

Reconstitution immunitaire vis-à-vis du CMV sous multithérapie antirétrovirale

Daniel Scott-Algara

laboratoire d'immuno-hématologie, Institut Pasteur, Paris

Inconsistent reconstitution of cytomegalovirus-specific cell-mediated immunity in HIV-infected patients receiving HAART Weinberg A., Wohl D.A., Barrett R.J., van der Horst C. The Journal of Infectious Diseases, 2001, 184, 707-712	Association between cytomegalovirus-specific reactivity of T cell subsets and development of cytomegalovirus retinitis in patients with AIDS Hsieh S.M., Pan S.C., Hung C.C., Tsai H.S., Chen M.Y., Chang S.C. The Journal of Infectious Diseases, 2001, 184, 1386-1391
--	--

Deux articles publiés dans JID démontrent que les réponses immunitaires contre le cytomegalovirus (CMV) sont partiellement restaurées chez les patients infectés par le VIH après un traitement antirétroviral efficace. Restent quelques zones d'ombre...

L'impact de l'infection par le cytomegalovirus (CMV) au cours de l'infection par le VIH a beaucoup évolué après l'introduction des multithérapies. La thérapie contre le CMV peut être arrêtée sans danger chez les patients après une augmentation des cellules CD4 et un bon contrôle de la réplication virale. Cependant, on observe encore des cas cliniques d'atteinte de la rétine par le CMV chez des patients avec des taux normaux de CD4 et des charges virales indétectables. Ces cas ont été attribués à une mauvaise immunité cellulaire et parfois à réactivité accrue de la réponse cellulaire T anti-CMV.

Deux articles récents parus dans le *JID* ont tenté de répondre à deux questions importantes : quels sont les facteurs immunitaires

impliqués dans la réponse immunitaire contre le CMV durant l'infection par le VIH et quel est leur rapport avec une récupération des réponses contre le CMV sous HAART (Hsied et coll.) ; et comment déterminer les paramètres impliqués dans l'échec de la reconstitution immunitaire vis-à-vis du CMV (Weinberg et coll.). Différentes techniques ont été utilisées pour la détection de la réponse spécifique contre le CMV, sachant que la réponse cytotoxique médiée par les cellules T CD8 joue probablement un rôle essentiel dans le contrôle de l'infection. Les deux articles cités utilisent des approches similaires et des techniques différentes pour répondre aux questions posées.

Dans la première étude, les auteurs ont suivi 50 patients infectés par le VIH, séropositifs pour le CMV, naïfs de tout traitement antirétroviral, avec une valeur absolue des CD4 inférieure à $50/\text{mm}^3$ et sans autre infection opportuniste. Après l'initiation d'un traitement antirétroviral, les patients ont été suivis vis-à-vis de la production de l'interféron gamma dans des cultures *in vitro* stimulées par des antigènes du CMV, la présence des cellules T CD8 cytotoxiques spécifiques du CMV après stimulation par des monocytes autologues stimulés avec des antigènes du CMV, l'étude de la fréquence des cellules exprimant le marqueur CD69 (comme mesure d'une activation précoce par le CMV) dans les mêmes conditions de culture et, finalement, pour l'étude de la réponse proliférative *in vitro*.

Hsied et coll. montrent que l'expression du marqueur CD69 sur les cellules CD4 positives est corrélée avec une plus forte production d'interféron gamma par les mêmes cellules. De plus, cette réponse spécifique est aussi corrélée avec une activité cytotoxique élevée quand le marqueur CD69 est exprimé sur les cellules T CD8. Les auteurs ont aussi trouvé une corrélation entre la réponse proliférative *in vitro* et le pourcentage d'expression de CD69 après stimulation par les antigènes du CMV.

Les deux groupes des patients VIH positifs ont montré une diminution de l'expression de CD69 sur les cellules T CD4 ou T CD8 comparés aux témoins non infectés par le VIH et infectés par le CMV. Ces résultats confirment que l'infection par le VIH induit une diminution de la réponse spécifique contre le CMV. Hsied et coll. ont ensuite comparé les différents paramètres biologiques des patients qui ont fait une rétinopathie à CMV à ceux des patients non touchés par la maladie à CMV. Aucune différence n'a été retrouvée entre les deux groupes de patients en ce qui concerne le sexe, l'âge, la charge virale plasmatique, le niveau de cellules cytotoxiques et le pourcentage ou la valeur absolue de CD4. La seule différence observée est une diminution de l'expression de CD69 sur les cellules T CD4 après stimulation chez les patients ayant une rétinopathie. Cette diminution de l'expression de CD69 est parallèle à une diminution de la

réponse proliférative *in vitro* contre les antigènes du CMV. La conclusion des auteurs est qu'il existe une corrélation entre l'expression du CD69 après une stimulation spécifique *in vitro* avec les antigènes du CMV et le risque de développer une rétinopathie au CMV même dans les cas où un traitement antirétroviral efficace est suivi. De plus, un traitement contre le CMV du type ganciclovir (Cymévan®) ne semble pas influencer la réponse immunitaire cellulaire spécifique.

Dans le deuxième article, Weinberg et coll. ont étudié 60 patients séropositifs pour le CMV (43 VIH+ et 17 VIH-). Les patients positifs pour le VIH avaient des valeurs de CD4 faibles (moins de 100/mm³) avant le début de la trithérapie mais plus de 100 CD4/mm³ avant d'entrer dans le protocole. Le nadir (soit le point le plus bas) des CD4 était de 17/mm³. Seul un patient était atteint d'une rétinopathie à CMV. Par contre - et c'est très important pour la discussion -, une grande variation dans le niveau de récupération des cellules CD4 est observée après la trithérapie (110 à 1 075/mm³). La trithérapie est composée d'au moins un antiprotéase et d'au moins un analogue non nucléosidique de la transcriptase inverse.

Les auteurs ont étudié les paramètres suivants : la prolifération *in vitro* des lymphocytes périphériques contre des antigènes du CMV, la fréquence des cellules CD4 qui répondent *in vitro* contre les antigènes du CMV par la technique de dilution limite et la sécrétion des cytokines telles que l'interleukine 2 (IL-2) et l'interféron gamma (IFN gamma) après une stimulation spécifique.

En ce qui concerne la sécrétion des cytokines, aucune différence n'est observée entre le groupe des patients infectés par le VIH et celui des patients non infectés quand les lymphocytes sont stimulés avec les antigènes du CMV. Ce résultat est très significatif car il indique que les cellules reconnaissant le CMV sont encore présentes (non éliminées) chez les patients malgré leur état d'immunosuppression. Une corrélation entre les concentrations des cytokines sécrétées et la réponse proliférative *in vitro* est observée aussi bien chez les patients VIH+ que chez les patients VIH-.

Weinberg et coll. ont ensuite étudié les corrélations entre les paramètres biologiques et les résultats obtenus *in vitro* sous trithérapie. Une très forte corrélation négative entre la charge virale et la fréquence des cellules répondeuses au CMV est observée, tandis qu'aucune différence n'est retrouvée entre la charge virale et la prolifération des cellules *in vitro* ou la sécrétion de cytokines. Au vu de ces résultats, les auteurs ont émis l'hypothèse selon laquelle le défaut dans la réponse immunitaire contre le CMV (diminution de la fréquence des cellules spécifiques) ne pouvait pas être expliqué seulement par une récupération plus faible des cellules CD4 et/ou un mauvais

contrôle de la réplication virale. Les résultats observés peuvent être expliqués par une régulation différente de l'immunité cellulaire chez les patients infectés par le VIH.

Pour vérifier leur hypothèse, Weinberg et coll. ont comparé leurs résultats obtenus chez les patients VIH+ à ceux obtenus chez les VIH-. Pour les témoins, une corrélation positive est obtenue entre les 3 paramètres étudiés (prolifération, sécrétion des cytokines, fréquence des cellules spécifiques). Par contre, chez les patients infectés par le virus du sida, aucune corrélation n'est obtenue. Ces derniers résultats semblent indiquer que les cellules T - et plus précisément les cellules T CD4 - sont capables de reconnaître le CMV, ce qui est attesté par la sécrétion des cytokines, mais qu'elles sont dans un état de non-réponse vu leur incapacité à proliférer.

En conclusion, ces deux articles démontrent que la récupération des réponses contre le CMV est partiellement observée chez les patients infectés par le VIH avec un traitement antirétroviral efficace. Les causes de ce phénomène sont mal expliquées dans la discussion, et les deux articles restent très descriptifs.

Cependant, il semble que les patients conservent les capacités des cellules T CD4 et T CD8 qui reconnaissent le CMV mais que celles-ci sont incapables d'exercer leur fonction auxiliaire et/ou cytologique de façon fonctionnelle.

Un point aussi soulevé par les résultats obtenus dans l'article de Weinberg et coll. est la manque de corrélation entre la sécrétion des cytokines et l'activité fonctionnelle des cellules. La seule mesure de la sécrétion d'une cytokine ne semble pas être le reflet de la fonctionnalité cellulaire.