

CTL

Les lymphocytes CD8+ et la dynamique virale au cours de la primo-infection

Yves Rivière

département des rétrovirus, Institut Pasteur (Paris)

Cytotoxic-T-cell responses, viral load, and disease progression in early human immunodeficiency virus type 1 infection

Musey L., Hughes J., Schacker T., Shea T., Corey L., McElrath M.J.
The New England Journal of Medicine, 1997, 337, 1267-1274

Cette étude, la première portant sur un nombre important de sujets en primo-infection renforce les arguments concernant un rôle bénéfique des effecteurs cytotoxiques sur la progression de l'infection.

The New England Journal of Medicine, 1997, 337, 1267-1274

Dans la plupart des infections virales, les effecteurs cellulaires cytotoxiques (lymphocytes T cytotoxiques ou CTL) sont impliqués dans l'élimination du virus de

l'organisme. Ces lymphocytes lysent des cellules exprimant des antigènes du virus, appelées cellules cibles. Outre leur fonction cytotoxique, les CTL inhibent la réplication du virus, par l'intermédiaire d'un ou plusieurs facteur(s) soluble(s). Dans l'infection humaine par le VIH-1, notre connaissance de la nature des effecteurs et des antigènes viraux reconnus a beaucoup progressé et la question du rôle des effecteurs cytotoxiques dans l'évolution de la maladie est essentielle.

Le travail de Musey et coll. est une étude prospective de 33 patients suivis au cours des premiers mois de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (VIH-1). L'activité cytotoxique des lymphocytes isolés du sang a été évaluée à partir de lymphocytes frais (activité *ex vivo*) ainsi qu'après stimulation spécifique *in vitro*. L'intensité de ces activités a été corrélée à la charge virale plasmatique et cellulaire, ainsi qu'à l'évolution clinique de l'infection virale, pendant une durée de 18 à 24 mois.

Une des particularités de l'infection par le VIH-1 par rapport à d'autres infections virales est la persistance des activités CTL spécifiques du virus détectées " *ex vivo* " à partir des lymphocytes sanguins sans restimulation, comme cela est montré dans ce travail chez les sujets au cours de la première année d'infection. Pour 23 patients, il a été possible de mesurer l'activité cytotoxique *ex vivo* à environ 2 mois après l'infection: 17 d'entre eux présentaient une activité cytotoxique: 16 contre l'enveloppe, 5 contre gag et 2 contre pol. Si la fréquence de sujets répondeurs à l'enveloppe restait stable au cours du temps, celles des sujets répondeurs contre gag et pol augmentaient avec le temps. Cependant, en ce qui concerne la cytotoxicité spécifique de l'enveloppe, le protocole expérimental utilisé ne permet pas de distinguer systématiquement la contribution des deux effecteurs potentiels spécifiques de l'enveloppe, à savoir les CTL d'une part et la cytotoxicité dépendante d'anticorps spécifiques de l'enveloppe d'autre part. On ne peut donc pas conclure clairement sur l'importance relative des CTL spécifiques de l'enveloppe.

Pour six patients suivis durant les trois premiers mois de l'infection, l'activité cytotoxique a été caractérisée après stimulation *in vitro* par des cellules autologues infectées par un vecteur vaccine exprimant les trois protéines structurales

du virus. Dans ce cas, une technique de dilution limite a été utilisée pour quantifier les CTL mémoires détectables. La détection de ces activités CTL mémoires chez un même sujet a mis en relief une variation importante au cours du temps. Dans la plupart des cas, c'est l'activité spécifique de l'enveloppe qui était prédominante.

Chez les sujets suivis durant les 18 mois suivant le contage, une corrélation inverse a été mise en évidence entre le logarithme du nombre des CTL mémoires spécifiques de l'enveloppe et la charge virale plasmatique (nombre de copies d'équivalents ARN mesuré par la technique dite d'ADN branché). Il existe aussi une tendance de corrélation positive entre le nombre de CTL mémoire spécifiques de l'enveloppe et le nombre de lymphocytes CD4+.

Par ailleurs, la majorité (4/5) des 19 patients dont l'intensité des réponses cytotoxiques mémoires était forte dans les six premiers mois de l'infection avait un nombre de lymphocytes CD4+ > 300/microlitre.

Dans cette étude, les auteurs montrent aussi une diminution progressive de l'intensité des CTL mémoires qui se stabilise un an après l'infection primaire.

Il est possible que le protocole de stimulation utilisé favorise la stimulation des activités mémoires spécifiques de l'enveloppe par rapport à celles, spécifiques, des protéines de core (gag) ou de la polymérase (pol), ce qui conduirait à un biais expérimental dans l'analyse.

Cette étude souligne l'importance des réponses cytotoxiques spécifiques du virus au cours de la primo-infection. Plusieurs groupes avaient montré l'importance des activités CTL de sujets dans les premiers mois de l'infection aiguë par le VIH-1, et en particulier avant la séroconversion, soulignant la présence avant et au moment de la séroconversion d'effecteurs CTL spécifiques du VIH (après stimulation *in vitro*) et mettant l'accent sur le rôle potentiel des CTL sur le contrôle précoce de la virémie lors de la primo-infection, car ceux-ci sont détectables avant les anticorps neutralisants (1).

Cette étude est la première portant sur un nombre important de sujets en infection primaire, et contribue à renforcer les

arguments (indirects) concernant un rôle bénéfique des effecteurs cytotoxiques spécifiques du virus sur la progression de l'infection, confirmant ainsi d'autres travaux portant sur des sujets infectés par le VIH-1 (2).

Comme le notent les auteurs, cette étude ne démontre pas que les effecteurs cytotoxiques détectés *in vitro* éliminent les cellules infectées par le virus *in vivo*. Une preuve plus directe du rôle *in vivo* des lymphocytes CD8+ sur la charge virale au cours de la primo-infection vient d'être apportée dans le modèle animal de l'infection du macaque par un virus chimère SHIV, par des études de déplétion des lymphocytes CD8+ (3).

1 - Borrow P et al., J Virol, 1994, 68, 6103-6110
Koup RA et al., J Virol, 1994, 68, 4650-4655
Lamhamedi-Cherradi S et al., AIDS, 1995, 9, 421-426

2 - Klein et al., J Exp Med, 1995, 181, 1365-1372
Rivière et al., AIDS Res Hum Retroviruses, 1995, 11, 903-907
Greenough et al., J Inf Dis, 1997, 176, 118-125

3 - Matano et al., J Virol, 1998, 72, 164-169