

Remontée des lymphocytes au cours du traitement du SIDA : redistribution ou prolifération ?

L'infection par le VIH est caractérisée par une diminution progressive des lymphocytes T CD4. Les traitements antirétroviraux actuels (incluant un inhibiteur de la protéase du VIH) entraînent une remontée significative du nombre de lymphocytes T CD4. L'origine de ces lymphocytes T CD4 reste mystérieuse. Depuis la publication des travaux du groupe de D. Ho (Aaron Diamond Aids Research Center, New York, USA) et de G. Shaw (Birmingham, AL, USA) [1, 2] il y a maintenant 3 ans, la controverse reste vive entre l'hypothèse d'une prolifération intense des lymphocytes T CD4 stimulés par la réplication virale et les arguments en faveur d'une redistribution des lymphocytes T CD4 des ganglions lymphoïdes vers le sang. Dans l'hypothèse d'une prolifération des lymphocytes T CD4, l'effet des antiviraux est lié à un arrêt de la destruction lymphocytaire par le virus ; la prolifération des lymphocytes T CD4 est autour de 10^9 cellules/jours le temps de 1/2 vie des cellules infectées est de 1,5 jour ; le déficit immunitaire observé dans la maladie est lié à l'épuisement de cet effet prolifératif aboutissant à une déplétion lymphocytaire T CD4 (*m/s* n° 6-7, vol. 12, p. 820).

Deux articles récents [3, 4] apportent des éléments supplémentaires sur la reconstitution du compartiment lymphocytaire T CD4 chez les sujets infectés par le VIH et traités par une combinaison de médicaments antiviraux efficaces (incluant un inhibiteur de la protéase). Pakker *et al.* (Amsterdam, Pays-Bas) ont étudié la cinétique et les caractéristiques de la reconstitution immunitaire sous traitement [3]. Ils ont pu montrer que la remontée des

lymphocytes T CD4 et CD8 était biphasique avec une remontée rapide (dans les 3 premières semaines) des lymphocytes T CD4 ($1,3 \times 10^9$ CD4 par jour) et une remontée plus retardée (dans les 6 semaines) pour des lymphocytes T CD8 (production de $2,1 \times 10^9$ CD8 par jour). Ces chiffres ne sont pas différents de ceux précédemment rapportés par Ho. Cependant, l'analyse des phénotypes « mémoires » et « naïfs » des lymphocytes montre une augmentation initiale des lymphocytes T CD4 et CD8 qui correspond au compartiment des cellules « mémoires ». La production de cellules naïves reste, en revanche, modeste ($5,7 \times 10^7$ cellules/jour). Par ailleurs, après la troisième semaine de traitement, la production journalière de lymphocytes T CD4 « mémoires » tombe à 0, tandis que la production des lymphocytes T CD4 « naïfs » reste constante. Pour les auteurs, cette observation va dans le sens d'une redistribution, dès les premières semaines de traitement, des lymphocytes T CD4 mémoires des ganglions vers le sang expliquant la remontée des CD4 constatée chez les patients, tandis que la production « vraie » de cellules naïves reste modeste. Cela est expliqué par l'effet des antiviraux sur le tissu lymphoïde (diminution de la réplication virale et de l'activation cellulaire, de la production de cytokines et probablement de chimiokines) aboutissant à la libération de lymphocytes T « mémoires » séquestrés dans les ganglions. Les auteurs ont établi un modèle mathématique faisant intervenir un facteur T (*trapping*) qui permet d'établir une corrélation entre le degré de la réplication virale et la séquestration de lymphocytes dans les ganglions. Cela expliquerait

pourquoi les sujets ayant un taux de lymphocytes T CD4 bas sont les meilleurs répondeurs aux trithérapies ; constatation qui ne peut pas entrer dans le cadre du modèle en faveur de la prolifération. En effet dans ce cas, le taux de récupération des lymphocytes T CD4 doit forcément être proportionnel à leur taux initial.

Les résultats rapportés par Pakker *et al.* sont importants, surtout au moment où l'on parle de restauration des fonctions immunitaires sous trithérapie. En effet, la mise en évidence de réponse proliférative à des antigènes de rappel sous trithérapie serait plutôt liée à une redistribution des lymphocytes T mémoires qu'à une authentique reconstitution immunitaire. Cependant, la mise en évidence d'une production journalière de lymphocytes T CD4 naïfs laisse espérer qu'après un traitement prolongé, le *pool* des lymphocytes T CD4 puisse être authentiquement reconstitué.

Une autre approche d'évaluation de la reconstitution immunitaire est l'analyse du répertoire du TCR des lymphocytes T des patients sous traitement. L'équipe de P. Debré (Paris, France) [4] a publié des résultats confirmant ceux d'autres équipes : le répertoire des lymphocytes T des sujets séropositifs pour le VIH est perturbé, soit en raison d'une perte de clones T (restriction du répertoire), soit en raison de l'expansion de clones spécifiques d'antigènes entraînant une représentation préférentielle de certains types de récepteurs. L'analyse du répertoire T CD8 est difficile. La comparaison avec des sujets non infectés est problématique car, chez ces derniers, des expansions oligoclonales ont été rapportées. Sous traitement, des

anomalies du répertoire persistent, même au bout de 6 mois, posant le problème d'une expansion de clones spécifiques du VIH, ou dépendant d'autres antigènes liés à des infections intercurrentes chez ces malades. En revanche, les perturbations du répertoire des lymphocytes T CD4 semblent se corriger chez la majorité des patients après traitement antirétroviral. Il faut noter que ces observations n'ont pas été retrouvées par d'autres groupes. Cependant, la question importante qui persiste, est de savoir si cette « réparation » du répertoire CD4 correspond à une régénération de cellules naïves, ou à la disparition de clones qui étaient dominants avant traitement.

Ces études suggèrent qu'après une première phase liée à une redistribution des lymphocytes T CD4, plus qu'à une authentique prolifération et régénération, il n'est pas impossible d'espérer une authentique production *de novo* de cellules T CD4 « naïves » sous un traitement antirétroviral efficace. Cependant, plus que jamais, il reste important d'envisager, en association avec des médicaments antiviraux efficaces, une intervention thérapeutique qui permette de stimuler une production authentique de cellules T naïves permettant une diversification du répertoire des lymphocytes T afin de restaurer les compétences du système immunitaire.

Y.L.

1. Ho DD, Neumann AU, Perelson AS, Chen W, Leonard JM, Markowitz M. Rapid turnover of plasma virions and CD4 lymphocytes in HIV-1 infection. *Nature* 1995; 373: 123-6.

2. Wei X, Gosh SJ, Taylor ME, Johnson VA, Emini EA, *et al.* (12 auteurs). Viral dynamics in human immunodeficiency virus type 1 infection. *Nature* 1995; 373: 117-22.

3. Pakker NG, Notermans DW, de Boer RJ, Roos MTL, de Wolf F, Hill A, Leonard JM, Danner SA, Miedema F, Schellekens PTA. Biphasic kinetics of peripheral blood T cells after triple combination therapy in HIV-1 infection: a composite of redistribution and proliferation. *Nat Med* 1998; 4: 208-14.

4. Gorochov G, Neumann AU, Kereveur A, Parizot C, Li T, Katlama C, Karmochkine M, Raguin G, Autran B, Debré P. Perturbation of CD4 and CD8T-cell repertoires during progression to AIDS and regulation of the CD4 repertoire during antiviral therapy. *Nat Med* 1998; 4: 215-21.

■■■■ BRÈVES ■■■■

■■■■ **Le récepteur CCR5 et ses nouvelles mutations.** Plusieurs équipes ont montré que le récepteur des chimiokines, appelé CCR5, est le co-facteur de la molécule CD4 permettant l'entrée du virus VIH-1 dans la cellule hôte (*m/s n° 8-9, vol. 12, p. 1037*). Ce co-facteur représente plus particulièrement la porte d'entrée des souches dites M-tropiques, c'est-à-dire infectant les macrophages. Par la suite, une délétion de 32 nucléotides dans le gène codant pour CCR5 a été mise en évidence dans la population caucasienne et uniquement dans celle-ci. Lorsque cette anomalie génétique, notée $\Delta 32$ CCR5, est présente en même temps sur les deux allèles du gène, elle confère aux individus porteurs de cette délétion ($\approx 1\%$ de la population caucasienne) une résistance vis-à-vis de l'infection par le VIH-1 (*m/s n° 8-9, vol. 12, p. 1037*). Plusieurs mutations du gène codant pour CCR5 viennent d'être identifiées. Le séquençage systématique du gène CCR5 chez environ 700 Caucasiens et d'un même nombre d'Américains d'origine africaine montre l'existence d'une quin-

zaine de mutations ponctuelles et d'une nouvelle délétion de 3 nucléotides [1]. Toutes ces mutations sont trouvées à l'état d'hétérozygote avec une représentation faible dans les populations étudiées. Trois de ces mutations sont dites silencieuses, c'est-à-dire n'entraînant pas de changement d'acides aminés, les autres mutations s'accompagnent du remplacement d'un acide aminé par un autre sans pour autant que soit démontrée à ce jour une quelconque implication dans un phénotype de résistance vis-à-vis de l'infection par le VIH-1. Une équipe de l'Institut Pasteur [2] vient de mettre en évidence une autre mutation, appelée m303. Il s'agit d'une mutation ponctuelle sur le 303^e nucléotide de la séquence codante du récepteur CCR5. Cette mutation entraîne le remplacement de l'acide aminé cystéine par un codon stop, mettant ainsi fin, de façon prématurée, à la traduction de la protéine CCR5. Cette protéine tronquée est de toute évidence non fonctionnelle. L'analyse du génotype CCR5 de 18 individus, exposés au virus VIH-1 mais restant non

infectés, révèle chez l'un d'entre eux la présence sur l'un des deux allèles de CCR5, de la délétion de 32 nucléotides ($\Delta 32$ CCR5) et, sur l'autre, la mutation m303. Les globules blancs de l'individu porteur de cette double mutation ($\Delta 32$ CCR5/m303) se sont révélés résistants à l'infection par les souches VIH-1 M-tropiques utilisant CCR5 comme co-facteur. Ce génotype particulier confère donc une totale résistance à l'infection par le VIH-1. L'analyse du génotype d'une cohorte de 209 individus sains a permis de détecter trois individus hétérozygotes pour la mutation m303. Cette étude souligne à nouveau le rôle primordial joué par le récepteur CCR5 dans l'infection par le virus du SIDA (*m/s n° 3, vol. 14, p. 374*), et l'attention particulière qu'il faut réserver au récepteur CCR5 comme cible pharmacologique dans l'élaboration de nouveaux agents thérapeutiques.

[1. Carrington M, *et al.* *Am J Hum Genet* 1997; 61: 1261-7.]

[2. Quillent C, *et al.* *Lancet* 1998; 351: 14-8.]