

Paris, le 10 avril 2007

Information presse

Sida : les cellules qui arrêtent le virus

De rares individus infectés par le virus du sida contrôlent l'infection et ne développent pas la maladie malgré plus de 10 ans de séropositivité et en l'absence de traitement. Une équipe de l'Institut Pasteur et une équipe de l'Unité Inserm 802, en collaboration avec des cliniciens de l'hôpital Bicêtre, viennent d'expliquer comment ces personnes réussissent à contrôler le VIH. Leur étude, menée sous l'égide de l'ANRS et publiée dans les *PNAS*, pourrait avoir des implications importantes pour l'immunothérapie du sida et la recherche vaccinale.

En 2005, l'équipe du service de Médecine interne du Pr. Jean-François Delfraissy a identifié au CHU Bicêtre des patients infectés par le VIH-1 très particuliers appelés « contrôleurs du VIH » ou « HIV controllers » (HIC). Chez ces individus, très rares (moins de 1% des séropositifs), on ne détecte pas (ou rarement) de multiplication du virus dans leur sang, en l'absence de traitement, pendant plus de 10 ans de séropositivité. Une étude (ANRS EP36), coordonnée par le Dr. Olivier Lambotte, a été mise en place par l'ANRS afin d'étudier les raisons d'un tel contrôle.

La capacité naturelle des HIC à contrôler l'infection pourrait en effet être mimée par des thérapies ou un vaccin adapté. Encore faut-il comprendre les mécanismes de ce contrôle.

C'est ce qui vient d'être mis à jour par une étude menée par Asier Sàez-Cirón* et Gianfranco Pancino, dans l'unité de Régulation des infections rétrovirales à l'Institut Pasteur, dirigée par Françoise Barré-Sinoussi, et Alain Venet de l'Unité Inserm 802 à la Faculté de Médecine Paris XI au Kremlin-Bicêtre, dans le cadre de l'étude ANRS EP36.

L'étude a porté sur 11 patients HIC, dont certains ont été diagnostiqués dès 1983. Les chercheurs ont d'abord démontré que leurs lymphocytes T CD4, les cellules cibles du VIH, étaient sensibles au virus, comme dans la population générale, et qu'il n'y avait donc pas une résistance intrinsèque à l'infection. Ils ont en outre montré que ces individus étaient bien infectés par des virus répliquatifs.

Leurs recherches se sont ensuite axées sur la réponse d'autres lymphocytes T, les CD8 : on savait jusqu'ici que cette population de cellules du système immunitaire était préservée et fonctionnelle chez les patients HIC, à la différence des patients qui développent la maladie. Le rôle principal de ces cellules est cytotoxique : des CD8 particuliers appelés CTL (lymphocytes T cytotoxiques) sont de véritables cellules tueuses capables de reconnaître très spécifiquement des cellules infectées et de les tuer. Les chercheurs ont d'abord confirmé que les individus HIC ont un fonds

génétique particulier, susceptible de favoriser la réponse immune, en accord avec des études précédentes.

La nouvelle information apportée par cette étude est que les T CD8 des « contrôleurs du VIH », mis en contact avec leurs propres T CD4, sont capables, sans aucune stimulation préalable, d'inhiber totalement leur infection *in vitro*. Il n'y a plus trace de production virale dans les cultures des lymphocytes T CD4 infectés et l'étude démontre que ceci est dû à une destruction puissante et rapide des cellules infectées.

Plus important encore, les chercheurs ont réussi à caractériser le profil de ces lymphocytes T CD8 spécifiques du VIH hautement cytotoxiques. En comparant les lymphocytes T CD8 des patients HIC avec ceux des sujets non contrôleurs, ils ont montré que deux « marqueurs d'activation » de ces lymphocytes - des molécules à leur surface - étaient exprimés en quantités très différentes dans les deux populations de patients.

Cette possibilité de repérer, grâce à ces marqueurs, des lymphocytes T CD8 spécifiques au VIH particulièrement efficaces dans le contrôle du virus pourrait servir à mieux orienter la recherche vaccinale et l'immunothérapie, l'idée étant bien sûr de tenter, par ces méthodes de stimulation du système immunitaire, d'obtenir des lymphocytes T CD8 du même profil que ceux des patients HIC. « Ces marqueurs, ainsi que le test de contrôle de l'infection *in vitro* mis au point dans l'étude, pourraient désormais être utilisés pour évaluer l'efficacité des réponses en lymphocytes T cytotoxiques dans les essais vaccinaux », suggèrent les auteurs.

Leurs investigations sur ces « contrôleurs du VIH » se poursuivent. Leurs études devraient être facilitées à l'avenir par la mise en place, sous l'égide de l'ANRS, d'un observatoire national pour répertorier les patients HIC.

* Asier Sàez-Ciròn est bénéficiaire d'une bourse de **Sidaction**.

Source : « HIV controllers exhibit potent CD8 T cell capacity to suppress HIV infection *ex vivo* and peculiar cytotoxic T lymphocyte activation phenotype » : **PNAS**, avril 2007.

Asier Sàez-Ciròn¹, Christine Lacabaratz², Olivier Lambotte^{2,3}, Pierre Versmisse¹, Alejandra Urrutia², Faroudy Boufassa⁴, Françoise Barré-Sinoussi¹, Jean-François Delfraissy^{2,3}, Martine Sinet², Gianfranco Pancino¹, Alain Venet² for the ANRS EP36 HIV Controller Study Group.

1. Unité de Régulations des infections rétrovirales, Institut Pasteur, Paris
2. Unité 802, Inserm, Faculté de médecine Paris XI, Le Kremlin-Bicêtre
3. Service de Médecine interne et maladies infectieuses, Hôpital Bicêtre, le Kremlin-Bicêtre
4. U 569, Inserm, hôpital Bicêtre, le Kremlin-Bicêtre

Contacts :

- Service de presse de l'ANRS, Geneviève Bétouret :
tél : 01 53 94 60 33 – courriel : genevieve.betouret@anrs.fr
 - Service de presse de l'Institut Pasteur, Nadine Peyrolo ou Corinne Jamma :
tél : 01 40 61 33 41 – courriel : cjamma@pasteur.fr
 - Service de presse de l'Inserm, Séverine Ciancia :
tél : 01 44 23 60 98 – presse@tolbiac.inserm.fr
-