

Contrôler le VIH après l'infection

Le système immunitaire est capable de contrôler, sans les éliminer, certains virus comme le virus d'Epstein Barr ou le cytomégalovirus. En revanche, les infections liées au VIH-1 ou au virus de l'hépatite C sont caractérisées par l'absence de contrôle efficace par le système immunitaire et une évolution progressive vers un état pathologique lié au caractère chronique de l'infection. Cela a été attribué à la disparition des cellules T CD4 spécifiques du virus, indispensables pour le maintien d'une réponse cytotoxique par les lymphocytes T (CTL) durant la phase chronique de l'infection ([1] et *m/s* 2000, n° 8-9, p. 924). La mise en évidence d'une immunité cellulaire (CTL et T CD4) spécifique du VIH chez des patients chroniquement infectés depuis plus de 20 ans, sans évolution vers le SIDA, et n'ayant reçu aucun traitement antirétroviral, soulève l'espoir (ou conduit à se poser la question) de l'existence d'un contrôle effectif de la réplication du VIH par le système immunitaire [2].

Le traitement prolongé par les multithérapies antirétrovirales ne semble pas suffisant pour éradiquer (ou au moins entamer de manière significative) le réservoir des cellules infectées. En fait, l'arrêt de ces multithérapies chez les patients chroniquement infectés s'accompagne dans la majorité des cas d'un rebond de la réplication virale. Cela suggère que la restauration immunitaire spécifique vis-à-vis du virus reste soit inexistante, soit en tout cas inefficace pour contrôler l'infection après l'arrêt des drogues. Ces observations ont amené plusieurs équipes à tenter de développer des stratégies d'immunothérapie afin de stimuler les réponses immunitaires antivirales.

En effet, ces réponses immunitaires existent *in vivo* dès la primo-infection, comme l'a montré l'observation de patients qui ont pu recevoir un traitement antirétroviral efficace au

début de la primo-infection par le VIH [3]. Dans ces cas, des réponses immunitaires CTL et T CD4 spécifiques persistantes ont pu être observées alors que celles-ci sont inexistantes et ne réapparaissent jamais chez les patients traités au moment de l'infection chronique. Cette observation, mal comprise pour l'instant, car elle contraste avec la réapparition de réponses immunitaires spécifiques vis-à-vis d'autres pathogènes comme le cytomégalovirus ou les mycobactéries par exemple, suggère la disparition des cellules effectrices soit en raison d'une introduction trop tardive des traitements, soit en raison du contrôle très efficace de la réplication virale et de l'absence de stimulation chronique suffisante pour maintenir des réponses lymphocytaires mémoires.

Le groupe de G. Franchini [4] a montré l'efficacité d'un vaccin thérapeutique associé à une multithérapie antirétrovirale lors de la primo-infection de macaques infectés par le SIV (*simian immunodeficiency virus*). Les singes ont reçu par voie intraveineuse une dose infectante de SIV qui a entraîné dans tous les cas une primo-infection avec une réplication virale importante. Deux semaines après l'injection du SIV, les singes ont reçu une multithérapie antirétrovirale associée ou non à un vaccin thérapeutique (Nyvac-SIV: virus atténué de la vaccine recombinant exprimant des épitopes de *gag-pol-env* du SIV). Les macaques n'ayant reçu que le vaccin thérapeutique sans antiviraux ont développé une très faible réponse immunitaire qui n'a pas empêché l'évolution vers la maladie. En revanche, les singes traités par l'association d'antiviraux et du vaccin ont développé une forte réponse CTL dirigée contre les épitopes de *gag* qui ont pu être testés, et également une réponse T CD4 spécifique vis-à-vis de ces épitopes. L'interruption du traitement antirétroviral au 6^e mois s'est accompagnée d'un rebond virologique dans la majorité

des cas. Cependant, celui-ci n'a été que transitoire chez 6 des 8 singes ayant reçu le vaccin thérapeutique associé au traitement antirétroviral. Un contrôle de l'éradication virale a été également observé chez 4 des 7 singes traités par antiviraux seuls et n'ayant pas reçu le vaccin thérapeutique, ce qui empêche de tirer une conclusion claire de cette stratégie d'immunothérapie. Cependant, l'induction d'une réponse immunitaire CD4 et CD8 spécifique du SIV, lors du rebond virologique suivant l'arrêt thérapeutique, chez les macaques ayant un contrôle de la réplication virale persistant jusqu'à 8 mois après l'arrêt du traitement, permet d'établir une corrélation entre le maintien de la réponse immunitaire et le contrôle virologique. En outre, cela suggère que débiter un traitement antirétroviral au cours de la primo-infection peut, sans nouvelle stimulation par un vaccin thérapeutique, permettre le développement d'une réponse immunitaire suffisante pour contrôler à terme la réplication virale après l'arrêt des traitements antirétroviraux. Cette observation tirée du modèle expérimental chez le macaque a pu être également établie chez les patients infectés par le VIH dans un travail récent du groupe de B. Walker [5]. En effet, un traitement antirétroviral a été administré dans les 72 heures après le diagnostic d'une primo-infection symptomatique par le VIH. Dans la majorité des cas, une réponse immunitaire CD4 forte, et CD8 plus faible, a pu être mise en évidence. L'arrêt du traitement antirétroviral s'est accompagné d'un rebond virologique dans tous les cas. La reprise transitoire du traitement antirétroviral, alternant avec des périodes d'arrêt, a permis d'obtenir dans tous les cas un contrôle de la charge virale comme l'atteste l'observation de patients sans traitement antirétroviral et une charge virale extrêmement faible

avec un recul médian de 6,5 mois. Dans tous les cas, on a pu observer une stimulation des réponses CTL et un maintien des réponses spécifiques T CD4 vis-à-vis du VIH.

L'ensemble de ces résultats montre que des réponses immunitaires efficaces peuvent être préservées grâce à l'introduction précoce du traitement antirétroviral lors de la primo-infection. Cependant, dans la pratique médicale courante, ce traitement est institué dans la majorité des cas chez des patients dont l'infection est chronique et ne permet pas de restaurer des réponses immunitaires suffisantes permettant d'espérer un contrôle à long terme de la réplication virale. La

question, en cours d'évaluation dans les essais thérapeutiques actuels, est de savoir s'il est possible, ou non, de stimuler les réponses immunitaires par l'utilisation de vaccins thérapeutiques chez ces patients qui ont le plus besoin de bénéficier d'interruption thérapeutique prolongée en raison des effets toxiques à long terme des médicaments antirétroviraux.

1. Matloubian M, Conception RJ, Ahmed R. CD4+ T cells are required to sustain CD8+ cytotoxic T-cell responses during chronic viral infection. *J Virol* 1994; 68: 8056-63.
2. Harrer T, Harrer E, Kalams SA, et al. Cytotoxic T lymphocytes in asymptomatic long-term non progressing HIV-1 infection. Breadth and specificity of the response and relation to *in vivo* viral

- quasispecies in a person with prolonged infection and low viral load. *J Immunol* 1996; 156: 2616-23.
3. Rosenberg ES, Billingsley JM, Caliendo AM, et al. Vigorous HIV-1 specific CD4+ specific T cell responses associated with control of viremia. *Science* 1997; 278: 1447-550.
 4. Hel Z, Venzon D, Poudyal M, et al. Viremia control following antiretroviral treatment and therapeutic immunization during primary SIV₂₅₁ infection of macaques. *Nat Med* 2000; 6: 1140-6.
 5. Rosenberg ES, Altfeld M, Poon SH, et al. Immune control of HIV-1 after early treatment of acute infection. *Nature* 2000; 407: 523-6.

Yves Lévy

Unité d'immunologie clinique, CHU-Henri-Mondor, 51, avenue du Maréchal de-Lattre-de-Tassigny, 94010 Créteil Cedex, France.

■■■■ BRÈVES ■■■■

■■■■ **Le prion infectieux se lie au plasminogène.** Distinguer la protéine prion responsable des encéphalopathies spongiformes subaiguës (ESB) transmissibles, PrP^{sc}, de la protéine normale ubiquitaire PrP^c permettrait de faire un nouveau pas dans le diagnostic de cette maladie. Malheureusement, les espoirs apportés par la caractérisation d'un anticorps monoclonal reconnaissant un épitope spécifique de PrP^{sc} (*m/s* 1998, n° 3, p. 374) se sont révélés sans suite. Aujourd'hui, le groupe de A. Aguzzi (Université de Zurich, Suisse) montre que la protéine PrP^{sc}, mais pas la protéine PrP^c, se lie au plasminogène [1], le précurseur de la plasmine, enzyme responsable de la dégradation de la fibrine. Les auteurs ont tout d'abord observé que les protéines de sérum de souris (mais aussi de sérums humains ou bovins), fixées sur des billes, contiennent des facteurs qui retiennent la protéine PrP²⁷⁻³⁰ (correspondant à la partie de PrP^{sc} résistante aux protéases). En utilisant des fractions de plasma humain, obtenues par chromatographie et précipitations, ils ont ensuite isolé certains composants fixant uniquement les protéines PrP^{sc} et PrP²⁷⁻³⁰, pour aboutir finalement au plasminogène. La fixation de PrP^{sc} au plasminogène est indépendante de la présence de calcium. Elle dépend

en revanche de la conformation de la protéine puisque sa dénaturation préalable (par l'urée ou le thiocyanate de guanidium) l'abolit. Enfin, les billes de plasminogène incubées préalablement avec la PrP^{sc} et injectées par voie intracérébrale chez des souris transgéniques pour le gène *PrP* provoquent une encéphalopathie. Cela démontre que le plasminogène fixe également l'agent responsable de l'infectiosité. Même s'il semble que tous les contrôles adéquats aient bien été effectués, il faut attendre des études complémentaires pour savoir si cette propriété de liaison de PrP^{sc} au plasminogène peut aboutir à un test diagnostique de l'ESB. Il restera aussi à déterminer si le plasminogène peut être un des transporteurs de la PrP^{sc} dans le sang.

[1. Fisher MB, et al. *Nature* 2000 408 : 479-82.]

■■■■ **Un cheval de Troie dans l'infection virale.** Parmi la dizaine de facteurs de transcription de la famille des IRF (*interferon regulatory factor*) qui a été impliquée dans des processus biologiques aussi variés que la réponse anti-virale ou la signalisation par les cytokines [1], le sous-type IRF-2 est un répresseur de

la transcription des gènes des interférons. Or, l'activation transcriptionnelle du gène *IFNβ* nécessite la formation d'un complexe associant différents facteurs de transcription tels que NFκB et ATF2/c-Jun [1]. Des chercheurs de la *Columbia University* montrent qu'IRF-2 exerce ses effets non pas en bloquant la machinerie basale de transcription (c'est-à-dire *via* TBP et TFIIB), mais en empêchant le recrutement, au niveau du complexe transcriptionnel évoqué ci-dessus, du co-activateur CBP et de la RNA polymérase II associée [2]. Cela est confirmé à l'échelon cellulaire puisque, en l'absence d'IRF2, le nombre de cellules exprimant de l'IFN-β après infection virale augmente très significativement. IRF-2 pourrait ainsi, en théorie, faciliter la propagation d'une infection virale. C'est d'ailleurs le cas, puisque l'IRF viral codé par le virus herpétique lié au sarcome de Kaposi agit comme un répresseur transcriptionnel des interférons en bloquant l'activité de p300, co-activateur souvent retrouvé associé au CBP [3].

[1. Mamane Y, et al. *Gene* 1999 ; 237 : 1-14.]

[2. Senger K, et al. *Mol Cell* 2000 ; 6 : 931-7.]

[3. Li M, et al. *Mol Cell Biol* 2000 ; 20 : 8254-63.]