

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

n°64 - mars-avril 98

T-CELL

Analyse du répertoire des lymphocytes CD4+ et CD8+

Olivier Lantz

Laboratoire d'hématologie, Hôpital de Bicêtre (Le Kremlin-Bicêtre)

**Perturbation
of CD4+ and
CD8+ T-cell
repertoires
during
progression
to AIDS and
regulation of
the CD4+
repertoire
during
antiviral
therapy**

Gorochov G.,
Neumann
A.U.,
Kereveur A.,
Parizot C., Li
T., Katlama
C.,
Karmochkine
M., Raguin G.,
Autran B.,
Debré P.
Nature
Medicine,
1998, 4, 2, 215-
221

D'importantes anomalies du répertoire des lymphocytes T pourraient expliquer en partie l'origine du déficit immunitaire des patients porteurs d'infection à VIH. Un article récent rapporte l'analyse du répertoire chez un nombre important de patients et son évolution sous traitement efficace.

Le récepteur pour l'antigène des lymphocytes T est formé par deux chaînes, α (alpha) et β (beta) chacune formée de deux parties, l'une constante, l'autre variable. Cette dernière, qui reconnaît l'antigène, est de longueur variable. Grâce à une technique qui permet de mesurer la longueur des parties variables des chaînes β (appelée souvent immunoscope), les auteurs ont pu étudier les modifications du répertoire dans différentes catégories de patients atteints de VIH.

Théoriquement, la méthode utilisée permet de détecter à la fois les expansions clonales (augmentation de la fréquence d'une cellule T porteuse d'une spécificité donnée) et les réductions de taille du répertoire (diminution du nombre de récepteurs T différents). Les auteurs, qui ont obtenu 900 profils correspondant à 50 échantillons, proposent une nouvelle méthode de présentation des résultats. Ils calculent un indice de déviation par rapport à la norme en comparant l'échantillon étudié à la moyenne des profils obtenus chez 6 sujets non infectés. L'étude a été faite après séparation des cellules CD4+ ou CD8+. Chez des sujets normaux, cet indice est plus élevé dans les lymphocytes CD8+ que dans les CD4+ car il existe souvent des expansions clonales parmi les cellules CD8+, ce qui avait déjà été rapporté (1).

Chez les patients étudiés à différents stades de la maladie, les déviations par rapport à la normale sont plus importantes dans les CD8+ que dans les CD4+. Il n'y a pas de corrélation entre les anomalies du répertoire des cellules CD8+ et les paramètres cliniques, le taux des lymphocytes CD4+ ou la charge virale. Il n'existe pas de modifications communes aux différents patients suggérant l'absence de réponse publique contre le VIH. Par contre, les anomalies du répertoire des lymphocytes CD4+ augmentent avec la diminution du taux de cellules CD4+ ou l'augmentation de la charge virale. En effet, les anomalies du répertoire par rapport aux contrôles ne sont pas significatives pour les échantillons provenant de sujets ayant des CD4 > 200/mm³ et une charge virale < 100000/ml alors que des anomalies notables sont retrouvées pour ceux

provenant de patients qui ont des $CD4 < 200/mm^3$ ou une charge virale $> 100000/ml$. Les anomalies de répertoire augmentent lorsque l'état clinique du patient s'aggrave.

Sous traitement antiviral efficace, les perturbations des lymphocytes CD8+ persistent alors que celles des CD4+ diminuent. Pour un patient chez lequel les restrictions d'hétérogénéités des lymphocytes CD4+ persistaient pendant 6 mois malgré une charge virale diminuée sous traitement, une analyse plus fine a été entreprise par séquençage directe. L'analyse de 2 Vb montre la présence de 3 expansions clonales différentes sur un fond de répertoire polyclonal conservé.

Cette étude décrit un nombre important de patients dans diverses situations cliniques. Elle porte à la fois sur les cellules CD4+ et sur les cellules CD8+. La seule étude similaire publiée jusqu'à maintenant portait sur un plus petit nombre de patients et étudiait l'évolution des anomalies des seuls lymphocytes CD4+ sous un traitement très particulier par interleukine 2 (IL 2) sans blocage complet de la réplication virale. Dans cette étude de Connors et coll. (2), les perturbations du répertoire des lymphocytes CD4+ étaient plus marquées et n'étaient pas modifiées par le traitement qui comportait de l'interleukine 2. Ainsi, il était fort possible que l'interleukine 2, qui est un facteur de croissance des lymphocytes T, n'entraîne qu'une expansion homothétique des lymphocytes T sans amélioration réelle du répertoire.

Les deux points les plus importants de l'étude de Gorochov et coll. sont d'une part l'augmentation des anomalies dans les cellules CD4+ chez les patients dont l'état va se dégrader et d'autre part la diminution des anomalies sous traitement. Le premier point repose sur la comparaison des profils de sujets progressseurs avec des non-progressseurs. L'interprétation des résultats est limitée par le fait que le premier groupe est étudié à 6 mois d'intervalle alors que le second l'est à 1 voire 2 ans d'intervalle. Concernant le second point, la modification des anomalies avant et après traitement est très modérée ($DD = -4,2\%$) et le groupe contrôle ne comporte que 3 sujets. Chez l'un des patients dont les lymphocytes CD4+ ont le plus augmenté sous traitement, il n'y a pas de variation des anomalies du répertoire des lymphocytes CD4+. A partir de ce travail, il est donc difficile de conclure définitivement sur

l'évolution des anomalies du répertoire des cellules CD4+ sous traitement. Des effectifs plus nombreux et un recul plus important sont nécessaires. L'absence de perturbation importante du répertoire des lymphocytes CD4+ a été retrouvé par plusieurs autres équipes dont certaines sont françaises.

Dans leur discussion, les auteurs soulignent justement que la méthode employée est beaucoup plus sensible dans la détection des expansions oligoclonales que dans l'estimation de la taille réelle des répertoires. Devant une perturbation de l'index, l'analyse par séquençage élimine l'explication alternative qui aurait été celle d'une diminution importante du répertoire avec présence de quelques clones résiduels retrouvés de manière stochastique. Que ce soit pour les cellules CD4+ ou pour les CD8+, l'index de perturbation reflète donc plus la présence d'expansions clonales surajoutées sur un fond de répertoire polyclonal préservé qu'un déficit du répertoire polyclonal.

Les auteurs suggèrent à juste titre que les anomalies des lymphocytes CD8+ sont très probablement en rapport avec la présence d'une réponse antivirale et contre les infections opportunistes, comme cela a été décrit dans de nombreux modèles animaux. Ces cellules mémoires persistent longtemps d'autant plus que, même si la charge virale diminue, la stimulation antigénique persiste. Contrairement à ce que suggèrent les auteurs, il n'est pas démontré que ces expansions clonales soient suffisantes pour diminuer le répertoire total dans l'organisme de manière significative et entraîner, par là, un déficit immunitaire.

Concernant les lymphocytes CD4+, l'index d'anomalies est plus faible mais les mêmes questions que pour les CD8+ se posent quant à l'interprétation de cette donnée. En particulier, quelle est la signification de l'amélioration modérée de cet index sous traitement ? S'agit-il de la reconstitution d'un répertoire précédemment altéré jusqu'à devenir insuffisant qui expliquerait en partie le déficit immunitaire ou bien de la disparition des expansions clonales ? De la réponse à cette question dépendent les conclusions physiopathogéniques des études utilisant l'immunoscope dans la maladie à VIH.

En conclusion, l'étude de Gorochov et coll. est la plus complète réalisée jusqu'à maintenant et fera date sur le sujet. Les limites de la méthode sont clairement expliquées par les auteurs. Ces limitations rendent difficile l'interprétation physiopathogénique du travail : une méthode pour estimer quantitativement la complexité d'un répertoire reste à mettre au point.

1 - Fitzgerald JE, Ricalton NS, Meyer AC et al.

" Analysis of clonal CD8+ T cell expansions in normal individuals and patients with rheumatoid arthritis "

J Immunol, 1995, 154, 3538-3547

2 - Connors M, Kovacs JA, Krevat S et al.

" HIV infection induces changes in CD4+ T-cell phenotype and depletions within the CD4+ T-cell repertoire that are not immediately restored by antiviral or immune-based therapies "

Nat Med, 1997, 5, 533-540