

# Le VIH sous le feu croisé du système immunitaire

**Chez certains patients, le VIH et ses versions mutantes sont sous l'étroite surveillance du système immunitaire. Le mécanisme moléculaire de ce contrôle vient de trouver une explication.**

« Ici, il faut courir de toute la vitesse de ses jambes pour simplement demeurer là où l'on est », dit la reine rouge à Alice, dans *De l'autre côté du miroir*, de Lewis Carroll. Il en va de même entre le VIH et le système immunitaire : c'est une course-poursuite sans fin à l'armement. Au début de l'infection, le système immunitaire s'abat sur le virus. C'est sans compter sur l'extrême variabilité du VIH qui, sous la pression, modifie ses protéines et finit par échapper à la surveillance des lymphocytes T. Néanmoins le système immunitaire n'est pas en reste : on sait que chez certaines personnes, il peut réagir assez rapidement pour reconnaître d'autres variants du virus. Ce mécanisme d'adaptation n'était jusqu'ici pas bien connu au niveau moléculaire. Mais une équipe inter-

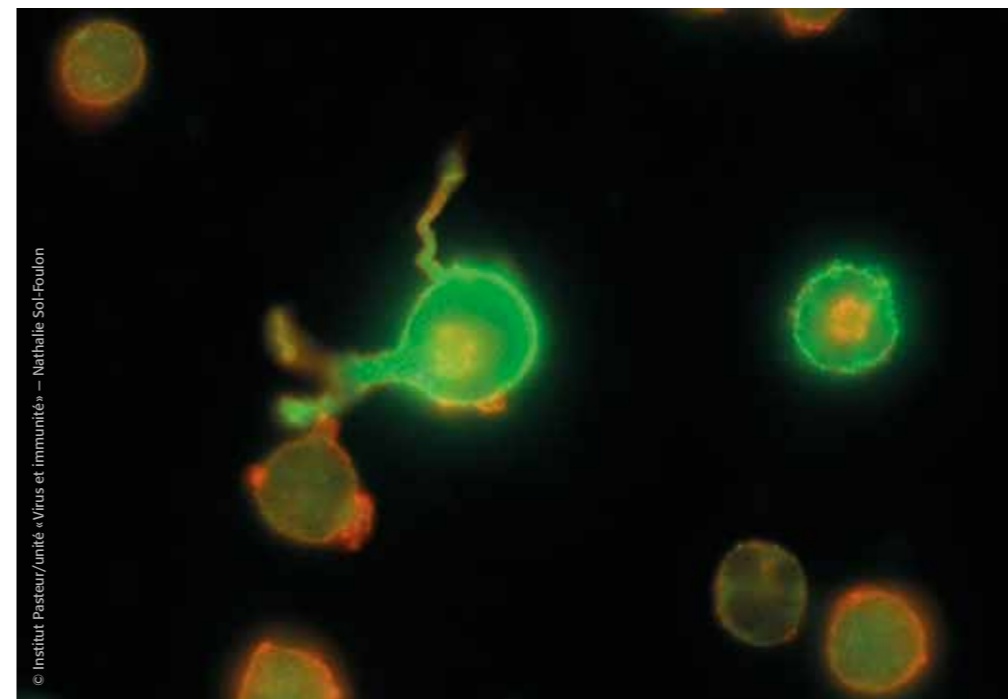
nationale, dirigée par Victor Appay, directeur de recherche à l'unité « Infections et immunité » de l'hôpital de la Pitié-Salpêtrière (Paris), vient d'isoler une population de lymphocytes T CD8+ capables de répondre efficacement contre deux formes du virus.

**Un profil génétique avantageux.** Les immunologistes le savent depuis des années : sur cent personnes contaminées par le VIH, cinq ne développeront peut-être jamais la maladie et cela, sans jamais prendre de traitement. On les appelle « non-progresseurs à long terme » (NPLT), car leur taux de lymphocytes T CD4 reste stable au fil des années. Les mécanismes restent encore mal connus et de nombreuses équipes de par le monde tentent évidemment

## L'immunité, toute une éducation

Dans l'infection à VIH, les lymphocytes T CD8+ jouent un rôle central : ils reconnaissent les cellules infectées par le virus et les détruisent. Leur arme principale ? Leur récepteur, appelé T Cell Receptor ou TCR, qui reconnaît à la surface des cellules infectées des peptides du VIH – les antigènes – présentés par les molécules du système HLA. Chaque personne porte une combinaison particulière de molécules HLA, présentant chacune un antigène particulier. Ce profil est notamment responsable de la compatibilité entre donneurs d'organes. Chaque cellule T possède un TCR unique spécifique d'un antigène donné, présenté par une combinaison particulière de molécules HLA. La variété des TCR est quasi infinie : la structure de ce récepteur est extraordinairement variable, pouvant ainsi engendrer plusieurs millions de milliards de combinaisons possibles. On parle alors de répertoire T qui

est la base même de la mémoire immunitaire. Chaque individu naît ainsi paré contre toutes les formes possibles d'antigènes qu'il pourrait rencontrer au cours de sa vie. Mais avant de partir en guerre contre les antigènes étrangers, les lymphocytes T reçoivent au tout début de leur vie une éducation particulière dans le thymus, organe situé au-dessus des poumons. Des cellules présentent aux jeunes recrues lymphocytes dits « naïfs » toutes les combinaisons possibles d'antigènes. Ceux capables d'identifier les antigènes étrangers sont bons pour le service ; quant à ceux qui reconnaissent les antigènes de l'organisme, ils sont détruits. Si l'éducation est mal faite, ces lymphocytes vont attaquer l'organisme, conduisant à des maladies auto-immunes, comme le diabète de type 1. C'est donc dans le thymus que les lymphocytes cross-réactifs ont appris à reconnaître diverses formes du virus.



Coculture de lymphocytes infectés et non infectés par le VIH.

d'en décrypter tous les aspects. C'est notamment l'un des enjeux du consortium Towards an HIV Cure. Mais on sait que certains de ces séropositifs asymptomatiques ont dans leur patrimoine génétique un profil de gènes appelé HLA-B27 qui leur confère un avantage. Ces gènes appartiennent à ce que les immunologistes appellent le « complexe majeur d'histocompatibilité » (CMH) ou système HLA en anglais (lire encadré ci-contre). Chez les porteurs du gène HLA-B27 notamment, le virus est sous le contrôle d'une population particulière de lymphocytes T CD8+. Des cellules que Victor Appay est allé étudier chez trois patients porteurs du profil HLA-B27 (mais pas considérés comme NPLT) suivis depuis leur primo-infection au sein de la cohorte ANRS Primo. Plusieurs études ont montré que la primo-infection survient dans les dix à trente jours après la contamination et qu'une réponse immunitaire chronique se met place dans les cent jours environ. Le chercheur a découvert que chez deux de ces patients, certains lymphocytes T CD8+ réagissent non seulement face à l'antigène viral (le peptide gag p24) présenté par HLA-B27, mais aussi face à une version mutée de ce peptide – une mutation connue et qui intervient très tôt chez les patients en échappement viral. Ce qui n'est pas le cas chez des patients qui développent la maladie. Comme pour le troisième patient, dont les lymphocytes T CD8+ reconnaissent très peu le variant qui, du fait, est peu contrôlé. Ce patient a dû débuter un traitement dix-huit mois après sa contamination.

Cette réponse est particulièrement efficace grâce à la particularité du récepteur de ces lymphocytes T CD8. Normalement, ce TCR ne devrait reconnaître qu'un même peptide gag p24. Or les chercheurs ont été surpris en

constatant qu'il reconnaissait à la fois l'antigène normal et un variant muté. Ces lymphocytes sont dits « cross-réactifs » : même si le virus mute, ils continuent à le reconnaître, ce qui leur permet de le garder sous contrôle en permanence. « Le système immunitaire a donc la capacité d'aller chercher dans son répertoire des cellules réagissant efficacement contre le virus, même si celui tente de s'échapper », se félicite Victor Appay.

**Stimuler la cross-réactivité.** Selon le chercheur, des populations de lymphocytes T CD8 cross-réactifs circuleraient chez des patients avec d'autres profils HLA. On sait notamment que certains porteurs du profil

HLA-B57 contrôlent aussi la réplication du virus. Il ne reste qu'à les activer pour les sélectionner. « Pour cela, on pourrait leur soumettre des antigènes mosaïques, un assemblage de peptides viraux mutés et non mutés, explique-t-il. Encore faut-il que les lymphocytes cross-réactifs y soient très sensibles. » De manière générale, les lymphocytes T identifient avec plus ou moins d'affinité l'antigène que leur présentent les molécules HLA. Or plus forte est cette affinité, plus le lymphocyte T s'active et meilleure est l'efficacité de la réponse immunitaire. « Même s'ils ne sont qu'un tout petit nombre de lymphocytes T CD8 à reconnaître l'antigène avec une très forte affinité au début de l'infection, cette population de cellules va se multiplier très rapidement et va finir par être dominante », poursuit Victor Appay. Il pourrait donc être possible d'élaborer un vaccin qui active sélectivement ces populations. L'antigène gag p24 étudié par le chercheur est déjà un bon candidat.

Le VIH peut dans certains cas trouver d'autres voies pour devenir invisible. Notamment en trouvant le moyen de ne plus être présenté par les molécules HLA. Ces molécules forment une poche dans laquelle vient s'ancrer le peptide viral. « Le virus peut muter au niveau des sites d'ancrage pour que le peptide ne soit plus du tout présenté au système immunitaire, indique Victor Appay. Et là, même des lymphocytes cross-réactifs ne peuvent rien y faire. » Ce cas a déjà été observé chez les patients HLA-B27, heureusement de manière assez rare. Grâce à un vaccin, l'induction de lymphocytes T CD8+ de haute affinité et cross-réactifs, efficaces très tôt au cours de la primo-infection, pourrait permettre de gagner du terrain dans cette course contre la reine rouge qu'est le VIH. ●