

NOUVELLE

**Les HIV controllers
Une nouvelle entité évolutive
de l'infection par le VIH ?**

Valérie Martinez, Brigitte Autran

> Les premiers cas de Sida ont été décrits aux États-Unis en 1981 et l'agent responsable de la maladie, le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), rétrovirus de la sous-famille des lentivirus, fut isolé en France en 1983 [1]. Il est rapidement apparu que le VIH, en infectant les lymphocytes T auxiliaires CD4⁺, induit un déficit immunitaire létal par déplétion progressive en cellules T CD4 [2]. La puissante réponse immune développée contre cette infection est en effet incapable de prévenir l'épuisement du système immunitaire, secondaire entre autres à une hyperactivation immune chronique [2]. À ce jour, aucun cas d'éradication n'a été décrit et en 2005 l'infection touchait 38,6 millions de personnes dans le monde. Cette infection évolue en 3 phases : aiguë ou primo-infection (dans les 3 premiers mois), asymptomatique de durée variable mais généralement de 8 à 10 ans, suivie de la phase symptomatique d'immunodépression sévère compliquée d'infections et cancers opportunistes caractérisant le Sida. Le virus se réplique activement pendant ces trois phases, à un niveau élevé durant la phase aiguë et le Sida, et à un niveau plus faible mais continu durant la phase chronique [3]. Il n'y a jamais de latence virale. La durée de la phase asymptomatique avait initialement permis de différencier trois types de progression [2] : « standard » de 8 à 15 ans [4], « rapide » de 2 à 3 ans, et « lente » de plus de 10 ans [5]. Récemment, une nouvelle catégorie de patients, capables de contrôler leur

infection VIH durablement et spontanément sans traitement (Figure 1) a été identifiée et a reçu plusieurs dénominations : *HIV controllers*, *elite controllers*, *elite suppressors*, ou *natural viral suppressors* [6].

Une nouvelle classe de patients : les HIV controllers

Néanmoins, depuis les années 1991-3, les études de cohortes avaient déjà pu mettre en évidence qu'une faible proportion des patients (0,5 à 8 %) [4, 5] infectés par le VIH maintenaient pendant plus de 10 ans un taux de lymphocytes T CD4 supérieur à 500/mm³, sans traitement antirétroviral et sans signe clinique de Sida [5]. Ces patients avaient été désignés comme survivants à long

terme, asymptomatiques à long terme (ALT), ou non progresseurs à long terme (LTNP). Aucun critère virologique n'avait été utilisé pour définir ces patients car la mesure de la réplication virale n'était pas encore réalisée en routine à cette date. Il a pu être montré depuis que leur réplication virale est spontanément faible et partiellement contrôlée [7, 8], ce qui les rapproche de la nouvelle classe de patients *HIV controllers*. Ces derniers représentent moins de 1 % de l'ensemble des patients infectés par le VIH et sont définis par un contrôle spontané et total de la réplication virale avec un virus indétectable dans le plasma (jusqu'à moins de 50 copies/ml d'ARN viral) [6].

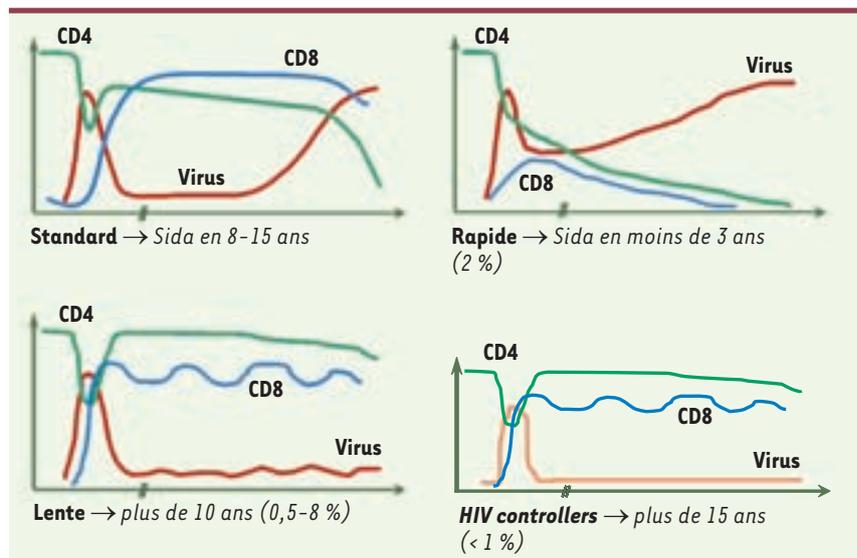


Figure 1. Différents types d'évolution de la maladie VIH.

Laboratoire d'Immunologie Cellulaire et Tissulaire, Université Pierre et Marie Curie-Paris 6, Paris, France. Laboratoire d'Immunologie Cellulaire et Tissulaire, APHP, Inserm U543, Hôpital Pitié-Salpêtrière, 83, boulevard de l'Hôpital, 75013 Paris, France.
brigitte.autran@psl.aphp.fr
valerie.martinez@psl.aphp.fr

Trois hypothèses non exclusives ont été discutées pour expliquer ce phénotype de contrôle spontané de la réplication virale ou de non progression : (1) le contrôle peut être lié à l'agent pathogène lui-même, ou à l'hôte, *via* (2) des caractéristiques génétiques ou (3) la qualité de la réponse immune.

Les premières données mécanistiques ont été obtenues par l'exploration des patients ALT/LTNP montrant que le virus n'est pas défectueux chez ces sujets [7, 8]. Ces patients présentent des traits génétiques regroupant des mutations dans les gènes des co-récepteurs d'entrée du virus, telles qu'une délétion de 32 paires de base dans le gène CCR5, et une fréquence accrue de certains gènes HLA gouvernant l'immunité cellulaire antivirale médiée par les lymphocytes T CD8, tels que HLA-B57 et HLA-B27 [9]. Il s'y associe en outre de puissantes réponses immunes au VIH médiées par les lymphocytes T CD8 [10] et CD4 [11, 12]. En revanche, les anticorps neutralisants ne semblent pas impliqués dans ce contrôle. De même, il n'existe aucun argument pour une prédominance ethnique dans la progression lente de l'infection [5].

Les données récentes obtenues chez les *HIV controllers* ont également montré que les virus VIH isolés chez ces sujets maintenaient une capacité répliquative sans délétion du génome viral [13, 14] et un nombre très faible de cellules hébergeant l'ADN proviral [6, 15]. Comme chez les ALT/LTNP, avec lesquels ils partagent des caractéristiques génétiques (notamment HLA-B57 et B27), de fortes réponses immunitaires ont été observées chez les *HIV controllers* dotées en particulier d'activité cytotoxique et surtout antivirale [6, 16]. Ainsi, il a pu être montré dans la cohorte française des *HIV controllers*, que les lymphocytes T CD8 anti-VIH inhibent complètement la réplication du VIH dans les lymphocytes T CD4 par un mécanisme encore inconnu, sans inhiber leur infection [16]. D'autres auteurs ont montré qu'une maturation complète et une activation réduite des cellules T CD8 anti-VIH [17] sont associées au contrôle virologique

[18]. De même, dans le sous-groupe de patients *HIV controllers* HLA-B*57, le contrôle de la réplication virale apparaît être le reflet de réponses T cytotoxiques dirigées contre des épitopes diversifiés, sans épuisement concomitant des cellules T spécifiques du virus permettant ainsi de maintenir le système immunitaire dans un état quiescent [19]. Cette préservation de fortes capacités fonctionnelles des cellules T CD8 pourrait être due, comme chez les ALT/LTNP, aux fréquences très élevées de cellules T CD4 anti-VIH polyspécifiques, capables de produire simultanément interféron- γ et interleukine-2 et faiblement activées [18]. Enfin des titres élevés d'anticorps neutralisants ne sont pas nécessaires au maintien du contrôle virologique comme chez les patients ALT/LTNP [20]. Au total, il a été proposé que près de la moitié des *HIV controllers* aient des réponses immunes spécifiques du VIH très intenses, un tiers à un quart aient une immunité innée anti-VIH (chimiokines et lymphocytes *natural killer*) importante alors qu'aucune autre explication immunologique au contrôle virologique qu'une absence d'hyperactivation immune n'a été proposée pour un tiers à la moitié d'entre eux (S. Deeks, communication personnelle).

Des observations similaires de macaques Rhésus *SIV controllers* chez lesquels certains haplotypes du complexe majeur d'histocompatibilité (Mamu-B*08) et des puissantes réponses CD8 immunodominantes anti-SIV sont mises en évidence. Ces macaques *elite controllers* diffèrent des singes verts et des *sooty mangabeys* infectés par le SIV (*Simian immunodeficiency virus*), asymptomatiques et qui ne présentent pas de déplétion T CD4 malgré une réplication virale élevée au cours du temps.

En conclusion, les *HIV controllers* représentent un sous-groupe homogène de patients caractérisés par une « indétectabilité » persistante du virus et antérieurement classés comme « progressseurs lents ». Le contrôle virologique apparaît lié à un polymorphisme particulier des gènes de l'hôte ainsi qu'à

de fortes réponses cellulaires T CD4 et CD8 au virus. Ces patients exceptionnels servent de modèles pour une meilleure compréhension des mécanismes physiopathologiques permettant de contrôler durablement cette infection virale chronique et pour la définition de stratégies thérapeutiques et vaccinales. Certaines questions restent cependant entières : « Cet état de réplication virale spontanément contrôlée est-il la conséquence de fortes réponses immunes ou permet-il la préservation de fortes fonctions immunes grâce à une moindre activation et un moindre épuisement du système immun ? » Dans cette dernière hypothèse, il resterait à définir la cause primitive du contrôle virologique.

Conférer ce statut à l'ensemble des patients infectés par le VIH est un défi pour le futur. \diamond

HIV controllers: a new evolutionary entity of HIV infection?

RÉFÉRENCES

1. Barre-Sinoussi F, Chermann JC, Rey M, et al. Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *Science* 1983 ; 220 : 868-71.
2. Fauci AS. Host factors and the pathogenesis of HIV-induced disease. *Nature* 1996 ; 384 : 529-34.
3. Mellors JW, Rinaldo CR Jr, Gupta P, et al. Prognosis in HIV-1 infection predicted by the quantity of virus in plasma. *Science* 1996 ; 272 : 1167-70.
4. Costagliola D, Downs AM. Incubation time for AIDS. *Nature* 1987 ; 328 : 582.
5. Buchbinder SP, Katz MN, Hessel NA, et al. Long-term HIV-1 infection without immunologic progression. *AIDS* 1994 ; 8 : 1123-8.
6. Lambotte O, Boufassa F, Madec Y, et al. HIV controllers : a homogeneous group of HIV-1-infected patients with spontaneous control of viral replication. *Clin Infect Dis* 2005 ; 41 : 1053-6.
7. Cao Y, Qin L, Zhang L, et al. Virologic and immunologic characterization of long-term survivors of human immunodeficiency virus type 1 infection. *N Engl J Med* 1995 ; 332 : 201-8.
8. Candotti D, Costagliola D, Joberty C, et al. Status of long-term asymptomatic HIV-1 infection correlates with viral load but not with virus replication properties and cell tropism. French ALT Study Group. *J Med Virol* 1999 ; 58 : 256-263.
9. Magierowska M, Theodorou I, Debre P, et al. Combined genotypes of CCR5, CCR2, SDF1, and HLA genes can predict the long-term nonprogressor status in human immunodeficiency virus-1-infected individuals. *Blood* 1999 ; 93 : 936-41.
10. Klein MR, van Baalen CA, Holwerda AM, et al. Kinetics of Gag-specific cytotoxic T lymphocyte responses during the clinical course of HIV-1 infection : a longitudinal analysis of rapid progressors and long-term asymptomatics. *J Exp Med* 1995 ; 181 : 1365-72.



11. Rosenberg ES, Billingsley JM, Caliendo AM, *et al.* Vigorous HIV-1-specific CD4⁺ T cell responses associated with control of viremia. *Science* 1997; 278 : 47-1450.
12. Martinez V, Costagliola D, Bonduelle O, *et al.* Combination of HIV-1-specific CD4 Th1 cell responses and IgG2 antibodies is the best predictor for persistence of long-term nonprogression. *J Infect Dis* 2005; 191 : 2053-63.
13. Blankson JN, Bailey JR, Thayil S, *et al.* Isolation and characterization of replication-competent human immunodeficiency virus type 1 from a subset of elite suppressors. *J Virol* 2007; 81 : 2508-18.
14. Lamine A, Caumont-Sarcos A, Chaix ML, *et al.* Replication-competent HIV strains infect HIV controllers despite undetectable viremia (ANRS EP36 study). *AIDS* 2007; 21 : 1043-5.
15. Sajadi MM, Heredia A, Le N, *et al.* HIV-1 natural viral suppressors : control of viral replication in the absence of therapy. *AIDS* 2007; 21 : 517-9.
16. Saez-Cirion A, Lacabaratz C, Lambotte M, *et al.* HIV controllers exhibit potent CD8 T cell capacity to suppress HIV infection *ex vivo* and peculiar cytotoxic T lymphocyte activation phenotype. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007; 104 : 6776-81.
17. Emu B, Sinclair E, Favre D, *et al.* Phenotypic, functional, and kinetic parameters associated with apparent T-cell control of human immunodeficiency virus replication in individuals with and without antiretroviral treatment. *J Virol* 2005; 79 : 14169-78.
18. Addo MM, Draenert R, Rathod A, *et al.* Fully differentiated HIV-1 specific CD8⁺ T effector cells are more frequently detectable in controlled than in progressive HIV-1 infection. *PLoS One* 2007; 2 : e321.
19. Bailey JR, Williams TM, Siliciano RF, *et al.* Maintenance of viral suppression in HIV-1-infected HLA-B*57⁺ elite suppressors despite CTL escape mutations. *J Exp Med* 2006; 203 : 1357-69.
20. Bailey JR, Lassen KG, Yang HC, *et al.* Neutralizing antibodies do not mediate suppression of human immunodeficiency virus type 1 in elite suppressors or selection of plasma virus variants in patients on highly active antiretroviral therapy. *J Virol* 2006; 80 : 4758-70.

NOUVELLE

La zone sous-ventriculaire du cerveau adulte Une mosaïque de cellules souches pré-destinées

Aurélie Mouret, Pierre-Marie Lledo, Laure Coulombel

A. Mouret, P.M. Lledo : Laboratoire de perception et mémoire, CNRS URA 2182, Département de neuroscience, Institut Pasteur, 25, rue du Docteur Roux, 75015 Paris, France. pmllledo@pasteur.fr
L. Coulombel : Inserm U602 et Médecine/Sciences, Inserm ADR Paris V, 2, rue d'Alésia, 75014 Paris, France. laure.coulombel@broca.inserm.fr

Hétérogénéité des cellules souches de la zone sous-ventriculaire

Chez le rongeur adulte, plusieurs milliers de neurones destinés au bulbe olfactif (BO) sont produits chaque jour à partir de cellules souches (CS) de la zone sous-ventriculaire (ZSV) du cerveau [1]. Ces cellules souches, qui, chez l'adulte, se divisent toutes les trois semaines, donnent naissance à une population de progéniteurs aux divisions cellulaires rapides (toutes les 17 heures). Ces mêmes cellules produisent des neuroblastes qui prolifèrent activement tout en migrant vers le bulbe olfactif, leur destination finale, où ils se différencient en de multiples sous-populations d'interneurones. On distingue ainsi les interneurones périglomérulaires (qui contrôlent les entrées sensorielles du bulbe olfactif) et les cellules granulaires (qui contrôlent l'information sensorielle sortant du BO). Dans la couche glomérulaire du bulbe olfactif, trois populations de cellules périglomérulaires sont reconnaissables par l'expression de marqueurs spécifiques, comme la tyrosine

hydroxylase (TH), la calrétinine (Crt), ou la calbindine (Cb) [2]. Comme dans le cas du néo-cortex, une des questions fondamentales qui se posent actuellement est celle de la diversification des interneurones bulbaire. Chacune des CS de la ZSV adulte est-elle investie d'une capacité identique d'engendrer la diversité des interneurones bulbaire ? La spécification interviendrait plus tard, lors de la migration ou durant l'incorporation des néo-neurones dans le circuit bulbaire. Ou bien, au contraire, peut-on distinguer, au sein de la ZSV, des sous-populations de CS déjà spécialisées. Un débat qui n'est pas sans nous rappeler la querelle entre Aristote et Platon au sujet de l'inné et de l'acquis !

Si l'origine des différents sous-types d'interneurones bulbaire dépend de propriétés particulières des CS, quand et comment s'établit cette spécialisation ? Rappelons que les CS de la ZSV sont des astrocytes exprimant, entre autres, la GFAP (*glial fibrillar acidic protein*). Au cours de l'embryogenèse, ces astrocytes sont issus de progéniteurs neuroépithé-

liaux qui ont une morphologie et des marqueurs caractéristiques de la glie radiaire (le long de laquelle migrent les neurones). Mais, déjà à cette période, toutes les CS ne sont pas identiques. L'expression de certains facteurs de transcription, limitée à des régions spécifiques, suggère une possible régulation de la neurogenèse de la ZSV adulte. Ainsi, l'expression de Nkx2.1 est restreinte à l'éminence ganglionnaire médiane (MGE), Gsh2 à l'éminence latérale et médiane (LGE et MGE) et Emx1 au pallium (futur cortex cérébral). Le facteur de transcription à homéodomaine Dbx1 est quant à lui exprimé dans une région restreinte aux frontières entre le pallium et le sous-pallium (Figure 1). Des expériences antérieures de marquage de la glie radiaire ont montré que le striatum embryonnaire LGE était la source d'une majorité des CS de la ZSV [3], sans exclure une contribution de la MGE et du cortex cérébral à cette population de CS chez l'adulte. Compte tenu de cette forte restriction régionale des facteurs de transcription pro-neuronaux