



Le but de SIDABLOG est d'exposer, par le biais de lettres d'informations bimensuelles accessibles à tous, le contenu d'articles scientifiques récemment publiés dans les plus importantes revues internationales.

Les lymphocytes T CD4+ ont-ils une action directe ?

On sait depuis longtemps que le VIH s'attaque principalement aux lymphocytes T CD4+ (LT CD4) et aux macrophages. Ceux-là interviennent dans toute réponse immunitaire. Ainsi, on sait depuis longtemps que les LT CD4 jouent un rôle central dans la lutte contre le VIH. On vient de découvrir que son action est à la fois directe et indirecte¹.

On a très vite observé l'action indirecte des LT CD4 contre les cellules infectées. Ils stimulent l'action des lymphocytes T CD8+ (LT CD8) qui détruisent les cellules infectées : les LT CD4 infectés et les macrophages infectés. Ils stimulent aussi les lymphocytes B pour produire des anticorps. Ils contribuent ainsi à réduire la quantité de virus susceptibles d'infecter de nouvelles cellules. Cette action des LT CD4 se fait par la sécrétion de facteurs cellulaires².

Pour d'autres infections les LT CD4 peuvent avoir une action directe³. Jusqu'alors cette règle n'était pas confirmée dans le cas du VIH. On n'avait pu observer jusque là que leur rôle indirect, plus facile à repérer dans la mesure où ces cellules sont aussi la cible du VIH.

Les chercheurs sont partis de l'idée que les LT CD4 devaient avoir une action directe sur les cellules cibles du virus. Le modèle qu'ils ont employé est le Rhésus Macaque infecté avec le Virus de l'Immunodéficience Simienne⁴ et présentant naturellement une réponse immune de type contrôleur élite⁵. Il s'agit d'une population infectée particulière car elle est capable de contrôler naturellement l'infection. Les observer permet de mieux comprendre la lutte directe des LT CD4 contre le virus. Les biologistes observent que chez ces animaux, les LT CD4 induits dans le cadre d'une réponse immunitaire anti-VIH sont dirigés essentiellement vers 2 protéines du virus⁶.

¹ **Gag- and Nef-specific CD4⁺ T cells recognize and inhibit SIV replication in infected macrophages early after infection.** Jonah B. Sacha, Juan P. Giraldo-Vela, Matthew B. Buechler, Mauricio A. Martins, Nicholas J. Maness, Chungwon Chung, Lyle T. Wallace, Enrique J. Leon, Thomas C. Friedrich, Nancy A. Wilson, Atsunobu Hiraoka, and David I. Watkins. *PNAS*, published Online before print May 28, 2009.

² En particuliers les interleukines 2 et 21. Voir lettre SIDABLOG n°17.

³ Cela a été montré dans le cas d'infections par le cytomégalo virus et le virus de l'hépatite C.

⁴ Pour étudier les LT CD4 contre le VIH, les auteurs ont éliminé expérimentalement les LT CD8 des animaux infectés.

⁵ Voir **lettre SIDABLOG n°11** ou l'article : **HIV controllers: how do they tame the virus?** Sáez-Cirión A, Pancino G, Sinet M, Venet A, Lambotte O; ANRS EP36 HIV CONTROLLERS study group. *Trends Immunol.* 2007 Dec;28(12):532-40.

⁶ Les protéines virales Gag et Nef.

La première hypothèse testée a été la reconnaissance des LT CD4 infectés par les LT CD4 non infectés (voir **Figure 1**). Ils ont donc évalué la capacité de ces cellules à repérer les LT CD4 infectées. Les résultats sont sans équivoque : l'action de ces cellules sur leurs homologues infectés est nulle.

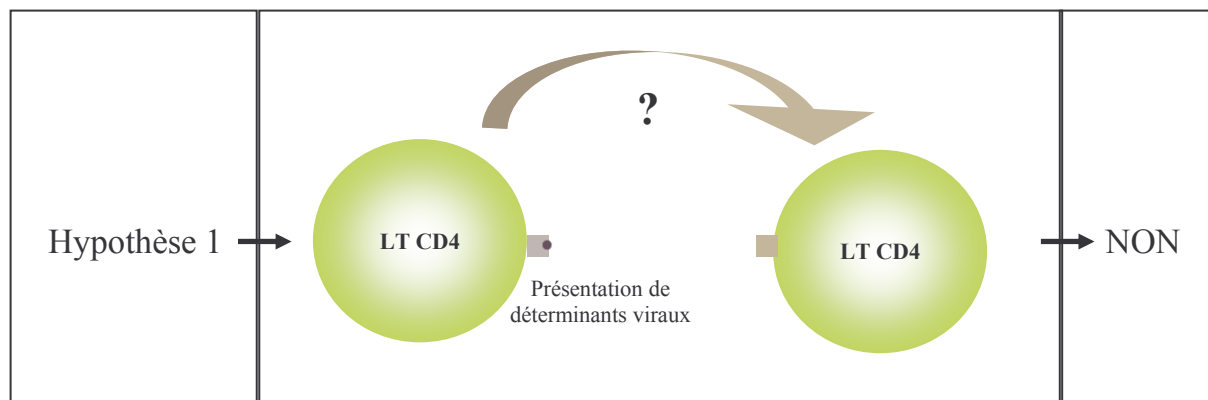


Figure 1 : Les lymphocytes T CD4+ sont capables de reconnaître les lymphocytes T CD4+ infectés.

Ils ont alors émis une seconde hypothèse. Les LT CD4 qui luttent contre le virus seraient capables d'engager une réponse immunitaire en présence du second type de cellules cibles du VIH, les macrophages (voir **Figure 2**). Les chercheurs ont voulu apprécier la capacité des LT CD4 à reconnaître des macrophages infectés. Ils observent qu'une reconnaissance des macrophages a lieu, qu'elle est rapide (dès 1-2h) et maximale entre 6 à 12h. Les LT CD4 ont donc la possibilité d'engager une réponse cellulaire en présence de macrophages infectés.

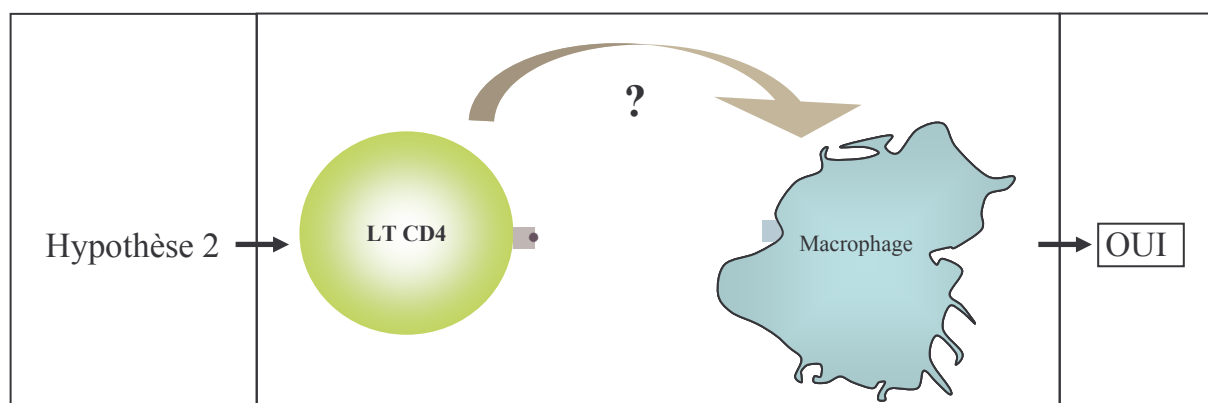


Figure 2 : Les lymphocytes T CD4+ sont capables de reconnaître les macrophages infectés.

Finale­ment, ces résultats replacés dans le contexte gé­néral de l'infection nous apprennent comment les LT CD4 concourent au contrôle de l'infection (voir **Figure 3**). D'une part, ils reconnaissent les macrophages infectés et sont capables de les éliminer. D'autre part, ils stimulent l'action des LT CD8 qui fournissent une réponse particulière­ment efficace dans la destruction de LT CD4 et de macrophages infectés. Cette seconde action des LT CD4 se fait au moins en partie par la sécrétion de facteurs cellulaires dont les interleukines 2 et 21 (voir¹).

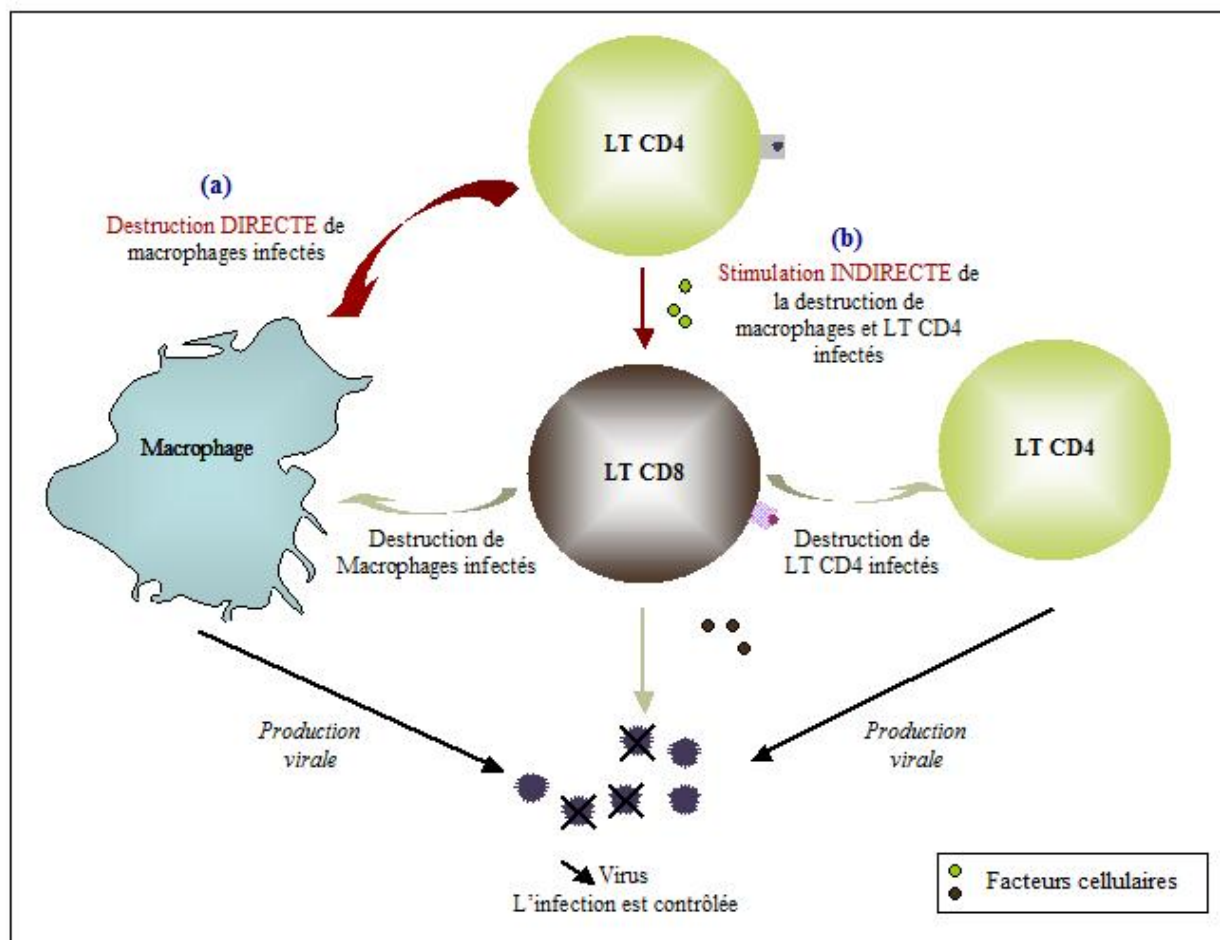


Figure 3 : Contribution des Lymphocytes T CD4+ au contrôle de l'infection virale :

- (a)** - Les LT CD4 agissent directement en détruisant les macrophages infectés.
- (b)** - Les LT CD4 stimulent la réponse antivirale des LT CD8 (de loin la plus efficace) en sécrétant des facteurs cellulaires.

L'action des LT CD4 sur les macrophages est intéressante à plus d'un titre. Elle doit contribuer d'une part à réduire la production virale puisque ces cellules produisent massivement et surtout régulièrement du virus infectieux. Elle doit d'autre part limiter la constitution du réservoir de virus latents dont les macrophages infectés sont les facteurs

essentiels. La rapidité avec laquelle se fait cette destruction directe est importante et utile puisque l'on sait que les premières heures sont cruciales pour l'établissement d'une infection et de son devenir.

Ce mécanisme, normalement présent chez toute personne infectée, est sans doute particulièrement efficace chez certains contrôleurs élites. Et bien qu'à ce jour aucune particularité n'ait été répertoriée chez cette population en ce qui concerne le nombre et le fonctionnement de ses LT CD4, ces études et quelques autres, devraient permettre de mieux comprendre la réponse immunitaire observée chez ces personnes. Ces résultats sont stimulants pour le développement d'approches thérapeutiques susceptibles de reproduire les mécanismes de résistance naturelle au VIH.