

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

n°101 - juin 2002

VIH - ENI

# Facteurs de protection naturelle contre le VIH

**Gianfranco Pancino**

laboratoire d'immuno-hématologie, Institut Pasteur (Paris)

**HIV-specific cytotoxic T lymphocytes, HLA-A11, and chemokine-related factors may act synergistically to determine HIV resistance in CCR5 delta32-negative female sex workers in Chiang Rai, Northern Thailand**  
Sriwanthana B., Hodge T., Mastro T.D., Dezzutti C.S., Bond K., Stephens H.A., Kostrikis L.G., Limpakarnjanarat K., Young N.L., Qari S.H., Lal R.B., Chandanayingyong D., McNicholl J.M  
AIDS Research & Human Retroviruses, 2001, 17, 719-734

**Une étude menée en Thaïlande auprès de personnes exposées au VIH et non infectées (ENI) a analysé les mécanismes**

## **génétiques et immunologiques pouvant expliquer une protection naturelle contre le VIH. Un travail qui mérite confirmation sur de plus grands effectifs.**

Certains individus fréquemment exposés au virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (VIH-1) semblent résistants à l'infection. Il peut s'agir de prostituées, de toxicomanes par voie intraveineuse, ou de partenaires réguliers de sujets séropositifs. Ces personnes, définies comme exposées au virus et non infectées (ENI), ne présentent aucune trace détectable d'infection VIH par sérologie et par PCR, malgré des relations sexuelles non protégées ou l'échange de seringues avec des toxicomanes séropositifs.

De nombreuses études ont essayé d'identifier les mécanismes de cette protection naturelle au VIH-1. En effet, les résultats de ces recherches sont susceptibles de donner lieu à des orientations nouvelles dans le domaine de la thérapie et/ou de la vaccination contre le VIH. La majorité des études se sont focalisées soit sur l'étude de certains gènes de l'hôte qui sont impliqués dans la susceptibilité à l'infection par le VIH-1, soit sur la recherche de réponses immunitaires qui puissent contribuer au rejet du virus. Toutefois, il apparaît de plus en plus évident que la protection naturelle contre le VIH-1 chez les ENI implique de multiples facteurs. A partir de cette hypothèse, l'étude de Sriwanthana et coll., publiée dans la revue *AIDS Research & Human Retroviruses*, aborde la question en analysant un plus large éventail de mécanismes, à la fois génétiques et immunologiques.

Cette étude porte sur 14 prostituées de la région de Chiang Rai, au nord de la Thaïlande. Ces femmes sont séronégatives bien qu'elles aient pratiqué la prostitution depuis plusieurs années (moyenne de 10 années) dans cette région où la prévalence de l'infection par le VIH-1 est très élevée parmi les prostituées. Le risque de transmission d'infections par voie sexuelle chez ces femmes est d'ailleurs attesté par le fait qu'elles sont toutes séropositives vis-à-vis de deux autres maladies sexuellement transmissibles, l'herpès génital et la syphilis. Le groupe de prostituées ENI a été comparé à deux groupes témoins, formés par 9 prostituées infectées par le VIH-1 et par 9 femmes séronégatives non exposées au risque d'infection par le VIH-1. L'analyse génétique a porté sur les molécules HLA de classe I, qui sont impliquées dans la réponse immunitaire et en particulier dans la réponse cytotoxique des lymphocytes T CD8 +, qui joue un rôle central dans l'élimination des cellules infectées par le virus. La présence de mutations dans des molécules impliquées dans l'entrée du VIH-1 dans les cellules (CCR5 et SDF-1) a été également analysée. Parmi les facteurs immunitaires, la présence d'une réponse cytotoxique (T CD8 + tueuses) spécifique du

VIH-1 et la sécrétion des molécules capables d'inhiber l'infection du VIH-1 (l'interféron-gamma, les beta-chimiokines et d'autres cytokines) ont été étudiées.

Les principaux résultats de cette étude peuvent être ainsi résumés :

- la fréquence de la molécule HLA-A11 chez les ENI est supérieure à celle trouvée au sein de la population générale en Thaïlande ; une mutation (CCR5D32), qui a été associée à la résistance dans des populations européennes et nord-américaines, n'a pas été détectée chez les prostituées thaïlandaises, confirmant d'autres études qui ont montré l'absence de cette mutation dans les populations asiatiques ;
- une réponse immunitaire cytotoxique spécifiquement dirigée contre des protéines du VIH-1 a été détectée chez 57% des prostituées ENI et n'a pas été détectée chez les femmes séronégatives témoins ; la sécrétion par les cellules sanguines de la beta-chimiokine RANTES, qui a été impliquée aussi bien dans l'inhibition de l'entrée de certaines souches du VIH-1 (qui utilisent le corécepteur CCR5 pour l'entrée) que dans la réponse cytotoxique, semble plus élevée chez les ENI que chez les témoins séronégatifs.

Dans leurs conclusions, les auteurs suggèrent que, bien qu'il soit improbable qu'un des facteurs mis en évidence soit responsable à lui seul de la protection naturelle chez les ENI, la présence de plusieurs facteurs de protection chez le même individu pourrait, par une action synergique, bloquer ou retarder l'infection en éliminant les cellules infectées.

Des réponses immunes dirigées contre le VIH-1 ont été décrites chez une partie d'ENI dans de nombreuses autres études. La présence de lymphocytes T CD8 + spécifiques du VIH-1, mais également d'anticorps (surtout de type IgA), a été détectée chez des femmes ENI, notamment dans les sécrétions génitales<sup>1-3</sup>. La présence de ces réponses spécifiques témoigne d'une exposition au VIH-1 des ENI. Les réponses immunitaires anti-VIH-1 pourraient aussi bien être induites par des protéines virales ou des virus défectueux, incapables d'établir une infection, ou par une infection initiale par le VIH-1, localisée au niveau de la muqueuse génitale, qui serait bloquée avant la dissémination du virus dans l'organisme.

Il est difficile de savoir si ces réponses spécifiques sont effectivement responsables de la protection, ou si elles ne sont que des marqueurs de l'exposition au VIH-1. D'autant plus que les réponses cytotoxiques détectées chez les prostituées ENI sont très faibles, inférieures à celles observées chez les prostituées infectées. La réponse T CD8 +, qui est impliquée dans la reconnaissance des antigènes viraux, est sélectionnée en fonction

du système HLA de l'individu, et, par conséquent, la reconnaissance des différentes protéines virales est variable d'un individu à l'autre. Une fréquence augmentée d'HLA-A11 chez des prostituées ENI avait déjà été décrite dans une étude précédente portant sur des prostituées d'une autre province thaïlandaise, Chiang Mai<sup>4</sup>.

Compte tenu de cette différence dans la fréquence de certains types d'HLA chez les prostituées ENI thaïlandaises, l'hypothèse que la réponse cytotoxique de ces femmes soit qualitativement différente de celle des femmes séropositives pourrait être émise. L'hypothèse de la présence d'une réponse T CD8 + contre des déterminants viraux différents entre des prostituées ENI et des prostituées infectées par le VIH-1 est également soutenue par une autre étude réalisée sur des prostituées à Nairobi, au Kenya<sup>5</sup>.

Le mérite de l'étude de Sriwanthana et coll., qui ne présente pas des données très originales, est de contribuer à dresser un tableau plus complexe des facteurs potentiels de protection. La faiblesse majeure de ce travail est le nombre très réduit de sujets étudiés, ce qui limite fortement la portée de ses conclusions. De nouvelles études qui abordent plusieurs paramètres à la fois, mais sur des populations plus larges sont nécessaires pour identifier les facteurs de protection opérant chez les ENI et leurs synergies potentielles.

---

1 - Rowland-Jones S et al.

"HIV-specific cytotoxic T-cells in HIV-exposed but uninfected Gambian women"

Nature Med, 1995, 1, 59-64

2 - Kaul R et al.

"HIV-1-specific mucosal CD8 + lymphocyte responses in the cervix of HIV-1-resistant prostitutes in Nairobi"

J Immunol, 2000, 164, 3, 1602-11

3 - Mazzoli S et al.

"HIV-specific IgA and HIV neutralizing activity in the serum of exposed seronegative partners of HIV-seropositive persons"

J Infect Dis, 1999, 180, 3, 871-5

4 - Beyrer C et al.

"Epidemiologic and biologic characterization of a cohort of HIV-1 highly exposed, persistently seronegative female sex workers in northern Thailand. Chiang Mai HEPS Working Group"

J Infect Dis, 1999, 179, 1, 59-67

5 - Kaul R et al.

"CD8 (+) lymphocytes respond to different HIV epitopes in seronegative and infected subjects"

J Clin Invest, 2001, 107, 10, 1303-10