



Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-19. The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect, the company's public news and information website.

Elsevier hereby grants permission to make all its COVID-19-related research that is available on the COVID-19 resource centre - including this research content - immediately available in PubMed Central and other publicly funded repositories, such as the WHO COVID database with rights for unrestricted research re-use and analyses in any form or by any means with acknowledgement of the original source. These permissions are granted for free by Elsevier for as long as the COVID-19 resource centre remains active.

Impact d'une nouvelle famille sur les stratégies thérapeutiques : le point de vue de l'immunologue

P. Corbeau

*Immunologie, Hôpital Carémeau, Place du Pr. Robert Debré - 30029 Nîmes cedex 9, France
Immunologie, Hôpital Saint-Eloi, 191, avenue du Doyen Gaston Giraud, 34295 Montpellier cedex 5, France*

L'utilisation d'antagonistes de CCR5 pose trois grandes questions pour lesquelles des données récentes apportent des informations.

1. Les antagonistes de CCR5 risquent-ils de provoquer une communication R5 → X4 ?

Les antagonistes de CCR5 sont efficaces sur des virus qui utilisent CCR5... Mais en fait, il y a très peu de virus qui utilisent exclusivement CXCR4. La très grande majorité des virus qui utilisent CXCR4 utilisent aussi CCR5, et même plus efficacement [1, 2].

Ceci est plutôt rassurant par rapport à l'utilisation des anti-CCR5, et explique probablement les résultats récemment publiés par Saag [3] qui montrent que chez les patients infectés par des virus autres que R5 purs, la réponse virologique au maraviroc n'est pas plus mauvaise que sous placebo, et que la réponse immunologique est meilleure.

Les virus X4 trouvés chez les patients en échec de MVC sont des virus pré-existants. L'expansion de cette population virale pré-existante a été prouvée par des techniques de séquençage à haut débit (*deep-sequencing*). Il ne s'agit donc pas de mutations induites par le traitement.

2. Quels effets les antagonistes de CCR5 ont-ils sur la réponse immunitaire ?

CCR5 est un récepteur de chimiokines, lesquelles attirent les cellules vers le foyer d'inflammation et/ou d'infection. Chez l'homme, CCR5 joue un rôle anti-infectieux physiologique ; aussi

peut-on imaginer qu'en le bloquant, on risque de diminuer la réponse immunitaire contre un certain nombre d'agents infectieux. Pour aller dans ce sens, un cas vient d'être récemment publié ; il concerne un sujet de 64 ans vacciné contre la fièvre jaune et qui a fait une complication rarissime (1/250000) avec atteinte polyviscérale ; ce patient était hétérozygote delta 32 (délétion de 32 paires de base sur le gène de CCR5) et exprimait donc peu de CCR5. Il avait également une mutation en position 403 sur le promoteur de RANTES (principal ligand de CCR5). Cette mutation entraîne une hyperproduction de RANTES, ce qui induit l'internalisation de CCR5. Ce patient avait donc 2 raisons d'avoir une faible expression de CCR5 et il a fait cette complication vaccinale. Or le virus de la fièvre jaune est un flavivirus, et l'on en connaît 2 autres contre lesquels on sait que CCR5 joue un rôle positif. Le rôle physiologique de CCR5 est encore mal connu, mais il pourrait être bénéfique dans certaines maladies infectieuses comme la toxoplasmose et inversement délétère dans le paludisme ou le choc endotoxique. Aussi, un traitement par antagonistes de CCR5 pourrait jouer un rôle dans la défense anti-infectieuse. [4-6] (Fig. 1).

Les principales sous-populations lymphocytaires T4 différencieront sont :

- les Th1 impliquées dans l'immunité cellulaire qui produisent de l'IL-2 et de l'IFN γ ;
- les Th2 dans l'immunité humorale qui produisent en particulier de l'IL-4 ;
- les Th17 qui, par définition, produisent de l'IL-17 et interviennent dans la défense contre les bactéries à développement extracellulaire et contre certains champignons ;
- les Treg qui sont des cellules T régulatrices négatives, c'est-à-dire qui ont un effet inhibiteur sur les 3 autres populations T4 effectrices (Fig. 2).

Trois papiers récents portant sur 3 modèles différents (cancer du pancréas, greffe et infection fungique) montrent que si l'on

Correspondance.

Adresse e-mail : pierre.corbeau@igh.cnrs.fr

bloque CCR5, on interfère avec la fonction des Treg qui expriment CCR5. Le rôle des Treg sur l'infection VIH est mal connu mais sans doute ambivalent puisque elles peuvent d'un côté freiner la réponse immunitaire anti-VIH et d'un autre côté diminuer l'activation immunitaire délétère [7, 8].

3. Pourquoi les antagonistes de CCR5 accroissent-ils particulièrement le nombre de cellules T4 circulantes ?

Lorsque l'on utilise un anti-CCR5, on observe une remontée du nombre des lymphocytes T CD4+ circulants plus importante qu'avec toute autre molécule antirétrovirale. Même en présence de virus qui n'utilisent pas que CCR5 et même si la réponse virologique est faible, on a un surgain de lymphocytes T CD4+.

Trois hypothèses peuvent être proposées pour expliquer ce surgain de CD4 :

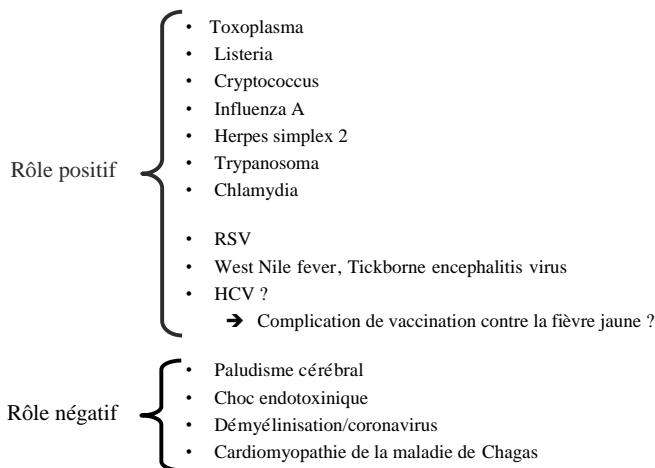


Fig. 1. Rôle de CCR5 dans l'immunité anti-infectieuse [4-6].

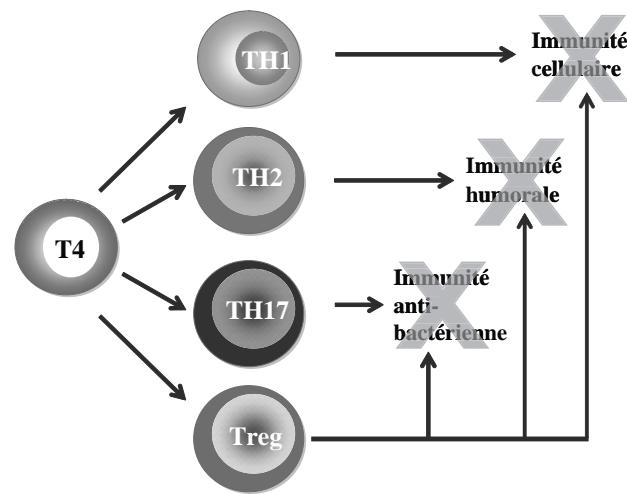


Fig. 2. Les 4 principales sous-populations lymphocytaires T4 différencierées ; d'après P. Corbeau (data personnelles).

- une modification de la répartition des cellules T CCR5+ : CCR5 est responsable de la domiciliation des cellules T CD4+ vers les foyers inflammatoires. Il est possible que lorsque l'on bloque CCR5, on empêche les lymphocytes CD4 d'aller vers le foyer inflammatoire et donc de faire « leur travail ». Ce qui va contre cette hypothèse, c'est qu'il y a moins d'événements classant chez les patients sous MVC, donc il n'y a pas de diminution de la réponse immunitaire anti-infectieuse ;

- une réduction de la réPLICATION résiduelle : près de 25 % des patients, même traités efficacement d'un point de vue virologique, ne remontent pas leur nombre de lymphocytes T CD4+ circulants. Ceci pourrait être dû soit à la réPLICATION virale résiduelle, soit au problème de translocation bactérienne responsable d'activation immunitaire polyclonale. S'il reste une réPLICATION résiduelle, en particulier au niveau des organes lymphoïdes secondaires, et en particulier au niveau du MALT (Mucosal Associated Lymphoid Tissue), la destruction des lymphocytes T CD4+ peut perdurer (en particulier au niveau digestif). Les lymphocytes T CD4+ expriment beaucoup de CCR5 au niveau du tube digestif, donc les antagonistes de CCR5 pourraient être efficaces au niveau de la réPLICATION résiduelle dans le tube digestif ;

- une réDUCTION de l'activation T : CCR5 est un récepteur de chimiokine et des articles récents montrent que CCR5 est également une molécule de co-activation. En particulier, Camargo a récemment montré qu'il existe un lien entre l'expression de CCR5 et la capacité du lymphocyte à s'activer [9]. Dans cette étude, l'activation des lymphocytes T avec un mitogène est corrélée au niveau d'expression de CCR5 sur ces cellules ; de plus, des anticorps qui neutralisent tous les ligands de CCR5 ou des Ac dirigés contre CCR5 diminuent l'activation de ces cellules. Ceci représente une preuve que CCR5 est directement impliqué dans l'activation lymphocytaire. Enfin, les cellules de patients « delta 32 » s'activent moins en culture que les cellules sauvages pour CCR5.

Il est donc possible que lors de l'activation des lymphocytes T, il y ait une production importante des ligands de CCR5 qui crée une boucle d'amplification, autocrine et/ou paracrine, entretenant cette activation [9] (Fig. 3).

Le niveau d'expression de CCR5 détermine le niveau d'activation lymphocytaire T

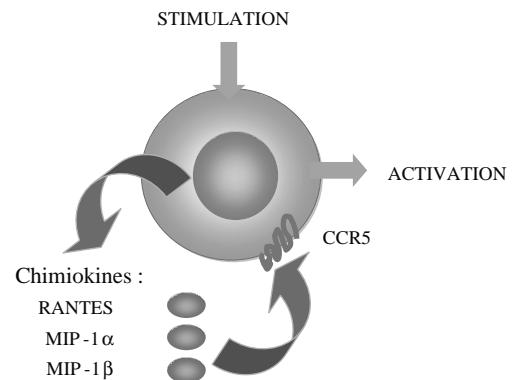


Fig. 3. Activation lymphocytaire et expression de CCR5 [9].

Dans cette hypothèse, si l'on bloque CCR5, on pourrait freiner l'activation immunitaire polyclonale, laquelle représente le moteur principal de la destruction des lymphocytes T CD4+.

La translocation bactérienne est un très bon candidat pour être responsable de cette activation immunitaire polyclonale. En 1 mois, le virus VIH détruit la très grande majorité des lymphocytes T CD4+ CCR5+ présents au niveau du tube digestif, et qui représentent plus de la moitié des lymphocytes T CD4+ de l'organisme. Cette destruction de la barrière immunitaire digestive est irréversible, avec une reconstitution incomplète sous traitement et va déterminer la suite des événements.

La destruction de la barrière immunitaire et de la barrière physique par apoptose des cellules épithéliales est responsable

d'une translocation bactérienne c'est-à-dire de l'entrée dans l'organisme de bactéries vivantes ou de produits bactériens qui vont stimuler le système immunitaire. Si CCR5 joue un rôle de co-activation, les anti-CCR5 pourraient freiner l'activation immunitaire induite par cette translocation bactérienne ainsi que l'apoptose post-activation qui est physiologique (une cellule T CD4+ activée meurt naturellement d'apoptose).

Ainsi, CCR5 pourrait jouer un rôle immunologique dans l'infection par VIH, en plus de son rôle dans l'entrée du virus, la cytopathogénicité et la propagation du virus.

Les antagonistes de CCR5 pourraient donc avoir un effet protecteur non seulement d'un point de vue virologique mais aussi d'un point de vue immunologique en bloquant l'activation immunitaire [9] (Fig. 4).

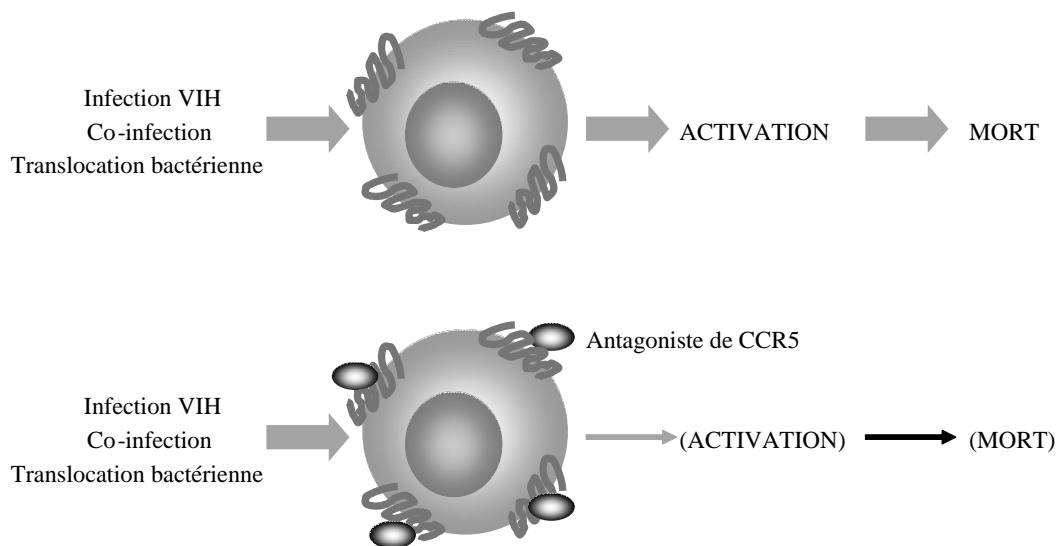


Fig. 4 Effet protecteur des antagonistes de CCR5 sur les lymphocytes T [9] ?

Références

- [1] Tsibris A.M.N., Korber B, Arnaout R, Russ C, Lo CC, Leitner T, et al. Quantitative deep sequencing reveals dynamic HIV-1 escape and large population shifts during CCR5 antagonist therapy in vivo. *PLoS One* 2009;4:e5683.
- [2] Archer J, Braverman MS, Taillon BE, Desany B, James I, Harrigan PR, et al. Detection of low-frequency pretherapy chemokine (CXC motif) receptor 4 (CXCR4)-using HIV-1 with ultra-deep pyrosequencing. *AIDS* 2009;23:1209–18.
- [3] Saag M, Goodrich J, Fätkenheuer G, Clotet B, Clumeck N, Sullivan J, et al. A double-blind, placebo-controlled trial of maraviroc in treatment-experienced patients infected with non-R5 HIV-1. *J Infect Dis* 2009;199:1638–47.
- [4] Pulendran B, Miller J, Querec TD, Akondy R, Moseley N, Laur O, et al. Case of Yellow Fever Vaccine-Associated Viscerotropic Disease with Prolonged Viremia, Robust Adaptive Immune Responses, and Polymorphisms in CCR5 and RANTES Genes. *J Infect Dis* 2008; 198:500–7.
- [5] Roukens AH, Visser LG, Kroon FP. A note of caution on yellow fever vaccination during maraviroc treatment: a hypothesis on a potential dangerous interaction. *AIDS* 2009;23:542–3.
- [6] Corbeau P, Reynes J. CCR5 antagonism in HIV infection: ways, effects, and side effects. *AIDS* 2009;23:1931–43.
- [7] Tan MC, Goedegebure PS, Belt BA, Flaherty B, Sankpal N, Gillanders WE, et al. Disruption of CCR5-dependent homing of regulatory T cells inhibits tumor growth in a murine model of pancreatic cancer. *J Immunol* 2009;182:1746–55.
- [8] Wysocki CA, Jiang Q, Panoskaltsis-Mortari A, Taylor PA, McKinnon KP, Su L, et al. Critical role for CCR5 in the function of donor CD4_CD25_Regulatory T cells during acute graft-versus-host disease. *Blood* 2005;106:3300–7.
- [9] Camargo JF, Quinones MP, Mummidi S, Srinivas S, Gaitan AA, Begum K, et al. CCR5 expression levels influence NFAT translocation, IL-2 production, and subsequent signaling events during T lymphocyte activation. *J Immunol* 2009;182:171–82.