

Vers une nouvelle piste pour contrer les virus persistants

Les chercheurs pourraient bien avoir sous-estimé la contribution d'un des acteurs du système immunitaire, les anticorps, dans la lutte contre certains virus persistants dont fait partie celui du sida ou de l'hépatite C

La plupart des virus qui infectent l'être humain ne sont que de passage. Dans l'écrasante majorité des cas, le corps arrive à s'en débarrasser tout seul (moyennant quelque fièvre, toux et autre nez qui coule) tout en bénéficiant d'une mise à jour de son système immunitaire. Quelques-uns de ces hôtes indésirables, pourtant, sont persistants. Autrement dit, une proportion variable des personnes contaminées le reste jusqu'à la fin de ses jours. C'est le cas notamment pour le virus du sida (persistant chez 100% des patients), celui de l'hépatite C (60-80% des patients) et celui de l'hépatite B (10% des patients). Mais d'où viennent ces différences? Dans un article paru le 6 avril 2009 dans la revue *PLoS Biology*, l'équipe de Daniel Pinschewer apporte un élément permettant de mieux comprendre le phénomène. Cette étude montre que la contribution d'un des acteurs du système immunitaire, le lymphocyte B, a été jusqu'ici sous-estimée. Cet élément nouveau pourrait rediriger la recherche de nouveaux vaccins qui, dans les cas du VIH (virus de l'immunodéficience humaine) et de l'hépatite C, est toujours infructueuse.

RECONNAÎTRE ET ÉLIMINER

Dans son arsenal, le système immunitaire humain possède, entre autres, deux bras armés pour combattre les virus lorsque ceux-ci entrent dans l'organisme. Le premier est composé de lymphocytes T. Ces globules blancs sont capables de reconnaître et d'éliminer directement les cellules infectées. Le second est formé de lymphocytes B. Il s'agit de cellules dont la tâche principale est de produire des anticorps, c'est-à-dire des molécules qui se lient à des particules virales (circulant librement) ou à des structures virales disposées à la surface des cellules infectées. Cette action peut soit neutraliser ces

DANIEL PINSCHEWER
professeur adjoint au Département de pathologie et immunologie, Faculté de médecine

«corps étrangers», soit simplement les «marquer» de façon qu'ils puissent être reconnus et dégradés par d'autres mécanismes immunitaires.

Les lymphocytes B fournissent à l'organisme une défense capable de s'adapter à quasiment n'importe quel intrus. Chacune de ces cellules produit un seul type d'anticorps qui est quasiment à chaque fois différent de celui de sa voisine. Comme les lymphocytes B se comptent par milliards, cette

gigantesque variété permet au corps humain de produire potentiellement des anticorps spécifiques à chaque virus existant dans la nature. Ainsi, lorsqu'un nouveau pathogène infecte l'organisme, l'anticorps qui lui correspond est sélectionné, provoquant la multiplication à grande vitesse du lymphocyte qui le produit. La plupart du temps, le système immunitaire mémorise l'identité du virus en cas d'attaque ultérieure.

«On sait depuis longtemps que les infections virales persistantes provoquent une réponse immunitaire dite cellulaire, caractérisée par la mobilisation des lymphocytes T, explique Daniel Pinschewer. En fait, l'hypothèse qui a prévalu au cours des dernières décennies, étayée par de nombreuses études, c'est que cette réponse était essentielle et suffisante, les anticorps, eux, ne jouant qu'un rôle mineur, voire négligeable.» Un des éléments étayant cette affirmation est que certains virus persistants, surtout celui du sida, ont un pouvoir de mutation important qui leur permet d'échapper aux anticorps.

Cette manière de voir les choses semble toutefois de moins en moins capable d'expliquer toutes les observations cliniques. Par exemple, l'essai clinique de phase II d'un candidat vaccin antisida (STEP) a dû être abandonné en septembre 2007. Ce vaccin était basé sur la seule réponse de lymphocytes T appelés CD8+

Il avait donné de bons résultats en laboratoire, mais, une fois inoculé à des volontaires faisant partie de catégories dites à risques, sa protection contre l'infection s'est avérée nulle. Ce qui démontre que la stimulation de la réponse immunitaire T contre les infections persistantes est certes nécessaire, mais clairement insuffisante.

SOURIS TRANSGÉNIQUES

Pour tenter d'en savoir plus, les chercheurs genevois ont commencé une étude avec des souris transgéniques et un virus appelé LCMV. «Il n'existe pas d'équivalent du virus du sida ou de l'hépatite C chez les rongeurs, précise Daniel Pinschewer. Mais le LCMV joue parfaitement le rôle de modèle. Depuis presque un siècle, l'étude de son mode de fonctionnement chez la souris a en effet permis de réaliser de nombreuses découvertes au sujet des infections persistantes chez l'homme.»

Les chercheurs ont alors administré le virus à différents types de souris. Certains rongeurs fabriquent des anticorps, mais justement pas ceux qui sont spécifiques au LCMV. D'autres ont été transformés génétiquement de façon à être incapables de produire les phases initiales ou tardives de la réponse immunitaire impliquant les anticorps. Des souris «normales» ont servi de comparaison.

Les expériences ont montré que la présence d'anticorps spécifiques et une réponse immunitaire initiale correcte sont essentielles pour la réduction de la charge virale et son élimination totale. «Cela peut sembler une conclusion simple, mais c'est la première fois que l'on a pu le démontrer, précise Daniel Pinschewer. Si nos résultats sont transposables à l'être humain, cela signifie que pour fabriquer un vaccin efficace contre des infections virales persistantes, il faudra développer des produits qui induisent à la fois une réponse immunitaire T et B.» ■

Anton Vos