

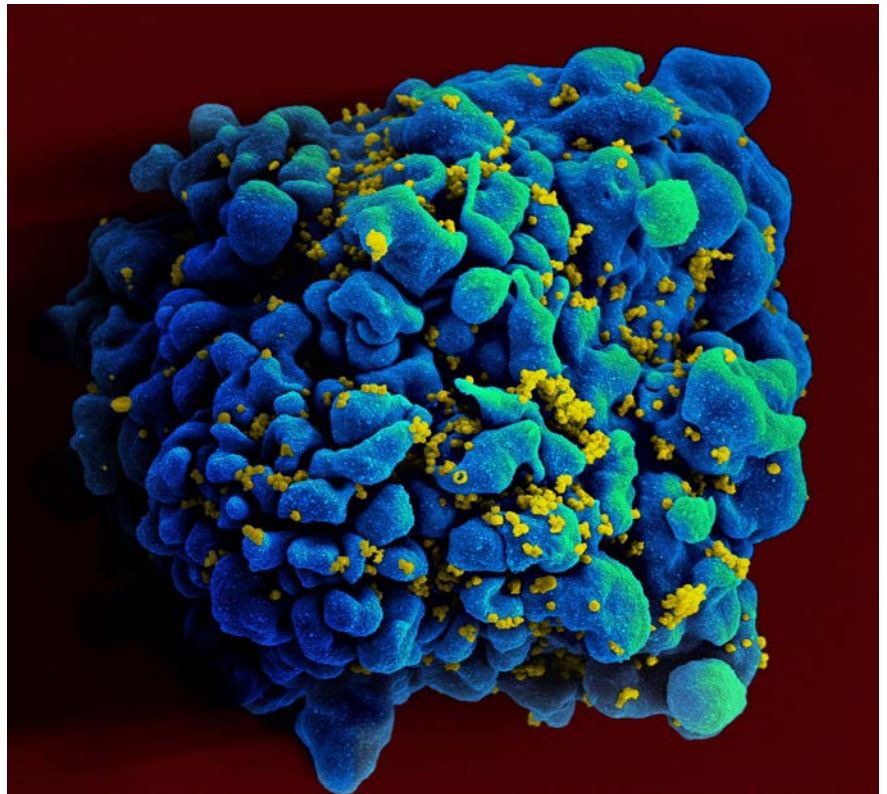
A

CTUALITÉS

P.6 Échos des labos
P.18 Livres du mois
P.20 Agenda
P.22 Homo sapiens informaticus
P.24 Cabinet de curiosités sociologiques

IMMUNOLOGIE

DU NOUVEAU SUR LA PISTE DES CONTRÔLEURS DU VIH



Un lymphocyte T humain (en bleu) infecté par le virus du sida (en jaune). Les lymphocytes T CD4+ sont les premières cibles du virus. Mais chez les contrôleurs du VIH, ils sont malgré tout présents en nombre...

Chez certains porteurs du virus du sida, des cellules immunitaires connues pour alerter leurs consœurs se sont révélées capables de tuer elles-mêmes les cellules infectées.

Alors que le virus du sida (VIH) a encore entraîné la mort de un million de personnes dans le monde en 2016, selon l'Organisation mondiale de la santé, un petit nombre d'individus infectés résistent au virus sans l'aide d'une quelconque thérapie. Ces « contrôleurs du VIH », recrutés au niveau national dans la cohorte ANRS Codex, intéressent les chercheurs depuis longtemps, mais les mécanismes qui leur confèrent cette résistance sont encore loin d'être bien compris. Les équipes de Lisa Chakrabarti, au

laboratoire Virus et immunité, à l'institut Pasteur à Paris, et de Stéphanie Gras, à l'université Monash, en Australie, viennent d'en découvrir un nouveau. Elles ont montré que des cellules du système immunitaire connues habituellement comme lanceuses d'alerte, des lymphocytes T CD4+, deviennent capables de tuer des cellules infectées par le VIH lorsqu'elles présentent certaines caractéristiques.

Les lymphocytes T CD4+ sont des acteurs clés du système immunitaire : ils envoient des signaux qui déclenchent la production d'anticorps dans d'autres cellules ou qui alertent des cellules tueuses,

tels les lymphocytes T CD8+, de la présence de cellules infectées à éliminer. Ils gardent aussi une mémoire des agents pathogènes rencontrés. Par ailleurs, à partir des années 1980, plusieurs travaux sur diverses maladies virales ont suggéré qu'ils étaient aussi capables d'intervenir directement pour tuer les cellules infectées.

Toutefois, dans le cas du VIH, ces cellules étant les premières cibles du virus, on a longtemps pensé qu'elles ne constituaient pas la meilleure piste pour contrôler son expansion. Les chercheurs se sont donc concentrés sur les lymphocytes T CD8+ des contrôleurs du VIH et, de fait, ils ont mis en évidence chez ces patients une population spécifique de cellules plus efficaces que les autres pour reconnaître le virus et ses mutants. Mais était-ce le seul mécanisme à l'œuvre ?

Manifestement non. Depuis quelques années, en effet, plusieurs études suggèrent que des lymphocytes T CD4+ contribueraient aussi à l'élimination des cellules infectées chez les contrôleurs du VIH, et Lisa Chakrabarti et ses collègues apportent à présent une confirmation de cette hypothèse en révélant le mécanisme qui transforme ces cellules en tueuses.

En 2016, l'équipe avait déjà franchi une étape. Elle avait montré que des lymphocytes T CD4+ des contrôleurs du VIH sont particulièrement efficaces pour reconnaître un fragment très conservé de la capsid du virus, le peptide Gag293, grâce à des récepteurs étonnants. Lors d'une infection, des cellules immunitaires capturent les virus rencontrés et les digèrent, puis en présentent les fragments à d'autres cellules immunitaires, dont les lymphocytes T CD4+. Ces cellules reconnaissent alors les fragments à l'aide de récepteurs, les TCR. Chaque humain exprime près de 20 millions de versions de ces récepteurs parmi l'énorme répertoire des TCR ($>10^{15}$), et deux individus partagent environ 5% de versions, nommées « TCR publics ». Or les chercheurs ont détecté une forte fréquence de TCR publics chez les contrôleurs du VIH. De plus, ces TCR publics se sont révélés capables de reconnaître le fragment viral même si la molécule qui le leur présentait – HLA – variait. Comme les TCR, les molécules HLA sont propres à chaque individu et, en général, un TCR ne reconnaît qu'un type de HLA. Or certains des TCR publics sont capables d'identifier le peptide Gag293 présenté par cinq molécules HLA différentes !

Dans leur dernière étude, les chercheurs ont décrit le mécanisme qui rend ces TCR publics si performants. Par cristallographie, ils ont montré que ces TCR reconnaissent une région précise du peptide Gag293 et que celle-ci n'est pas modifiée lorsqu'elle est présentée par l'un ou l'autre type de HLA. Par ailleurs, ces TCR entrent surtout en contact avec le peptide et peu avec HLA, ce qui limite l'influence de cette molécule. Enfin, transférés à des lymphocytes T CD4+ et T CD8+ de donneurs sains, ces TCR les rendaient capables de tuer des cellules infectées par le VIH en culture. Les chercheurs tentent maintenant de mettre au point un traitement par transfert de ces TCR. ■

MARIE-NEIGE CORDONNIER

M. Galperin et al., *Science Immunology*, vol. 3(24), article eaat0687, 2018

CLIMATOLOGIE

La fonte de l'Antarctique s'accélère

À l'occasion des 60 ans de la création du Comité scientifique de la recherche en Antarctique, une équipe internationale de chercheurs a dressé le bilan de l'évolution du continent blanc. Valérie Masson-Delmotte, climatologue et coprésidente du groupe de travail n° 1 du Giec, commente ces résultats.



Propos recueillis par SEAN BAILLY

VALÉRIE MASSON-DELMOTTE climatologue au LSCE, laboratoire des sciences du climat et de l'environnement du CEA

Quelle est la situation de l'Antarctique ?

L'Antarctique abrite près de 90 % des glaces terrestres. En 2014, le rapport du Giec résumait nos connaissances sur leur évolution : les pertes étaient estimées à près de 30 milliards de tonnes par an, en moyenne, pour la période 1992-2001 et 147 milliards pour la période 2002-2011. Mais ces valeurs étaient marquées par des incertitudes importantes et une forte variabilité régionale qui restaient à préciser.

Quelles sont les nouvelles conclusions ?

Grâce à la prise en compte des données satellitaires précises, les chercheurs montrent que, depuis 25 ans, le rythme de la fonte a été multiplié par 5 dans la région de la péninsule Antarctique (de 7 milliards de tonnes par an en 1992 à 33 milliards de tonnes en 2017) et par trois dans l'Ouest de l'Antarctique, où les pertes sont passées de 53 milliards de tonnes par an à 159 milliards.

Les incertitudes restent assez grandes pour la partie orientale du continent, du fait des difficultés à estimer la distribution spatiale et temporelle de l'enneigement. Mais le bilan de masse indique une certaine stabilité (voire une légère augmentation de l'enneigement).

Au total, l'Antarctique aurait perdu près de 2 700 milliards de tonnes de glace en 25 ans, à un rythme qui s'est accru au cours des dernières années.

Quelles sont les conséquences de cette fonte importante ?

L'effet le plus direct concerne la hausse du niveau des océans : l'apport d'eau de fonte a conduit à une élévation de quasiment 8 millimètres en 25 ans. Rappelons que l'Antarctique abrite assez d'eau pour provoquer une hausse du niveau des océans de 58 mètres ! Il est donc crucial de comprendre

sa dynamique actuelle et d'anticiper comment elle évoluera.

Avec plusieurs collègues, vous posez la question du futur de l'Antarctique en comparant deux scénarios antagonistes. Comment avez-vous procédé pour réaliser cette étude ?

Nous nous sommes projetés en 2070, c'est-à-dire dans à peine 50 ans, pour montrer que le destin de l'Antarctique peut être très différent d'un scénario à l'autre selon les décisions que nous prenons aujourd'hui.

La fonte des glaces est directement liée au réchauffement climatique dû aux émissions anthropiques de dioxyde de carbone (CO₂) dans l'atmosphère. Nous avons donc comparé un scénario où les rejets de gaz à effet de serre ne sont pas contrôlés et continuent au rythme actuel avec un autre où une politique forte de maîtrise de ces émissions est mise en place. Nous avons alors comparé des indicateurs physicochimiques (température, pH et niveau des océans, etc.) en utilisant des modèles climatiques, mais aussi d'autres facteurs tels que la pêche et le tourisme dans cette région, l'arrivée d'espèces invasives, etc.

Quels sont les résultats ?

L'élévation de la température atmosphérique moyenne en Antarctique (par rapport à 1986-2005, la période de référence) est de 0,9 °C dans le scénario optimiste et de 3 °C dans l'autre. La fonte des glaces contribue à, respectivement, 6 et 27 centimètres de la hausse du niveau des océans. Dans ce dernier scénario, on s'attend aussi à voir augmenter, en Antarctique, l'activité humaine (pêche, exploitation minière, tourisme...) et une modification du biotope.

Avec cette étude, nous avons voulu souligner le fait que, malgré les très nombreux défis, tout n'est pas joué. Il est encore possible d'agir à l'échelle internationale pour limiter les conséquences de l'activité humaine sur le climat de la planète. ■

Collaboration IMBIE, *Nature*, vol. 558, pp. 219-222, 2018 ; S. R. Rintoul et al., *ibid.*, pp. 233-241