

Susceptibilité individuelle et résistance à l'infection

Stéphanie Lavaud

Le journal du Sida

Cette année à Genève, l'accent a été mis sur l'étude du rôle du génotype maternel pour CCR5 sur la transmission du virus de la mère à l'enfant. Néanmoins, de façon plus générale, le rôle des chémokines et de leurs récepteurs fait toujours l'objet d'études sur l'ensemble des populations infectées ou non. Mais la multiplicité des mécanismes d'entrée du virus comme la diversité des caractéristiques génétiques tant du virus que de l'hôte font actuellement obstacle à de réelles solutions thérapeutiques.

La susceptibilité individuelle au VIH et la résistance à l'infection font l'objet, depuis 1995, de nombreuses recherches. A la conférence de Genève, l'hypothèse d'une base génétique de la sensibilité à l'infection de l'homme par le VIH a été confirmée par des études de génétique des populations. En accord avec la tendance générale de la conférence, plusieurs études génotypiques ont été consacrées à la transmission mère-enfant. De plus, des dosages de chémokines accompagnent désormais la plupart des études génétiques. En 1998, deux types de facteurs prédictifs de l'évolution de la maladie semble indissociables. Les critères virologiques (type de la souche virale, titre du virus) et les facteurs relatifs à l'arrière plan génétique de chaque individu

(mutations sur un ou plusieurs gènes codant pour des chémokines, génotype HLA) permettent d'expliquer, du moins en partie, la non évolution de la maladie chez les sujets infectés asymptomatiques ou non progressifs à long terme. Mais, à Genève, peu de propositions thérapeutiques reposant sur le rôle des chémokines et de leurs récepteurs ont été évoquées.

Le rôle des chémokines

C'est connu : pour entrer dans les cellules-cibles, le virus requiert, en plus du récepteur CD4, d'autres récepteurs (CXCR4, CCR3, CCR5...). Ces co-récepteurs de chémokines diffèrent selon le tropisme de la souche de virus. Les souches qui infectent les monocytes, les macrophages, les cellules T primaires sont appelées macrophage-tropiques (M), utilisent le co-récepteur CCR5 alors que le CXCR4 sert de co-récepteur pour les souches infectant uniquement les lymphocytes T ou T-tropiques (T). Certaines souches virales peuvent néanmoins utiliser d'autres co-facteurs tels que CCR3 ou CCR2b. La production des chémokines, molécules aux propriétés chimiotactiques indispensables au recrutement de cellules circulantes inflammatoires, joue un rôle inhibiteur de la réplication virale. En effet, il a été montré *in vitro* que les chémokines RANTES et MIP-1 alpha et beta, ligands des récepteurs CCR5 et dans une moindre mesure des récepteurs CCR3 et CCR2b, inhibent l'infection par les souches de VIH-1 de type macrophage-tropiques en bloquant la fixation sur la membrane des cellules. D'où l'idée que certaines résistances individuelles au VIH-1 puissent résulter d'une anomalie de l'expression de CCR5, lequel joue un rôle prépondérant dans les étapes précoces de l'infection.

De fait, il est aujourd'hui démontré que plusieurs mutations génétiques du gène codant pour CCR5 conduisent à une résistance à l'infection. L'une d'entre elles se caractérise par la présence d'une délétion de 32 bases nucléotidiques (•32) qui en provoquant un changement du cadre de lecture du gène conduit à la production d'une protéine non fonctionnelle. A l'état homozygote (l'allèle muté est présent en double exemplaire), la mutation n'est présente que chez 1% de la population caucasienne. Sous forme hétérozygote, •32 est retrouvée chez 17% de cette même population. L'anomalie est virtuellement absente de populations originaires de

l'Afrique Centrale ou de l'Ouest, du Japon ou du Sud-Est asiatique. Ceci est confirmé par deux études menées au Mexique (1) et en Afrique du Sud (2).

Facteurs prédictifs

Afin de définir des facteurs prédictifs de l'évolution de la maladie et d'en comprendre les mécanismes, plusieurs équipes ont recherché des marqueurs génétiques spécifiques chez les non progressseurs à long terme (LTNP) et chez les personnes fortement exposées au VIH mais toujours non infectées après plusieurs années. Plusieurs travaux européens (3, 4, 5) montrent que la fréquence de la mutation delta32 de CCR5 est significativement plus élevée dans les groupes LTNP que chez des progressseurs normaux. En effet, l'inégalité de la réponse immunitaire à l'infection VIH s'explique aussi par l'existence d'une composante génétique de notre système immunitaire. Chacun d'entre nous possède à la surface de ses cellules des molécules qui lui sont spécifiques (appartenant au système HLA) dont la présence (ou l'absence) de certaines formes module la réponse antigénique.

Ainsi, les travaux de M. Magierowska (3) démontrent qu'un sujet hétérozygote pour la mutation $\Delta 32$ de CCR5 et homozygote pour le facteur SDF1 (ligand naturel de CXCR4) voit sa probabilité d'être un LTNP augmentée par l'absence ou la présence de certains allèles HLA. Par exemple, la présence de l'allèle HLA B17 conjuguée à l'absence de l'allèle HLA DR6 lui confère 36 fois plus de chance d'être un non progressseur à long terme (3).

La transmission verticale

Le problème de la transmission verticale du VIH a été largement abordé à Genève. Pour preuve, l'influence du génotype maternel pour CCR5 sur la transmission du virus a fait l'objet de quatre communications (6, 7, 8, 9). Trois de ces travaux ont eu pour but de déterminer si la mutation CCR5 est susceptible de conférer une résistance aux enfants nés de mères infectées. L'étude de S. Phillpott (6), portant sur 552 enfants, suggère que l'homozygotie pour la délétion de CCR5 résulte en un haut degré de résistance à l'infection VIH. En effet, aucun des enfants homozygotes pour la mutation CCR5

n'était infecté. Les auteurs suggèrent que le virus, comme dans d'autres modes de transmission, utilise CCR5 comme co-récepteur lors de l'infection primaire.

L'étude de F. Salvatori (9) permet d'apporter une précision supplémentaire. Car si son travail montre sur une trentaine d'enfants que l'allèle muté pour CCR5 est plus fréquent chez les enfants non infectés, elle indique aussi que la sévérité de la souche virale et la possibilité pour le virus d'utiliser d'autres co-récepteurs que CCR5 pour pénétrer les cellules augmentent le risque de transmission du virus, y compris chez les enfants hétérozygotes pour la mutation. De son côté, E.M. Fenyo (8) qui, pendant leur grossesse, a obtenu des isolats de VIH de 11 femmes camerounaises ayant transmis l'infection, montre que la transmission du virus est associée à la présence de virus à tropisme multiple chez la mère. D'autre part, il semble que l'utilisation par le virus des différents co-récepteurs évolue tout au long de la grossesse. Il est néanmoins impossible de déterminer dans quelle mesure la grossesse est susceptible de prédisposer à ces brusques changements phénotypiques.

Des résistances à l'infection apparaissent dans des populations ne présentant pas de mutation CCR5, notamment dans les populations non caucasiennes. A l'inverse, il est possible d'infecter *in vitro* des cellules présentant la mutation génétique de CCR5. La notion de résistance n'est donc pas complète et ces observations laissent entrevoir la possibilité d'autres mécanismes faisant appel à d'autres co-récepteurs et leurs ligands. Lal et son équipe d'Atlanta (10) ont ainsi mis en évidence l'infection de cellules mononucléées du sang périphérique (PBMC) de donneurs sains (ayant un allèle CCR5 sauvage ou muté) par différents isolats primaires de VIH-1 de patients séropositifs. Celle-ci résulte en un "switch" de l'utilisation des co-récepteurs, passant de l'utilisation unique de CCR5 à l'utilisation de multiples co-récepteurs. Ceci concerne 4 progressseurs rapides (RP) et 3 des 6 progressseurs tardifs (LP). On s'aperçoit, de plus, qu'au stade terminal de l'infection le virus élargit sa panoplie de co-récepteurs d'entrée dans les cellules à CCR1, CCR2b, CCR4 et BOB. L'émergence de ces variants viraux capables d'utiliser de multiples co-récepteurs précède généralement le déclin du nombre de cellules CD4, qui passent alors sous la barre des 200 cellules par mm³ et est corrélée avec

l'apparition de la phase sida.

Au contraire, 3 LTNP de la cohorte d'Atlanta ont maintenu l'usage exclusif de CCR5 sur une période de 7 à 12 années post-infection. Il est intéressant de noter que les chémokines RANTES et MIP-1 produites par les PBMC de ces patients voient leur production augmenter de façon significative après stimulation *in vitro* par la phytohémagglutinine A (PAH), alors que leur production endogène de base est du même ordre que celle des RP et des LP. Ces résultats, ainsi que ceux de S. Koblavi-Deme (11) résultant de l'étude d'une cohorte de prostituées à Abidjan, semblent indiquer un état d'activation supérieur de cellules des LTNP et des personnes résistantes à l'infection malgré des pratiques à risque (taux élevé de beta2 microglobuline).

Perspectives thérapeutiques

De façon décevante, les travaux sur le rôle des chémokines et de leurs récepteurs dans la résistance à l'infection ne se traduisent, en termes de thérapeutique, que par deux présentations, celles de S.Y. Chen (12) et de J.A. Este (13). Leurs travaux ont consisté à reproduire expérimentalement l'inactivation des co-récepteurs CCR5 ou CXCR4, respectivement, en les bloquant par deux types de ligands artificiels. Il s'agit, pour l'équipe de Chen, d'une chémokine CC (de la même famille que CCR5) qui, après modification et transduction dans des lymphocytes, présente l'avantage de rendre ces derniers résistants à l'infection par les souches de tropisme M et T. Quant à la molécule chimique AMD3465, de l'équipe de J.A. Este (13), elle présente une action de blocage de la réplication du VIH très efficace sur les souches à tropisme T.

Ces molécules et d'autres du même type sont peut-être des armes thérapeutiques potentielles pour les années à venir. Leur efficacité ne pourra pourtant pas être totale contre le virus compte-tenu des multiples facteurs, tant viraux que génétiques, intervenant dans la susceptibilité et la résistance à l'infection décrits par l'ensemble des travaux présentés à Genève.

1. Soto-Ramirez L.E. et al., " Frequency of CXR5-gene allele mutants in Mexican population. Its relation to Caucasians descendance ", 13331.
2. Williamson C. et al., " The prevalence of the CCR5-delta32 gene deletion and CCR-5 M303 mutation in South Africa populations ", 11122.
3. Magierowska M. et al., " Host's genetic background of HIV-1 infected long-term non-progressors in France ", 12/13346.
4. Ghezzi S. et al., " Longitudinal studies on a cohort of Italian Long Term Non Progressors (LTNP) carrying either WT, CCR5/dccr5, and/or CCR2-+/641 genotypes ", 13353.
5. Kemeny B. et al., " Frequency of the •32 deletion allele of CCR5 coreceptor gene in HIV infected and normal population of Central Europe ", 11108.
6. Philpott S. et al., " CCR-5 genotype may confer resistance to mother-to-child HIV-1 transmission ", 11/21107.
7. Villalba N. et al., " Ccr5 genotype and HIV-1 infection in perinatally-exposed infants ", 215/13365.
8. Fenyo E.M. et al., " Co-receptor usage of HIV-1 isolates of different subtypes derived during pregnancy ", 211/11167.
9. Salvatori F. et al., " HIV-1 coreceptor usage and CCR5 defective allele in mother-to-child transmission ", 60834.
10. Lal R. et al., " Adaptation to promiscuous usage of CC and CXC chemokine coreceptors in vivo correlates with HIV-1 disease progression ", 8/21134.
11. Koblavi-Deme S. et al., " Immune activation markers and chemokine receptor 5 (CCR5) genotype in highly exposed but persistently seronegative female sex workers in Abidjan, Cote d'Ivoire ", 31147.
12. Chen S.Y. et al., " Inactivation of HIV-1 coreceptors by intrakine ", 41242.
13. Este J.A. et al., " Anti-HIV activity of AMD3564, a novel antagonist of the CXCR4 receptor ", 41183.