

Un inhibiteur de la protéase du VIH modifie la réponse des lymphocytes T CD8 : nouvelles applications thérapeutiques

La thérapeutique anti-VIH s'est enrichie récemment de nouveaux inhibiteurs enzymatiques, les inhibiteurs de la protéase du VIH-1 [1]. Ces médicaments (ritonavir, indinavir, saquinavir, nelfinavir) induisent un blocage quasi immédiat et complet de la réplication virale, ce qui a permis de mesurer les quantités produites et la clairance des virions chez les sujets infectés [2]. Les conséquences favorables de la diminution de la charge virale chez les patients traités par ces inhibiteurs sont évidentes tant au plan individuel qu'au plan épidémiologique. Une restauration relativement lente et partielle des fonctions immunitaires fait suite à la baisse de la charge virale avec, comme marqueur biologique le plus apparent, l'augmentation du nombre de lymphocytes T CD4 circulants (*m/s 1998, n° 4, p. 506*).

Les effets bénéfiques des inhibiteurs de la protéase du VIH expliquent l'emploi de plus en plus large et précoce de ces médicaments qui ne sont pourtant pas dénués de toxicité et d'effets secondaires propres à chacun d'eux. En outre, la réactivation de certains virus comme le cytomégalo-virus (CMV) et les virus de l'hépatite B et C a été observée [3-6]. La réactivation de ces infections paraît donc paradoxale chez des patients qui, par ailleurs, améliorent leurs fonctions immunitaires et voient le nombre d'infections opportunistes diminuer. Or, comme pour beaucoup d'infections virales persistantes, la réponse cytotoxique des lymphocytes T CD8

est le principal effecteur immunitaire impliqué dans le contrôle de l'infection par ces virus. Ces observations nous ont conduits à proposer l'hypothèse selon laquelle certains inhibiteurs de la protéase du VIH provoqueraient, outre le blocage de la réplication virale, un défaut de présentation des antigènes aux lymphocytes T CD8 ; la réponse cytotoxique anti-virale diminuerait, ce qui favoriserait la réactivation d'autres virus dont la réplication n'est pas bloquée par le ritonavir et le saquinavir.

Nous avons testé les effets du ritonavir sur la réponse immunitaire lors de l'infection de la souris par le virus de la chorioméningite lymphocytaire (LCMV), un modèle d'infection virale chronique par un virus non cytopathogène. Dans ce modèle, la maladie associée à l'infection et le passage à la chronicité dépendent essentiellement de la qualité de la réponse immunitaire [7]. La réponse cytotoxique est responsable du contrôle de la multiplication virale initiale et de l'immunopathologie éventuelle, alors que les anticorps neutralisants apparaissent secondairement et bloquent la réplication virale. Les souris infectées par injection du LCMV dans le coussinet plantaire développent une inflammation locale avec œdème réactionnel qui, pendant les premiers jours de l'infection, est une mesure directe de l'intensité de la réponse cytotoxique anti-virale [8]. Ce gonflement du coussinet plantaire est très fortement réduit lorsque les souris reçoivent du

ritonavir par voie orale ou parentérale, ce qui indique que la réponse cytotoxique anti-LCMV est atténuée [9]. Au cours d'une infection systémique, la population lymphocytaire T CD8 croît rapidement et le pouvoir lytique des lymphocytes vis-à-vis des cellules cibles infectées est important. Ces deux réactions du système immunitaire sont inhibées chez les souris traitées par le ritonavir, ce qui se traduit par une diminution de la clairance du virus [9]. Le ritonavir provoque donc une forte réduction de la réponse cytotoxique dirigée contre le virus.

Bien que le mode d'action du ritonavir soit sans doute complexe, une cible moléculaire a néanmoins été identifiée. Il s'agit du protéasome, une entité multicatalytique du cytosol qui joue un rôle primordial dans la dégradation des protéines et la production des peptides antigéniques présentés aux lymphocytes T CD8 par l'intermédiaire des molécules de classe I du complexe majeur d'histocompatibilité [10]. *In vitro*, l'activité du protéasome est modifiée par le ritonavir : l'hydrolyse des peptides synthétiques au niveau des tyrosines est inhibée alors que le clivage au niveau des arginines est facilité [9]. Cette modification globale de l'activité enzymatique du protéasome est compatible avec la survie des cellules, contrairement aux inhibiteurs classiques du protéasome qui bloquent toutes les activités enzymatiques et tuent rapidement les cellules. Cette étude montre que le ritonavir tel

qu'il est utilisé en thérapeutique anti-VIH peut avoir une double action : le blocage de la réplication du VIH et une réduction de la réponse cytotoxique dirigée contre le virus.

Si la réponse cytotoxique des lymphocytes T CD8 est un élément essentiel du contrôle de la réplication virale en tuant les cellules infectées et en produisant des cytokines, elle peut également contribuer au développement d'une immunopathologie comme c'est le cas lors des infections par le LCMV chez la souris et par les virus de l'hépatite B et C chez l'homme [11-15]). L'immunopathologie du SIDA peut résulter de la destruction, par les lymphocytes T CD8, des lymphocytes T CD4 et des cellules infectées présentatrices d'antigènes telles que les cellules dendritiques. Dans le cadre d'une trithérapie lors de laquelle la réplication virale est de toute façon bloquée, l'écrasement de la réponse cytotoxique serait bénéfique car elle réduirait cette immunopathologie. C'est en tout cas ce que l'on peut espérer de l'utilisation à

bon escient d'un médicament comme le ritonavir qui possède le pouvoir étonnant de bloquer la réplication du VIH et d'atténuer la réponse cytotoxique antivirale.

Le champ d'application thérapeutique de ce type de médicament est vaste car, contrairement aux immunosuppresseurs classiques qui bloquent l'activation des lymphocytes T CD4 et CD8, le ritonavir n'agit qu'au niveau de la présentation des antigènes aux lymphocytes T CD8 et n'interfère pas avec la présentation des antigènes aux lymphocytes T CD4 aux concentrations thérapeutiques (figure 1). Cela permet d'envisager une modulation de l'équilibre CD4/CD8 en ajustant la réponse CD8 pour en diminuer les effets nocifs. Cette hypothèse pourrait être testée dans certains modèles de transplantation d'organe ainsi que dans des modèles de maladies auto-immunes comme l'encéphalite allergique expérimentale. Mais surtout, la modulation de l'équilibre CD4/CD8 pourrait être rapidement exploitée

lors d'infections chroniques par des virus non ou peu cytopathogènes. A titre d'exemple, l'utilisation d'un médicament tel que le ritonavir dans l'infection chronique par le virus de l'hépatite C pourrait entraîner une diminution de la réponse cytotoxique et donc des effets immunopathologiques avec des conséquences cliniques favorables. Le fait qu'une proportion très importante de patients infectés par le VHC progresse vers la chronicité indique que la réponse des lymphocytes T cytotoxiques anti-VHC ne suffit pas à éliminer le virus. Au rôle protecteur des lymphocytes T cytotoxiques s'associe souvent la destruction du tissu hépatique et les patients qui ont une forte activité cytotoxique anti-VHC ont, certes, une virémie plus basse mais ont également des concentrations plus élevées de transaminases [16]. La réduction de l'activité des lymphocytes T CD8 anti-VHC pourrait donc être une bonne stratégie pour diminuer l'immunopathologie et favoriser le développement d'une immunité humorale protectrice. Cette hypothèse s'appuie sur l'importante bibliographie consacrée à l'hépatite C mais aussi sur la guérison d'une hépatite B chronique concomitante à la prise de ritonavir chez un patient doublement infecté par le VIH et le VHB [4]. Lors de l'infection par le virus de l'hépatite B, une trop forte réponse cytotoxique est associée à des manifestations cliniques majeures et une réponse inadaptée mène à la persistance de la réplication virale et au développement d'une hépatite chronique active. En revanche, la présence d'anticorps neutralisants bloque la réplication virale, signe la maladie et protège d'une surinfection. *In vitro* au moins, les lymphocytes T CD8 spécifiques du virus peuvent tuer les cellules B sécrétrices d'anticorps neutralisants. Il est donc possible que l'introduction du ritonavir dans le traitement de ce patient ait provoqué une restauration partielle des fonctions immunitaires qui, associée à une diminution de l'activité cytotoxique et de l'immunopathologie, s'est manifestée par l'émergence d'une réponse anticorps suffisante pour obtenir la guérison. C'est en

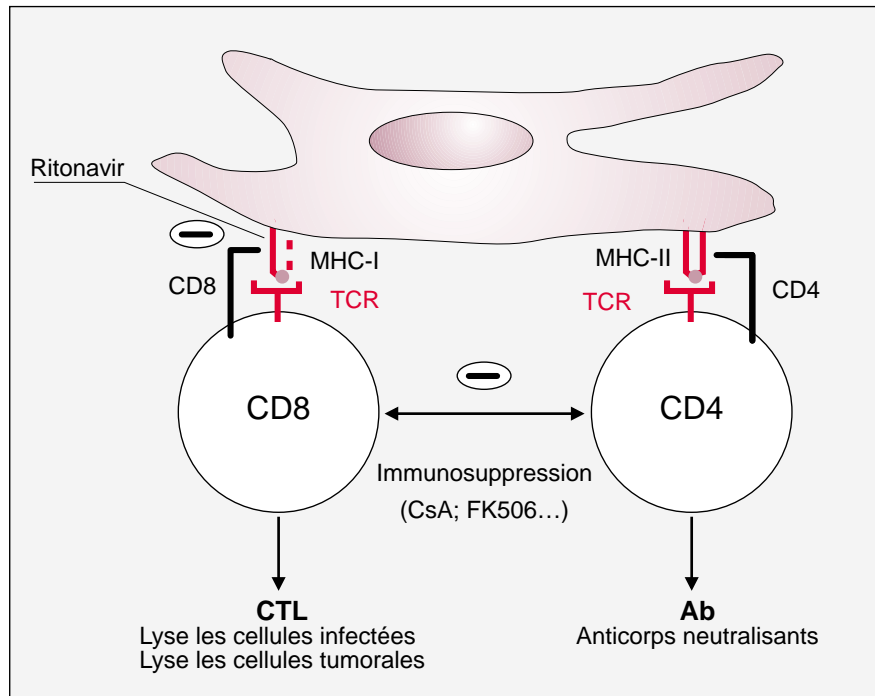


Figure 1. Effet du ritonavir sur la réponse immunitaire. Le ritonavir inhibe la présentation des antigènes aux lymphocytes T CD8 en modifiant l'activité du protéasome. Il est sans effet sur la présentation des antigènes aux lymphocytes T CD4 aux concentrations thérapeutiques. Le ritonavir agit ainsi par deux mécanismes : l'inhibition de la réplication du VIH et la réduction de la réponse cytotoxique.

tout cas ce que laisse penser l'évolution de la virémie, des concentrations de transaminases et d'anticorps neutralisants chez ce patient.

Si la réduction de l'activité cytotoxique du système immunitaire se manifeste parfois par la réactivation de certains virus, elle peut aussi se traduire par un affaiblissement de la surveillance immunologique et un risque accru d'apparition de cancer lors de traitement à long terme. Cependant, si le ritonavir inhibe *in vitro* la présentation de certains antigènes de tumeur, aucun lien n'a encore été fait entre l'utilisation de ce médicament et l'apparition de cancer [9]. Des études prospectives permettront de préciser le rôle du protéasome dans la genèse des antigènes tumoraux et l'importance relative des lymphocytes T CD8 dans le contrôle des tumeurs.

Le ritonavir est un médicament très efficace dans le traitement de l'infection par le VIH qui pourrait avoir de nouvelles applications thérapeutiques grâce à son action sur le protéasome. Les essais cliniques pilotes dans différentes affections indépendantes du VIH nous diront quel est réellement le champ d'application thérapeutique de ce type de médicament. Parmi les autres inhibiteurs de la protéase du VIH, le saquinavir possède aussi la propriété de modifier l'activité du protéasome mais avec une efficacité moindre que celle du ritonavir. Le nelfinavir et l'indinavir ne semblent pas avoir d'effet sur le protéasome ■

RÉFÉRENCES

1. Richman DD. HIV therapeutics. *Science* 1996; 272: 1886-8.
2. Bursaux E. Dynamique du VIH *in vivo*. *Med Sci* 1996; 12: 820-1.
3. Jacobson MA, Zegans M, Pavan PR, et al. Cytomegalovirus retinitis after initiation of highly active antiretroviral therapy. *Lancet* 1997; 349: 1443-5.
4. Carr A, Cooper DA. Restoration of immunity to chronic hepatitis B infection in HIV-infected patient on protease inhibitor. *Lancet* 1997; 349: 995-6.
5. Rutschmann OT, Negro F, Hirschel B, et al. Impact of treatment with human immunodeficiency virus (HIV) protease inhibitors on hepatitis C viremia in patients coinfecting with HIV. *J Infect Dis* 1998; 177: 783-5.
6. Perrin L, Telenti A. HIV treatment failure: testing from HIV resistance in clinical practice. *Science* 1998; 280: 1871-3.
7. Kagi D, Hengartner H. Different roles for cytotoxic T cells in the control of infections with cytopathic versus non-cytopathic viruses. *Curr Opin Immunol* 1996; 8: 472-7.
8. Zinkernagel RM, Leist T, Hengartner H, Althage A. Susceptibility to lymphocytic choriomeningitis virus isolates correlates directly with early and high cytotoxic T cell activity as well as with foodpad swelling reaction, and all three are regulated by H-2D. *J Exp Med* 1985; 162: 2125-41.
9. André P, Groettrup M, Klenerman P, et al. An inhibitor of HIV-1 protease modulates proteasome activity, antigen presentation and T cell responses. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95: 13120-4.
10. Bahram S. Transporteurs de peptides et présentation de l'antigène. *Med Sci* 1993; 9: 1204-13.
11. Zinkernagel RM, Doherty PC. MHC restricted T cells: studies on the biological role of polymorphic major transplantation anti-

gens determining T cell restriction specificity, function, and responsiveness. *Adv Immunol* 1979; 27: 51-177.

12. Buchmeier M, Welsh RM, Dutko FJ, Oldstone MBA. The virology and immunobiology of lymphocytic choriomeningitis virus infection. *Adv Immunol* 1980; 30: 275-331.

13. Barnaba V, Franco A, Alberti R, et al. Selective killing of hepatitis B envelope antigen-specific B cells by class I-restricted exogenous antigen-specific T lymphocytes. *Nature* 1990; 345: 258-60.

14. Kiefersauer S, Reiter C, Eisenburg J, Diepolder HM, Rieber EP, Riethmüller G, Gruber R. Depletion of CD8 T lymphocytes by murine monoclonal CD8 antibodies and restored specific T cell proliferation *in vivo* in a patient with chronic hepatitis C. *J Immunol* 1997; 159: 4064-71.

15. Tsai S, et al. Immune response to a hepatitis C virus non structural protein in chronic hepatitis C virus infection. *J Hepatol* 1993; 21: 403.

16. Neuman AU, Lam NP, Dahari H, Gretch DR, Wiley TE, Layden TJ, Perelson AS. Hepatitis C viral dynamics *in vivo* and the anti-viral efficacy of interferon alpha therapy. *Science* 1998; 282: 103-7.

Patrice André

CHU de Rennes, 35033 Rennes Cedex, France.

Vincent Lotteau

Inserm, Immunologie moléculaire ENS de Lyon, 46, allée d'Italie, 69364 Lyon Cedex 07, France.

TIRÉS À PART

V. Lotteau.