

VIH-IMMUNITÉ

Restauration immune spécifique après multithérapie anti-VIH

Daniel Scott-Algara

laboratoire d'immuno-hématologie, Institut Pasteur, Paris

Progressive HIV-specific immune recovery with prolonged viral suppression
Angel J.B., Parato K.G., Kumar A., Kravcik S., Badley A.D., Fex C., Ashby D., Sun E., Cameron D.W.
The Journal of Infectious Diseases, 2001, 183, 546-554

Proliferative responses to HIV-1 antigens in HIV-1-infected patients with immune reconstitution
Blankson J.N., Gallant J.E., Siliciano R.F.
The Journal of Infectious Diseases, 2001, 183, 657-661

Deux articles récents confirment la présence et l'augmentation d'une réponse spécifique anti-VIH *in vitro* chez les patients avec une infection chronique après un contrôle prolongé de la charge virale par des multithérapies antirétrovirales. Dans l'attente de techniques de détection plus performantes.

Les altérations de la réponse des cellules T, et en particulier des cellules T CD4, sont une des caractéristiques immunologiques de l'infection par le VIH. Les réponses contre les antigènes de rappel *in vitro* sont perdues assez précocement pendant l'infection. De plus, il semble que la préservation et/ou la conservation d'une immunité spécifique contre le VIH soit importante dans le contrôle de la maladie. Cette immunité est conservée chez certains patients, les non progressseurs à long terme, et elle est médiée par des cellules T CD4 et T CD8. De plus, il est probable que, pour le maintien d'une réponse cytotoxique spécifique contre le VIH, une bonne réponse T CD4 spécifique contre des antigènes du VIH soit nécessaire.

Les traitements des patients avec des antirétroviraux puissants ont montré un effet immunologique évident. Le bénéfice immunologique se traduit par une augmentation des cellules T CD4 et par une récupération d'une partie des réponses contre les antigènes de rappel *in vitro*. Cependant, la récupération des réponses spécifiques contre les antigènes du VIH semble être très modeste.

Ces résultats ont eu des implications importantes dans les différentes stratégies proposées telles que les protocoles d'immunothérapie et les arrêts programmés de traitement dont l'objectif est de stimuler le système immunitaire pour faire réapparaître une réponse spécifique des cellules T CD4 et T CD8.

Plusieurs études ont montré que, chez les patients contrôlant de façon spontanée la charge virale, une réponse CD4 spécifique contre les antigènes du VIH était détectable. De la même façon, des études réalisées chez des patients avec une infection aiguë et pour lesquels un traitement antirétroviral a été commencé montrent que la réponse CD4 anti-p24 est conservée. Par contre, une augmentation de la réponse CD4 anti-VIH n'a pas été observée dans les études réalisées chez des patients avec une infection chronique et avec une multithérapie antirétrovirale. Les conclusions principales de la plupart de ces études sont qu'après HAART la réponse anti-VIH ne semble pas être restaurée, tandis que la réponse contre les antigènes de rappel est augmentée. Les hypothèses avancées pour expliquer ces différences sont que les cellules T anti-VIH sont soit délétées soit inactivées par la stimulation chronique du système immunitaire due à l'infection.

Deux articles récents ont abordé le problème de la détection d'une réponse spécifique des cellules T anti-VIH après une thérapie antirétrovirale efficace chez les patients avec une infection chronique. Le premier article évalue la réponse anti-VIH chez 18 patients avec HAART avec un contrôle de la charge virale depuis au moins un an et des cellules CD4 à plus de 350/mm³ au moment de l'étude. Pour l'analyse des résultats, les patients ont été divisés en 2 groupes : le premier dont le nadir de CD4 était supérieur à 250/mm³ et le second avec un nadir à moins de 75 CD4/mm³ à l'entrée de l'étude. Un groupe de 5 non progressseurs ont été inclus comme témoins positifs des expériences. Les tests étudiés sont la réponse proliférative *in vitro* contre des antigènes purifiés du VIH.

Les résultats montrent que, parmi les 8 patients avec un nadir de cellules CD4 élevé, aucun n'avait une réponse proliférative contre l'antigène p24 du VIH détectable. Par contre, 5 parmi les 10 patients avec un nadir bas avaient une réponse proliférative détectable contre l'antigène p24 et, de plus, avec une intensité comparable à celle des non progressseurs.

Les auteurs ont également étudié la réponse proliférative contre un autre antigène de la protéine Gag du VIH, la protéine p17, parmi les patients avec une réponse *in vitro* contre la p24. Ils démontrent que les patients pour lesquels une réponse contre la p24 a été observée ont aussi une réponse proliférative contre la p17. De plus, quand ils ont étudié la réponse contre l'antigène Pol, des résultats semblables à la protéine Gag sont obtenus. Des expériences complémentaires ont été réalisées pour déterminer la population impliquée dans la réponse proliférative *in vitro*. Les résultats de déplétion des sous-populations cellulaires ont pu déterminer que la prolifération contre les antigènes Gag et Pol est due fondamentalement à une prolifération des cellules CD4 positives.

Les raisons expliquant les différences trouvées entre les deux groupes de patients sont encore méconnues. Une des hypothèses discutées par les auteurs est basée sur l'idée que les patients avec des comptages faibles des cellules CD4 ont une reconstitution thymique meilleure que les patients avec des valeurs plus fortes. L'autre hypothèse est que les cellules naïves nouvellement produites sont stimulées par les antigènes rétroviraux *in vivo*, et que ceci induirait l'apparition d'une réponse spécifique anti-VIH. Cependant, les auteurs ne donnent pas de résultats dans l'article en faveur d'une de ces deux hypothèses par rapport à l'autre.

Le second article a analysé la reconstitution contre les antigènes du VIH au cours d'une thérapie antirétrovirale chez 42 patients. Les critères d'inclusion dans l'essai étaient un taux de CD4 entre 100-500 cellules/mm³, l'arrêt de tout traitement antirétroviral 2 semaines avant le début du nouveau traitement et l'absence de prise antérieure d'inhibiteurs de la protéase. Les patients ont reçu un traitement avec > 800 mg de saquinavir et > 800 mg de ritonavir par jour. Les tests réalisés par les auteurs pour mesurer la reconstitution immunitaire ont été les phénotypages des différentes populations cellulaires du sang périphérique, la réponse proliférative spécifique contre le VIH (p24) *in vitro* et la production des cytokines (l'IL-2 et l'IL-12) *in vitro* après stimulation mitogénique.

Les résultats observés concernant la réponse proliférative spécifique ont montré une très forte augmentation du pourcentage de répondeurs pendant le suivi (52% à la fin de l'étude). De plus, les auteurs ont essayé de corréler la réponse contre la p24 *in vitro* chez les patients avec une augmentation transitoire de la charge virale pendant la durée de l'étude. 5 patients sur 7 avaient perdu la réponse contre la p24 en même temps que la charge virale augmentait. Mais cette partie des résultats manque d'effectifs pour pouvoir tirer des conclusions plus sérieuses.

La production des cytokines après stimulation *in vitro* est aussi augmentée chez la plupart des patients bien que les témoins

normaux aient des valeurs plus élevées. Aucune corrélation entre des paramètres biologiques au moment de l'entrée dans l'essai et la réponse immunologique contre le VIH n'a été observée avec les analyses multivariées (aucun des paramètres n'est prédictif de la réponse).

La principale conclusion de ce travail est le fort taux de récupération des réponses spécifiques contre le VIH observé pendant le suivi, qui va à l'encontre des résultats publiés par d'autres équipes. Les raisons proposées par les auteurs pour expliquer ces résultats sont que la combinaison des deux inhibiteurs de protéase est plus efficace que les autres combinaisons pour induire une restauration immunitaire chez les patients infectés par le VIH. De plus, l'absence dans le traitement des autres molécules antirétrovirales avec un effet immunosuppresseur semble avoir aussi un rôle dans la récupération des réponses. Des résultats présentés dans l'article montrent que certaines de ces molécules peuvent avoir un effet immunomodulateur *in vitro*.

En conclusion, ces deux études montrent la présence et l'augmentation d'une réponse spécifique anti-VIH *in vitro* chez les patients avec une infection chronique après un contrôle prolongé de la charge virale par l'utilisation des multithérapies antirétrovirales. Des études plus poussées pour mesurer la restauration des réponses spécifiques anti-VIH sont encore nécessaires pour clarifier l'étendue de la reconstitution immunitaire spécifique pendant l'infection chronique. Des techniques beaucoup plus puissantes dans la détection des réponses spécifiques, qui sont en cours de développement, doivent apporter de nouvelles données sur cette question encore très controversée.