

Revue critique  
de l'actualité scientifique internationale  
sur le VIH  
et les virus des hépatites

n°63 - février 98

IMMUNOLOGIE

## Nouvelles données sur les réponses CD4 auxiliaires anti-VIH

**Brigitte Autran**

laboratoire central d'immunologie cellulaire et tissulaire Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière (Paris)

**Vigorous HIV-1-specific CD4+ T cell responses associated with control of viremia**  
Rosenberg E.S., Billingsley J.M., Caliendo A.M., Boswell S.L., Sax P.E., Kalams S.A., Walker B.D.  
*Science*, 1997, 278, 1447-1450

**L'étude des réponses immunes spécifiques du VIH chez des sujets non progressifs à long terme démontre l'importance protectrice de la réponse CD4+ au virus.**

L'équipe de Bruce Walker vient de publier dans *Science* un article important consacré à la description des lymphocytes T CD4 spécifiques du VIH chez des sujets non progressifs à

long terme (LT-NP). S'agit-il d'une description princeps, d'importance notable pour la compréhension de cette maladie et de son contrôle immunologique, ou d'un phénomène déjà connu mais peu exploré ?

Les réponses des lymphocytes T CD4+ au VIH ont en effet été méconnues jusque là, malgré quelques publications sur le sujet qui n'ont pas trouvé l'écho qu'elles méritaient. Les raisons en sont doubles, voire triples, comme le souligne B. Walker. Le défaut de réactivité qui touche très tôt les lymphocytes CD4+ dans cette maladie a toujours limité leur exploration fonctionnelle. Ce n'est qu'avec la mise en évidence d'un groupe de malades non progressseurs (LT-NP) aux lymphocytes CD4+ préservés qu'il devenait possible d'explorer les lymphocytes CD4+ spécifiques de VIH.

De plus, l'existence de réponses auxiliaires au VIH paraissent une évidence dont témoignait l'intensité des réponses cytotoxiques (CTL) CD8+ et des anticorps spécifiques du virus. En effet, ces deux dernières composantes du système immunitaire dépendent de la présence de cellules auxiliaires spécifiques et paraissent seules dignes d'intérêt puisque seules capables d'assurer directement une protection antivirale, par cytotoxicité ou neutralisation.

Les lymphocytes CD4+ auxiliaires, qu'il soient Th1 ou Th2, ne paraissent donc intéressants que par leur capacité à amplifier les réponses CTL (bras Th1) ou anticorps (Th2, voire Th1). Les stratégies de vaccination ne s'étaient pas préoccupées outre mesure des réponses auxiliaires qui sont *a priori* faciles à induire, quelle que soit la formulation de l'antigène vaccinal. La preuve en était que des réponses CD4 à la gp160 ou gp120 avaient été enregistrées dans les essais d'immunisation de volontaires sains VIH- ou de patients VIH+ (1). De telles réponses avaient aussi été rapportées chez les sujets exposés mais non infectés (2) mais, ne témoignant pas nécessairement d'une exposition à des particules virales infectieuses, elles n'avaient pas suscité un intérêt considérable, à la différence des quelques réponses CTL observées chez de tels sujets.

Enfin, c'est la démonstration de la capacité des  $\beta$ -chémokines à protéger les cellules CD4+ de toute nouvelle infection et de

la capacité des cellules CD4<sup>+</sup> à s'auto-protéger en produisant directement ces chémokines <sup>(3)</sup> qui a relancé l'intérêt pour ces réponses auxiliaires, qui deviennent ainsi potentiellement protectrices.

Ainsi c'est en étudiant les réponses immunes spécifiques de VIH chez les LT-NP que le groupe de B. Walker, un des leaders dans la caractérisation des CTL anti-VIH, a démontré l'importance des réponses CD4<sup>+</sup> au virus et suggéré leur intérêt protecteur. L'étude d'un premier malade infecté depuis 18 ans et ayant une charge virale à la limite du seuil de détection (<500 copies/ml) a permis à ce groupe de détecter une réponse proliférative d'intensité majeure des lymphocytes CD4<sup>+</sup> dirigés contre les protéines p24 et gp160 de VIH-1 et persistant au moins 2 ans en l'absence de progression de l'infection. Ce premier résultat a été confirmé chez 4/10 autres sujets non progresseurs chez lesquels l'intensité des réponses T CD4<sup>+</sup> à la p24 se révélait inversement proportionnelle à la charge virale. De telles réponses n'étaient, par contre, pas observées chez 35 sujets exposés mais non infectés. Cette capacité de prolifération aux antigènes du VIH traduisait l'existence de réponses de type Th1 à ce virus, caractérisées par la production d'Interféron-gamma (IFN- $\gamma$ ), mais non de cytokines de la sphère Th2 (IL-4 ou IL-10) et était associée à la production de  $\beta$ -chémokines (RANTES et surtout MIP-1 $\alpha$  et  $\beta$ ), chez un ou deux malades. Les fréquences de ces cellules CD4<sup>+</sup> spécifiques du VIH étaient faibles, de l'ordre 1/10.000, et deux épitopes immuno-dominants ont été localisés dans la région N-terminale de la protéine p24.

L'effet de thérapeutiques antirétrovirales puissantes sur ces réponses a également été étudié chez 3 patients : alors que ces réponses CD4 anti-VIH n'étaient pas détectables en phase aiguë de la primo-infection, elles devenaient perceptibles 3 mois après l'introduction de combinaisons thérapeutiques efficaces et se révélaient également inversement corrélées à la charge virale.

Ces résultats, certes prometteurs, n'ont néanmoins été observés que sur un nombre très limité d'individus et demandent une confirmation. Celle-ci sera publiée dans quelques mois grâce aux études françaises réalisées dans la cohorte ALT sur 68 sujets LT-NP. Ces derniers résultats (F.

Hadida et coll., manuscrit soumis) étendent ainsi à plus large échelle la très étroite corrélation existant entre charge virale et réponses CD4+ de type Th1 à VIH, qui ne semblent détectables que chez les sujets à charge virale spontanément contrôlée et sous le seuil de 200 copies/ml. De plus, notre équipe a pu montrer que ces réponses CD4+ auxiliaires spécifiques du VIH étaient les premières à disparaître avec la progression de l'infection, avant les autres spécificités antigéniques.

Quelle importance faut-il accorder à ces réponses CD4+ auxiliaires au VIH ? Il s'agit des seules réponses immunes au virus qui peuvent être corrélées aussi étroitement à la réplication virale à ce jour. En effet, il n'a jamais été possible d'établir une telle corrélation entre CTL anti-VIH et charge virale. Cette association signifie-t-elle pour autant protection contre la progression ou extrême sensibilité à l'infection ? Ces réponses CD4+ ne semblent pas corrélées aux réponses CTL anti-VIH.

De plus, il est certain que ces cellules CD4+ sont les plus fréquemment exposées aux cellules infectées pour lesquelles elles ont une réactivité spécifique et sont donc plus susceptibles de s'infecter. L'absence de détection en phase de réplication active signe-t-elle leur délétion ou leur anergie ? Peuvent-elles être ré-induites sous traitement antirétroviral actif ? Les données de B. Walker suggèrent que ceci est possible si le traitement est appliqué précocement en phase de primo-infection. Nos données préliminaires suggèrent qu'il n'en est pas de même lorsque les traitements antirétroviraux, même puissants, sont institués en phase chronique (4).

De plus amples informations sont donc nécessaires pour mieux comprendre la signification de ces réponses CD4 Th1 spécifiques de VIH et leur rôle dans le contrôle de l'infection virale, tant en primo-infection qu'en phase chronique ou chez les non progressseurs à long terme. Les stratégies vaccinales préventives et thérapeutiques devront dans le futur tenir compte de ces données nouvelles.

---

1 - Salmon-Ceron D, Excler JL, Sicard D et al.

" Safety and immunogenicity of a recombinant HIV type 1 glycoprotein 160 boosted by a V3 synthetic peptide in HIV negative volunteers " AIDS. Res Hum Retroviruses, 1995, 12, 1479-1486

2 - Shearer GM, Clerici M

" Protective immunity against HIV infection: Has nature done the experiment for us ? "

Immunol Today, 1996, 17, 21-24

3 - Paxton WA, Martin SR, Tse D et al.

" Relative resistance to HIV-1 infection of CD4 lymphocytes from persons who remain uninfected despite multiple high-risk sexual exposures "

Nature Medicine, 1997, 2, 4, 412-17

4 - Autran B, Carcelain G, Li TS et al.

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

Science, 1997, 277, 112-116