Comprendre les mécanismes impliqués dans le contrôle viral et la maîtrise de l'infection par le VIH chez les patients appelés «contrôleurs » reste un enjeu majeur de la recherche sur le VIH, promesse de possibles nouvelles stratégies thérapeutiques. Deux études menées par l'équipe du Dr Asier Sáez-Cirión (Institut Pasteur) et ses collègues du CEA, des universités Paris Descartes, Paris sud et Paul Sabatier Toulouse, de l'Inserm et de l'AP-HP permettent de mettre en lumière les particularités des lymphocytes T CD8+ ainsi que les facteurs pouvant optimiser leurs fonctionnalités chez les individus contrôlant l'infection. Ces travaux sont soutenus par l'ANRS, la fondation MSDAVENIR, la Commission Européenne et Sidaction. Ces résultats sont présentés le 25 juillet lors de la 9ème conférence sur le VIH/Sida (IAS 2017) organisée par l'International Aids Society et l'ANRS, qui se déroule du 23 au 26 juillet 2017, à Paris.

Le terme «contrôleur» désigne des patients infectés par le Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH) qui ont naturellement la capacité de maîtriser l'infection sans traitement. Chez ces rares individus, la charge virale est contrôlée par le système immunitaire et reste en dessous du seuil de détection. Les mécanismes précis mis en jeu dans la réponse à l'infection restent actuellement une énigme. Cependant, le rôle joué par les lymphocytes T CD8+ (LTCD8+) semble majeur dans la mise en place de ce contrôle.

L'étude ANRS SIC a été conduite par les équipes des Dr. Asier Sáez-Cirión (Institut Pasteur) et Bruno Vaslin (CEA) et leurs collègues des Universités Paris Descartes et Paul Sabatier Toulouse, de l'Ap-HP et de l'Inserm avec le soutien de l'ANRS et de la fondation MSDAVENIR. Les chercheurs ont reproduit le phénomène d'individus « contrôleurs » chez des macaques infectés par le virus de l'immunodéficience simienne (SIV) pour décrypter les mécanismes sous-tendant le contrôle viral naturel. Trois groupes de macaques ont été comparés :

- deux groupes « contrôleurs », certains animaux recevant une dose virale faible de SIV, les autres possédant des caractéristiques génétiques favorables (Complexe Majeur d'Histocompatibilité)

- un troisième groupe « témoins » dont les individus ne possédaient pas les caractéristiques génétiques favorables et qui ont reçu une forte dose de SIV.

Tous les animaux ont développé une réponse CD8+ contre le SIV dans les jours qui ont suivi l'infection. Cette réponse était dans un premier temps peu efficace, puis, chez les contrôleurs les cellules CD8+ ont acquis au fil des mois une capacité optimale à éliminer les cellules CD4+ infectées. L'acquisition de cette capacité a coïncidé avec le contrôle du virus dans tout l'organisme. Les chercheurs ont
par ailleurs
observé une quantité moins importante de cellules infectées dans les ganglions des individus contrôleurs 15 jours après l'infection. Ainsi, chez les individus non contrôleurs, le fait qu'il y ait une forte quantité de virus dans les ganglions semble entraver la maturation des LT CD8+. Selon le Dr Asier Sáez-Cirión
,
«
c
es résultats nous montrent que le développement d'une réponse CD8+ efficace contre le virus nécessite un processus de maturation de plusieurs semaines qui n'a lieu que chez quelques sujets. Ceci semble dépendre de la préservation précoce de l'environnement des ganglions où se déroule cette maturation. De plus, le développement d'une réponse efficace ne semble pas dépendant des caractéristiques génétiques des individus infectés, ce qui laisse entrevoir la possibilité de l'induire dans la population générale.
»

Dans une deuxième étude menée par l'équipe du Dr. Asier Sáez-Cirión et ses collègues de l'Inserm, de l'université Paris Sud et de l'AP-HP avec le soutien de l'ANRS, de l'Union Européenne et du Sidaction dans le cadre de la cohorte ANRS CO21 CODEX, les chercheurs ont décrypté les caractéristiques des LT CD8+ mémoires spécifiques du VIH associés au contrôle de l'infection. En analysant individuellement le profil d'expression génique de plus d'un millier de ces cellules, les chercheurs ont pu confirmer des différences intrinsèques entre les cellules d'individus contrôleurs et non-contrôleurs. Alors que les cellules des patients non-contrôleurs sont programmées pour se multiplier et utilisent le glucose comme source

d'énergie rapide, les cellules de patients contrôleurs sont programmées pour survivre, produire rapidement des molécules antivirales et sont capables de mobiliser plusieurs sources d'énergie. Ces caractéristiques les rendent plus adaptables et efficaces, en particulier dans les sites de multiplication virale. « *Ces résultats nous montrent que la réponse CD8+ des individus contrôleurs est due à une programmation différente de leurs Lymphocytes T CD8+ mémoires spécifique du VIH* » explique le Dr Asier Sáez-Cirión « *Cela nous donne des pistes précieuses sur le programme cellulaire qu'il faudrait induire à travers des vaccins ou immuno thérapies afin de reproduire cette réponse chez d'autres sujets.* »

Ces travaux sont présentés le 25 juillet lors de la 9ème conférence sur le VIH/Sida (IAS 2017) organisée par l'International Aids Society et l'ANRS, qui se déroule du 23 au 26 juillet 2017, à Paris.

Sources:

Early anti-SIV CD8+ T-cell antiviral activity is associated with durable elite control of SIV infection in

macaques carrying or not protective MHC alleles - the ANRS SIC study (oral).

C. Passaes[1], A. Millet[2], V. Madelain[3], V. Monceaux[1], A. David[1], P. Versmisse[4], N. Sylla[5], M. Ploquin
1
, D. Duffy
7,5
, C. Joubert
5
, A. Blancher
8
, N. Bosquet

5

, R. Le Grand
5

, G. Pancino
4

, M. Muller-Trutwin
1

, J. Guedj
3

, V. Avettand-Fenoel
2

, C. Rouzioux
2

, B. Vaslin
5

, A.Sáez-Cirión
1

[1]Pasteur Institute, Unité HIV, Inflammation et Persistance, Départements de Virologie et Immunologie, Paris, France, [2]EA 7327, Université Paris-Descartes, AP-HP, Service de Virologie Hôpital Necker-Enfants Malades, Paris, France, [3]Inserm UMR 738 – University Paris Diderot, Paris, France,
4

Pasteur Institute, Unité de Régulations des Infections Rétrovirales, Paris, France,
5

CEA, Université Paris Sud, Inserm U1184, Immunology of Viral Infections and Autoimmune Diseases, IDMIT department, , , IBFJ, Fontenay-aux-Roses, France,
7

Pasteur Institute, Laboratoire Immunobiologie des Cellules Dendritiques, Département d'Immunologie, Paris, France,
8

Université Toulouse III - Paul Sabatier, Laboratoire d'Immunogénétique Moléculaire, Toulouse, France

HIV-specific CD8+ T cells from natural HIV-1 controllers have a distinct signature associated with

enhanced metabolic plasticity and antiviral function. ANRS CO21 CODEX (poster).

M. Angin[1], S. Volant[2], C. Lecuroux[3], M.-A. Dillies[2], F. Boufassa[4], M. Muller-Trutwin[1], O. Lambotte [5], A. Sáez-Cirión [1], ANRS CO21

CODEX Study Group

[1]Institut Pasteur, Unité HIV Inflammation et Persistance, Paris, France, [2]Institut Pasteur, Bioinformatics and Biostatistics Hub - C3BI, USR 3756 IP CNRS, Paris, France, [3] INSERM UMR 1184, Immunologie des Maladies Virales et Autoimmunes (IMVA)., Le Kremlin