

# Résistance au VIH

**On connaissait une porte d'entrée du virus du SIDA dans l'organisme. On vient de découvrir une autre clé, indispensable à l'infection.**

**P**ourquoi certaines personnes régulièrement exposées au VIH, le virus responsable du SIDA, semblent-elles résistantes ? Pourquoi les personnes contaminées n'évoluent-elles pas toutes aussi vite vers le stade du SIDA ? Ces questions préoccupent les immunologistes : si certaines personnes bénéficient d'un facteur protecteur, peut-être disposerait-on enfin d'un moyen d'éviter la contamination ou de retarder l'issue fatale. Or le VIH a besoin de clés pour que sa membrane fusionne avec celle de la cellule infectée, c'est-à-dire pour qu'il puisse introduire son génome dans la cellule hôte.

Les immunologistes sont depuis longtemps persuadés que la seule clé identifiée jusqu'à présent, le récepteur CD<sub>4</sub> porté par les macrophages et certains lymphocytes, ne suffit pas au virus, mais qu'il lui faut au moins deux clés pour pénétrer dans les forteresses cellulaires. L'équipe de Marc Parmentier et de Gilbert Vassart, à la Faculté de médecine de l'Université libre de Bruxelles, a identifié cette deuxième clé et a montré que les personnes qui en sont dépourvues sont résistantes au VIH.

Au cours d'une infection, le virus change de cible cellulaire : lors de la contamination, il envahit les macrophages, la porte d'entrée du virus dans l'organisme, et, ultérieurement, sa cible devient les lymphocytes T qui portent le récepteur CD<sub>4</sub>. Si une souche virale donnée ne peut pénétrer dans toutes les cellules qui portent le récepteur CD<sub>4</sub>, cela signifie que ce récepteur ne suffit pas à la reconnaissance ou à la fusion des membranes cellulaire et virale. Progressivement est née l'idée qu'il fallait des « cofacteurs » pour que le VIH infecte ses cellules cibles.

Après plusieurs années de recherches infructueuses, on a identifié un de ces cofacteurs, la fusine. Cette molécule semble nécessaire à la pénétration du virus dans certaines cellules : quand on force des cellules « imperméables » au VIH à exprimer le récepteur CD<sub>4</sub> et la fusine, elles laissent entrer cer-

taines souches de virus. Cette molécule ressemble aux récepteurs des chémokines, des molécules qui participent aux réactions inflammatoires. Or, on a montré récemment que certaines de ces chémokines (MIP-1 $\alpha$ , MIP-1 $\beta$  et RANTES) bloquent, *in vitro*, la réplication des lymphocytes T CD<sub>4</sub> infectés par le VIH. L'équipe de Bruxelles eut alors l'idée d'étudier plus précisément le récepteur CCR<sub>5</sub> de ces chémokines. Effectivement, les souches virales qui infectent les macrophages fusionnent, *in vitro*, avec les cellules qui expriment à la fois les récepteurs CD<sub>4</sub> et CCR<sub>5</sub>.

La présence ou l'absence de ce récepteur à la surface des macrophages influence-t-elle sur la résistance au VIH, *in vivo* ? Pour le savoir, M. Parmentier et ses collègues ont d'abord séquencé la région codante du gène CCR<sub>5</sub> et comparé les deux allèles de ce gène chez trois patients infectés, mais depuis longtemps en phase asymptomatique, et chez quatre personnes indemnes de toute contamination. Un des patients asymptomatiques et deux des personnes saines avaient un allèle normal et un allèle muté. Le récepteur codé par l'allèle muté n'est pas fonctionnel, c'est-à-dire qu'il ne lie pas les chémokines. Ce récepteur n'interagit pas avec le virus : une cellule dotée d'un récepteur CCR<sub>5</sub> muté n'est pas infectée.

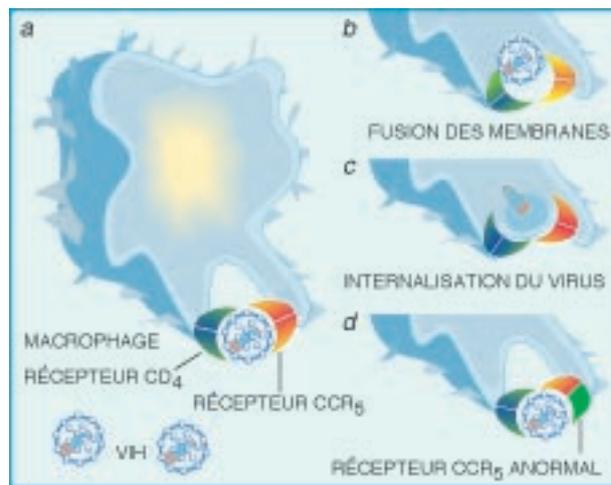
Ensuite, l'équipe belge a étudié plusieurs centaines d'échantillons d'ADN, qui provenaient de personnes saines d'origine caucasienne (d'Europe ou d'Amérique du Nord), africaine et japonaise. Il est apparu que les Caucasiens sont porteurs, plus souvent que les autres, d'un allèle CCR<sub>5</sub> muté, voire de deux allèles mutés. Les populations africaine et japonaise étudiées ne présentent jamais l'allèle muté.

Enfin, pour préciser si la présence ou l'absence de l'allèle muté est bien liée à la sensibilité vis-à-vis du VIH, les biologistes ont étudié le polymorphisme du gène CCR<sub>5</sub> parmi des personnes séropositives de la population caucasienne – la seule qui présente ce polymorphisme. Effectivement, ces personnes ont généralement des allèles CCR<sub>5</sub> normaux ; celles qui ont un allèle muté et un allèle normal sont peu nombreuses, et aucune n'a deux allèles mutés. Ainsi, les personnes ayant une copie anormale du gène codant le récepteur CCR<sub>5</sub> seraient moins sensibles au virus que les personnes n'en ayant aucune ; celles qui en auraient deux seraient résistantes.

## UNE MUTATION BÉNÉFIQUE

En conclusion, le récepteur CCR<sub>5</sub> fonctionnel est un cofacteur essentiel pour que des macrophages soient infectés. Le récepteur CCR<sub>5</sub> muté n'est pas fonctionnel : il conférerait aux personnes qui le portent une certaine résistance à l'infection. Comme il est également présent sur certains lymphocytes, peut-être prolonge-t-il la période asymptomatique qui précède la phase terminale du SIDA. D'autres études devront préciser les caractéristiques et les limites de cette relative immunité.

Si ces résultats sont confirmés, comment pourrait-on museler les récepteurs CCR<sub>5</sub> fonctionnels ? On pourrait injecter de grandes quantités de chémokines qui bloqueraient les récepteurs CCR<sub>5</sub> et empêcheraient le VIH de s'y fixer. Ils déclencheraient sans doute peu d'effets secondaires indésirables, même si un tel traitement préventif ne pourrait être utilisé de façon prolongée. Des anticorps dirigés contre le récepteur auraient le même effet. En revanche, un tel traitement n'empêcherait sans doute pas la maladie d'évoluer chez les personnes déjà infectées, car on sait que certaines souches de VIH utilisent comme cofacteur d'autres récepteurs des chémokines. □



**Le récepteur CCR<sub>5</sub> est, comme le récepteur CD<sub>4</sub>, indispensable à la pénétration du VIH dans les macrophages. Quand le virus est fixé (a), sa membrane et celle de la cellule fusionnent (b), et le virus injecte son génome dans la cellule cible (c). Lorsque le récepteur CCR<sub>5</sub> est anormal, le macrophage n'est pas infecté (d).**