries Gram -.

<sup>4</sup> Redd AD, Dabitao D, Bream JH, Charvat B, Laeyendecker O, Kiwanuka N, Lutalo T, Kigozi G, Tobian AA, Gamiel J, Neal JD, Oliver AE, Margolick JB, Sewankambo N, Reynolds SJ, Wawer MJ, Serwadda D, Gray RH, Quinn TC. Microbial translocation, the innate cytokine response, and HIV-1 disease progression in Africa. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2009 Apr 8.

A leur grand étonnement, ces auteurs ont observé que la quantité d'éléments bactériens varie peu au cours de l'infection. Cela paraît donc contradictoire avec les études réalisées sur des patients américains.

Cette objection est-elle définitive ? L'apparition du SIDA chez les personnes infectées reste-elle incomprise ?

Comme le souligne les auteurs, les résultats obtenus rendent compte de mesures faites au cours du temps sur chaque individu, et la méthode de dosage de cytokines circulantes a été faite de différentes manières<sup>5</sup>. Cela rend ces résultats difficilement comparables avec les observations précédentes. De plus, le groupe de malades de l'étude américaine est composée principalement d'hommes infectés par relation homosexuelle ou par drogues alors que le groupe ougandais est composé de contaminés par relation hétérosexuelle.

Ces résultats n'apparaissent donc pas suffisamment convaincants pour éliminer l'hypothèse de la translocation bactérienne. Néanmoins, s'ils étaient clairement confirmés par de nouvelles études, d'autres mécanismes pourraient conduire au SIDA en particuliers chez les malades africains. Comprendre comment le VIH induit l'activation générale du système immunitaire demeure une priorité pour développer des traitements efficaces qui pourraient permettre, comme pour le singe, de vivre sans danger avec le virus.

---

<sup>5</sup> Dans l'étude ougandaise le dosage a été fait directement à partir de cytokines circulantes alors qu'un dosage indirect fait à partir de cellules prélevées chez le malade a été réalisé dans l'étude américaine.