

## CYTOMEGALOVIRUS

# La restauration immunitaire induite par les multithérapies intéresse-t-elle l'immunité anti-CMV?

**Dominique Blanc**

CIRBS, Hôpital Saint-Joseph (Paris)

**Restoration of cytomegalovirus-specific CD4+ T-lymphocyte responses after ganciclovir and Highly Active Antiretroviral Therapy (HAART) in Individuals infected with HIV-1**

Komanduri K.V.,  
Viswanathan  
M.N., Wieder  
E.D., Schmidt  
D.K., Bredt B.M.,  
Jacobson M.A.,  
McCune J.M.  
Nature Medicine,  
1998, 4, 953-956

**Comme le montre cette étude, les patients sous HAART (highly active antiretroviral therapy) présentent une réponse anti-CMV significativement supérieure à celle des patients non traités. Au delà de ce résultat, qui laisse certains points en suspens, se pose la question de la définition de vrais critères qualitatifs de**

## protection permettant d'arrêter les prophylaxies.

Le succès thérapeutique engendré par les polythérapies au cours de l'infection à VIH tant sur la baisse de la charge virale que sur la remontée des CD4 a conduit la communauté médicale et scientifique à s'interroger sur la fonctionnalité du système immunitaire en cours de rééquilibrage : Qu'en est-il des marqueurs globaux de fonction du système immunitaire ? Qu'en est-il de l'immunité spécifique vis-à-vis des antigènes vaccinaux ? Qu'en est-il de l'immunité spécifique contre le VIH lui-même ? Enfin, qu'advient-il de l'immunité spécifique dirigée contre les antigènes des maladies opportunistes ?

Ce dernier point est difficile à aborder pour plusieurs raisons :

- Le défaut quantitatif de cellules CD4 avait permis statistiquement de corréler un nombre de cellules CD4 avec un risque encouru vis-à-vis d'une maladie opportuniste (50 pour le CMV), et de proposer la mise en place d'une prophylaxie.
- La remontée des CD4 sous HAART est-elle corrélée avec une récupération du système immunitaire contre les pathogènes responsables des maladies opportunistes, ici le CMV ?
- Si c'est le cas, peut-on déterminer un seuil de récupération ?
- Une réponse *in vitro* anti-CMV est-elle révélatrice d'une réponse protectrice *in vivo* ?
- Tous les patients auront-ils le même profil de restauration ? Et sinon, quels sont les paramètres déterminants ?

En ce qui concerne le CMV, la clinique bénéficie de travaux antérieurs qui avaient été réalisés par l'équipe de Stanley Riddell et portaient sur la reconstitution de patients ayant reçu des greffes de moëlle et exposés à la maladie à CMV. Dans plusieurs études (1), il avait été montré qu'une excellente corrélation existait entre la protection des personnes et la mise en évidence, *in vitro*, d'une activité cytotoxique anti-CMV médiée par des cellules CD8+ contre des fibroblastes de peau autologues infectés par le CMV. Néanmoins, outre le fait que ces conclusions ne sont pas directement transplantables aux

patients à VIH, la lourdeur d'une telle approche ne permet pas de l'utiliser en routine.

Chez les patients infectés par le VIH, hormis la première étude de reconstitution montrant la réapparition *in vitro* d'une prolifération anti-CMV significative à 3 mois post-initiation d'une HAART (2) sur 6 patients, les autres études se sont bornées à énoncer la non survenue d'événements à CMV chez des patients mis sous HAART et ayant interrompu leur traitement d'entretien anti-CMV (3).

L'article de K.A. Komanduri a le grand intérêt de quantifier la réponse spécifique anti-CMV, en s'inspirant de la méthode publiée par l'équipe de Picker (4). Après stimulation des cellules du sang périphérique avec des antigènes du CMV pendant 6 heures, un marquage en cytométrie de flux à 3 couleurs permet d'identifier les cellules CD4+, CD69+ qui produisent du TNF $\alpha$ , ce qui permet de quantifier la fréquence des cellules CD4+ spécifiques pour le CMV.

Par ailleurs, cette étude compare différents profils de patients VIH+ avec ou sans histoire de maladie à CMV, et démontre une très bonne corrélation entre une réponse CD4+ au CMV et l'absence de maladie à CMV. Inversement, chez ceux présentant une pathologie de type rétinite ou bien encéphalopathie à CMV, le nombre de cellules anti-CMV se situe systématiquement en dessous du seuil déterminé pour les patients sans histoire clinique à CMV, et ceci en l'absence de corrélation stricte avec le chiffre de CD4+.

Par ailleurs, ce travail rapporte le devenir de la réponse anti-CMV chez des patients sous HAART ayant présenté avant mise sous traitement antirétroviral des épisodes de maladie à CMV. Une fraction d'entre eux (les 2/3) recouvrent une réponse anti-CMV. Aucun n'a développé de rétinite à CMV après au moins 2 mois d'arrêt du ganciclovir (fourchette de 2 à 10 mois d'arrêt). L'ensemble de ces patients présentent une réponse significativement supérieure à celle des patients non traités.

Cette réponse anti-CMV est d'autant plus intéressante que d'une part, il n'existe qu'une corrélation minimale entre le nombre de CD4 et la fréquence des CD4+ spécifiques pour le CMV, et que d'autre part, il n'y a pas de différence significative dans les réponses des différents groupes (VIH+ sans histoire à CMV, VIH+ avec maladie à CMV, VIH+ avec

CMV quiescent) vis-à-vis d'une entérotoxine bactérienne du staphylocoque.

Cependant, plusieurs questions restent en suspens : le petit nombre de patients examinés (6 par groupe) ne permet pas de tirer des conclusions définitives. Par ailleurs, certains patients (1/3) ne présentant pas de réponse CD4+ au CMV après initiation de la HAART n'ont pas développé de maladie à CMV. Comment évaluer leur facteur de risque? On ne connaît pas la charge virale des patients ainsi suivis, ni le temps passé sous polythérapie antirétrovirale. De plus, aucun patient n'a été suivi de façon prospective, et on aurait aimé connaître la cinétique de restauration anti-CMV. Enfin, compte tenu de l'importance de la réponse CD8+ cytotoxique anti-CMV, il aurait été intéressant de connaître l'état de la corrélation entre les 2 réponses. Si celles-ci étaient significativement corrélées, on pourrait ainsi suivre les patients avec la méthode de stimulation des CD4, beaucoup plus rapide et plus simple à mettre en place, et se livrer à un suivi prospectif.

La restauration de la réponse immune contre les antigènes spécifiques du VIH ou communs et ceux des maladies opportunistes est maintenant au cœur du débat de la restauration sous traitement antirétroviral anti-VIH. Il importe de définir les critères qualitatifs de protection qui permettront d'arrêter les prophylaxies contre les pathogènes des maladies opportunistes, sans que cette décision ne relève de l'arbitraire ou de l'empirique. - Dominique Blanc

---

1 - Riddell SR

" Pathogenesis of cytomegalovirus pneumonia in immunocompromised hosts [Revue] "

Seminars in Respiratory Infections, 1995, 10, 199-208

2 - Autran B et al.,

" Positive effects of combined antiretroviral therapy on CD4+ T cell homeostasis and function in advanced HIV disease "

Science, 1997, 277, 112-6

3 - Jouan M

" Vers l'arrêt des traitements d'entretien de la rétinite à CMV ? "

Transcriptase, 1998, 66, 5-6

4 - Waldrop SL et al.

" Determination of antigen-specific memory/effector CD4+ T cell frequencies by flow cytometry: evidence for a novel, antigen-specific homeostatic mechanism in HIV-associated immunodeficiency "

J Clin Invest, 1997, 99, 1739-50