

SPOT et les cadastres romains

Selon Hérodote, les anciens Égyptiens seraient devenus géomètres afin de borner rigoureusement leurs champs, inondés chaque année par les crues du Nil. Le découpage régulier des terrains agricoles a été pratiqué à diverses époques, en différents points du Globe. Ainsi, au début de notre ère, l'administration romaine a étendu un réseau cadastral sur une partie du bassin méditerranéen. Dans le Sud de la France, des limites de parcelles actuelles conservent des traces de ce découpage, que la télédétection permet d'identifier.

Dès 1972, les images des satellites *Landsat* ont étendu les possibilités d'étude à des régions dont les photographies aériennes n'étaient pas disponibles, mais leur faible résolution au sol ne permettait qu'un repérage approximatif des directions, et seulement lorsqu'elles étaient régulières sur de grandes surfaces. Les satellites *SPOT*, dont les photographies ont une résolution de dix mètres, se rapprochent de l'outil idéal, qui aurait une résolution de quatre ou cinq mètres, la largeur moyenne des chemins limites et des haies.

L'utilisation des images *SPOT* facilite d'abord la photo-interprétation directe. L'orbite d'un satellite *SPOT* se referme sur elle-même : on peut obtenir plusieurs images, à partir du même point et sous le même angle, du secteur que l'on souhaite étudier, dans des conditions de végétation et d'humidité, donc de contraste, variées. Nous combinons ces images afin de faire ressortir les limites entre les parcelles, qui nous intéressent. En outre, on peut corriger géométriquement ces images, et les orienter au Nord : on étudie alors directement les orientations des grands alignements de limites, traces des anciens axes du cadastre. La plupart du temps, ces

traces ne sont ni parfaitement rectilignes, ni parfaitement parallèles à grande distance. Ces distorsions proviennent-elles d'imprécisions du tracé originel ou de remaniements postérieurs ? On distingue entre ces deux phénomènes en étudiant la régularité des tracés et l'aspect systématique ou non des distorsions.

Au-delà de l'étude visuelle des images, on étudie les régularités dans le tracé des limites de champs à l'aide de la transformation de Fourier. Cette opération mathématique transforme l'image en une distribution de points, illisible directement, mais qui permet de calculer les espacements les plus fréquents entre les limites de champs parallèles à une orientation donnée. On cherche alors s'il existe des couples de directions perpendiculaires pour lesquelles de nombreuses limites sont espacées des mêmes distances. Ces couples sont l'expression statistique de vestiges d'organisations à mailles périodiques orthogonales que l'on peut essayer de caractériser ensuite, par exemple par l'emploi d'une unité connue.

Ainsi, sur la transformée de Fourier d'une image *SPOT* de la région située à l'Ouest d'Orange, nous avons observé des concentrations de points correspondant à des distances de 139 à 144 mètres associées à deux directions perpendiculaires entre elles. Il en est de même pour les distances de 165 à 168 mètres, puis de 218 à 245 mètres. Ces distances ne sont pas quelconques : elles correspondent respectivement au cinquième, au quart et au tiers de centurie, unités utilisées, précisément, pour le découpage des cadastres romains.

Jean DELÉZIR, CNES
Max GUY, IFP / GDTA

Afin de prélever un échantillon de l'air de la seconde chambre, que je pensais hermétiquement scellée, comme la première, j'ai fait appel à Bob Moores, ingénieur de la Société *Black et Decker* qui avait participé à la conception d'une perceuse lunaire utilisée par les astronautes. Celui-ci mit au point un sas qui permet de percer la pierre sans mélanger l'air de l'intérieur de la chambre avec l'air de l'extérieur. Nous avons utilisé un radar de sondage terrestre afin de déterminer la forme de la pièce et de choisir un site propice au forage.

Après deux jours et demi de forage, nous avons percé la pierre sur une épaisseur de 159 centimètres. Nous avons alors inséré une sonde et prélevé de l'air à trois hauteurs différentes. Ensuite, nous avons descendu une caméra dans le trou, découvrant des hiéroglyphes sur les murs, ainsi que la seconde barque attendue. L'analyse de

l'air, la détection de moisissures sur les murs et l'observation d'un scarabée du désert vivant dans la chambre prouvaient que cette dernière communiquait avec l'extérieur. Cependant, nous n'avons pas voulu endommager la barque qui s'y trouve : nous avons donc colmaté le trou et laissé le passé royal dans l'état où nous l'avions trouvé.

L'archéologie non destructive va encore plus loin. Des archéologues anglais ont récemment localisé une cité romaine enfouie sous le village de Wroxeter, sans endommager le village ni les champs qui l'entourent. Ils ont identifié des rues, des magasins et ce qui pourrait être une église. Une simulation informatique fondée sur les mesures offre une image de cette ville densément peuplée, aujourd'hui disparue. Dans notre recherche du passé enfoui sous terre, nous en apprendrons bientôt autant sans toucher aux objets qu'en les déterrants.

Farouk EL-BAZ dirige le centre de télédétection de l'Université de Boston.

Diane EVANS, Ellen STOFAN, Thomas JONES et Linda GODWIN, *La Terre vue du ciel*, in *Pour la Science*, février 1995.

D. GOODMAN, *Ground-Penetrating Radar Simulation in Engineering and Archaeology*, in *Geophysics*, vol. 59, n° 2, pp. 224-232, février 1994.

E. Pendleton BANKS, *Remote Sensing and the Archaeology of the Silk Road*, in *Current Anthropology*, vol. 36, n° 3, p. 520, juin 1995.

Martin J.F. FOWLER, *High-Resolution Satellite Imagery in Archaeological Application ; With a Photograph of the Stonehenge Region*, in *Antiquity*, vol. 70, n° 269, pp. 667-670, septembre 1996.

A.M. MONTUFO, *The Use of Satellite Imagery and Digital Image Processing in Landscape Archaeology : A Case Study from the Island of Mallorca, Spain*, in *Geoarchaeology*, vol. 12, n° 1, pp. 71-92, janvier 1997.

Pourquoi certaines personnes résistent au SIDA

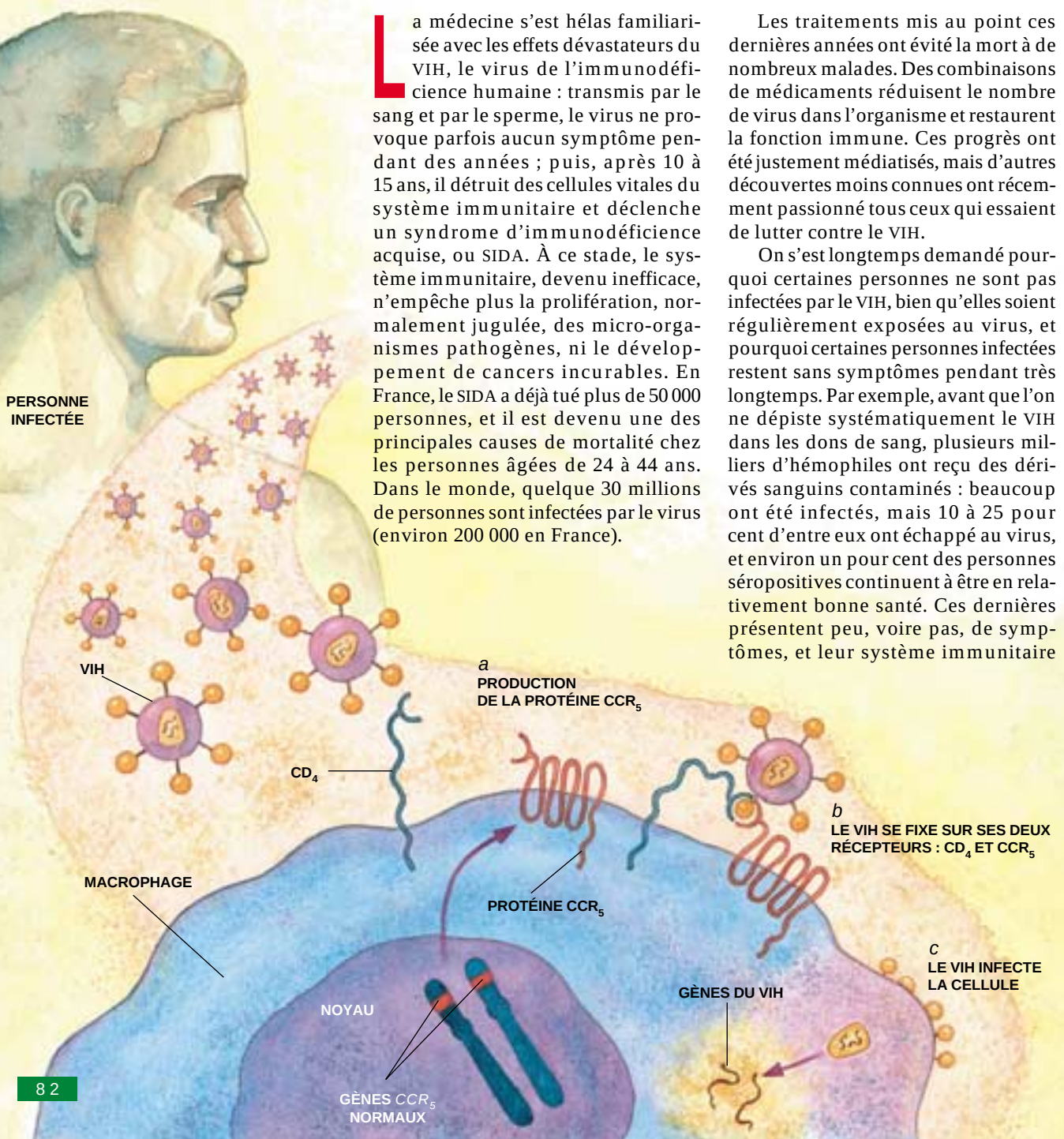
STEPHEN O'BRIEN • MICHAEL DEAN

La découverte d'un gène qui protège contre le SIDA ouvre de nouvelles voies de recherche sur le traitement et sur la prévention.

La médecine s'est hélas familiarisée avec les effets dévastateurs du VIH, le virus de l'immunodéficience humaine : transmis par le sang et par le sperme, le virus ne provoque parfois aucun symptôme pendant des années ; puis, après 10 à 15 ans, il détruit des cellules vitales du système immunitaire et déclenche un syndrome d'immunodéficience acquise, ou SIDA. À ce stade, le système immunitaire, devenu inefficace, n'empêche plus la prolifération, normalement jugulée, des micro-organismes pathogènes, ni le développement de cancers incurables. En France, le SIDA a déjà tué plus de 50 000 personnes, et il est devenu une des principales causes de mortalité chez les personnes âgées de 24 à 44 ans. Dans le monde, quelque 30 millions de personnes sont infectées par le virus (environ 200 000 en France).

Les traitements mis au point ces dernières années ont évité la mort à de nombreux malades. Des combinaisons de médicaments réduisent le nombre de virus dans l'organisme et restaurent la fonction immune. Ces progrès ont été justement médiatisés, mais d'autres découvertes moins connues ont récemment passionné tous ceux qui essaient de lutter contre le VIH.

On s'est longtemps demandé pourquoi certaines personnes ne sont pas infectées par le VIH, bien qu'elles soient régulièrement exposées au virus, et pourquoi certaines personnes infectées restent sans symptômes pendant très longtemps. Par exemple, avant que l'on ne dépiste systématiquement le VIH dans les dons de sang, plusieurs milliers d'hémophiles ont reçu des dérivés sanguins contaminés : beaucoup ont été infectés, mais 10 à 25 pour cent d'entre eux ont échappé au virus, et environ un pour cent des personnes séropositives continuent à être en relativement bonne santé. Ces dernières présentent peu, voire pas, de symptômes, et leur système immunitaire



fonctionne correctement, malgré plus de 15 ans d'infection.

D'après les découvertes récentes, certaines personnes seraient partiellement ou totalement résistantes à l'infection parce qu'elles ont dans leur génome une forme particulière d'un gène du système immunitaire. Plusieurs équipes tentent d'appliquer ces découvertes à l'élaboration de nouvelles stratégies de prévention et de nouveaux traitements.

Le paradoxe des animaux résistants

La découverte du premier gène de résistance au VIH a été un travail de longue haleine dont le rythme s'est soudain accéléré (nous utilisons ici le terme VIH pour désigner le VIH-1, le virus responsable de la plupart des cas de SIDA dans le monde ; une autre forme du virus, le VIH-2, provoque le SIDA plus lentement et il est cantonné dans certaines régions de l'Afrique ; la résistance génétique au VIH-2 n'a pas encore été étudiée). Avec nos collègues de l'Institut américain du cancer, nous avons entrepris la recherche de gènes de ce type dès 1984, tout juste un an après l'identification du VIH comme étant la cause du SIDA, et trois ans après la description de la maladie.

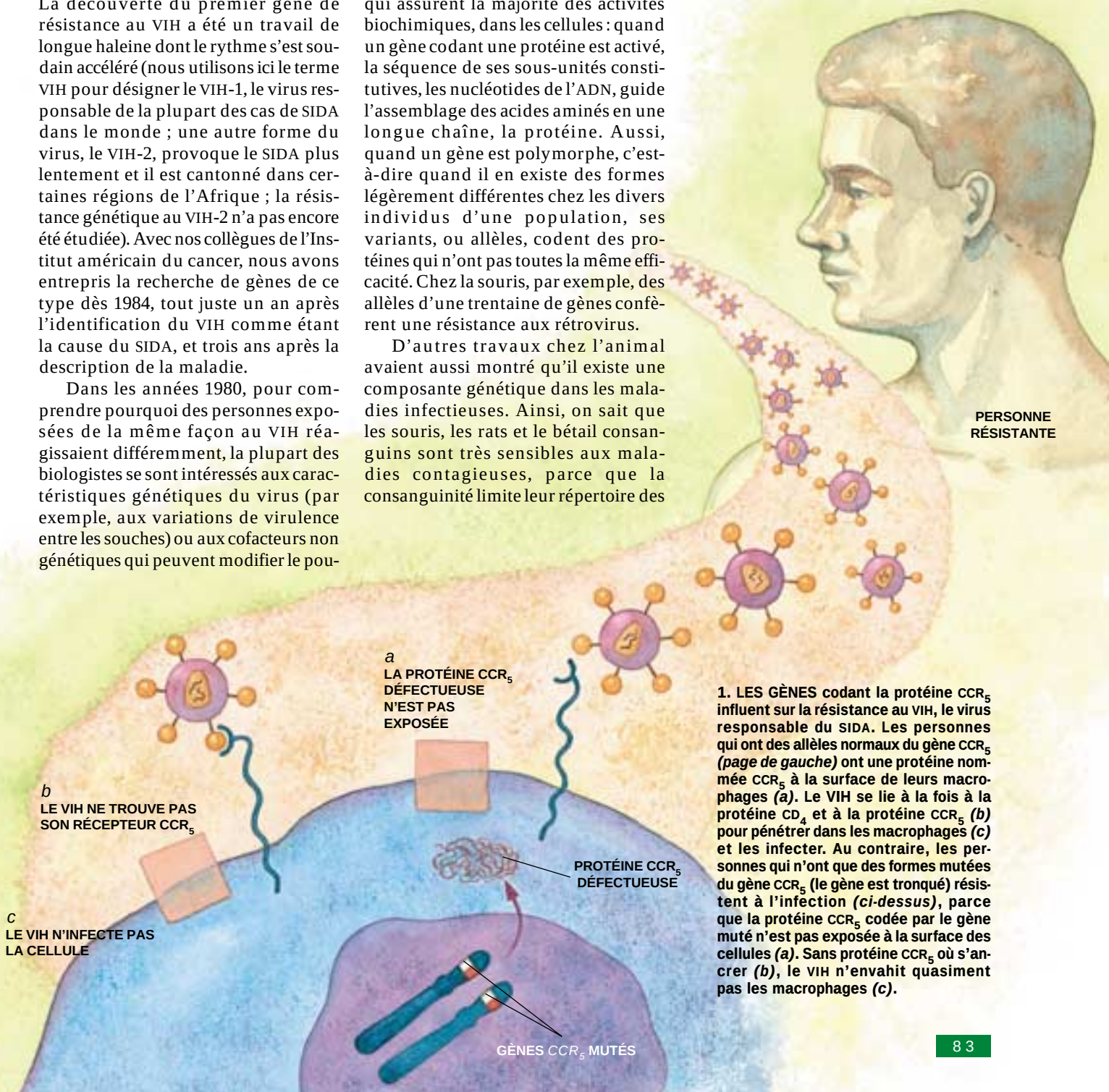
Dans les années 1980, pour comprendre pourquoi des personnes exposées de la même façon au VIH réagissaient différemment, la plupart des biologistes se sont intéressés aux caractéristiques génétiques du virus (par exemple, aux variations de virulence entre les souches) ou aux cofacteurs non génétiques qui peuvent modifier le pou-

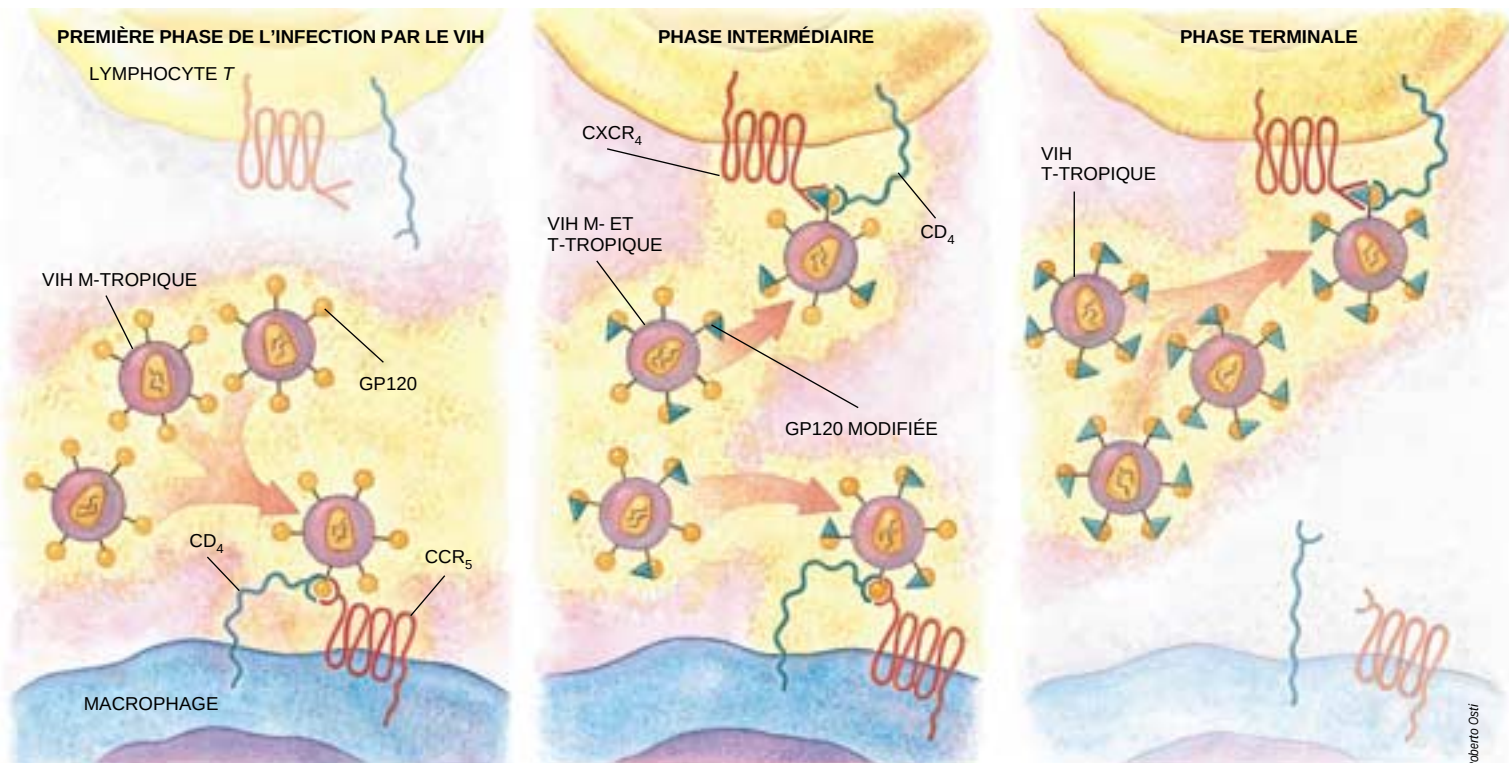
voir infectieux du virus (par exemple, l'infection de l'hôte par un autre micro-organisme). À l'époque, nous n'avions pas de données sur une éventuelle protection génétique contre le SIDA, de sorte que certains de nos collègues doutaient de notre démarche.

Toutefois, nous avions des raisons de croire à cette dernière : des études sur des animaux avaient montré que certains gènes modulent le développement des infections, notamment celles que provoquent les rétrovirus, la famille de virus à laquelle appartient le VIH. La plupart des gènes dirigent la synthèse des protéines, les molécules qui assurent la majorité des activités biochimiques, dans les cellules : quand un gène codant une protéine est activé, la séquence de ses sous-unités constitutives, les nucléotides de l'ADN, guide l'assemblage des acides aminés en une longue chaîne, la protéine. Aussi, quand un gène est polymorphe, c'est-à-dire quand il en existe des formes légèrement différentes chez les divers individus d'une population, ses variants, ou allèles, codent des protéines qui n'ont pas toutes la même efficacité. Chez la souris, par exemple, des allèles d'une trentaine de gènes confèrent une résistance aux rétrovirus.

D'autres travaux chez l'animal avaient aussi montré qu'il existe une composante génétique dans les maladies infectieuses. Ainsi, on sait que les souris, les rats et le bétail consanguins sont très sensibles aux maladies contagieuses, parce que la consanguinité limite leur répertoire des

allèles de résistance aux maladies. Dans les groupes non consanguins, une partie de la population a des chances d'avoir un allèle qui la protège contre un agent pathogène ; cet allèle permettra à ce petit groupe de survivre à une épidémie. Parce que l'espèce humaine est génétiquement très variée, nous pensions qu'elle devait, comme d'autres espèces non consanguines, avoir quelques puissants allèles de résistance aux maladies. Nous voulions découvrir ces allèles, parmi lesquels se trouvaient peut-être des défenses contre le VIH.





Roberto Osti

2. L’AFFINITÉ DU VIH pour les cellules immunitaires change au cours du temps, chez les personnes infectées. Au début de l’infection, le virus est M-tropique (à gauche), c’est-à-dire qu’il infecte les macrophages en se liant (grâce à sa protéine gp120) aux récepteurs CD_4 et CCR_5 , présents à leur surface. Puis les nouvelles particules virales ont un double tropisme (au centre) : elles produisent des molécules gp120 capables de reconnaître la protéine $CXCR_4$

des lymphocytes T portant la protéine CD_4 , de sorte qu’elles infectent à la fois les macrophages et les lymphocytes T. Au cours de la phase finale, la majorité de la population virale devient T-tropique : les virus se lient de préférence au récepteur $CXCR_4$ des lymphocytes T portant le récepteur CD_4 (à droite). Les virus T-tropiques détruisent rapidement les lymphocytes T infectés et contribuent ainsi à l’effondrement du système immunitaire et à l’apparition du SIDA.

De plus, bien que seul un petit nombre d’allèles de résistance aux agents pathogènes aient été identifiés avec certitude chez l’homme, plusieurs études épidémiologiques avaient montré que la sensibilité humaine aux maladies a une composante génétique : quand un parent biologique d’un enfant adopté meurt d’une maladie infectieuse avant 50 ans, la personne adoptée a notablement plus de risques de mourir aussi d’une maladie infectieuse que la normale.

Comment découvrir les allèles de résistance au VIH chez l’homme ? Nous avons combiné les connaissances et les méthodes de trois disciplines : l’épidémiologie du SIDA, la génétique moléculaire humaine et la génétique des populations.

Chasseurs de gènes

Nous avons commencé par chercher les gènes de personnes à haut risque en comparant des personnes qui avaient été contaminées après avoir été exposées au virus et des personnes qui étaient restées indemnes. En déterminant les allèles spécifiques de chaque

groupe, nous espérions trouver les gènes polymorphes qui déterminent la résistance au VIH.

Nous nous sommes associés à des épidémiologistes qui tentaient de comprendre l’évolution de cette nouvelle épidémie. Ils enrôlaient des groupes de plusieurs centaines de personnes à risque, notamment des homosexuels, des toxicomanes et des hémophiles auxquels on avait administré des dérivés sanguins contaminés, et ils suivaient ces personnes pendant plusieurs années : avec la permission des personnes des « cohortes », des médecins transmettaient du sang et des échantillons de tissus aux chercheurs. À mesure que le sang était collecté, notre équipe de biologie cellulaire produisait des lignées de cellules immortalisées capables de fournir des quantités illimitées d’ADN pour les tests génétiques.

Pour sélectionner les gènes à comparer, nous avons utilisé les techniques récentes de la cartographie génétique, qui permettent de localiser les gènes sur les chromosomes et de déterminer leur séquence nucléotidique. Sur les 50 000 à 100 000 gènes que contiennent les chromosomes humains, plus de 6 000 ont été

ainsi cartographiés, alors que moins de 1 000 l’étaient en 1984. Néanmoins, il était impossible de tester ne serait-ce que 1 000 gènes sur nos échantillons.

Nous avons pu focaliser notre étude sur un nombre inférieur de gènes, car nous savions que les rétrovirus utilisent les organismes qu’ils infectent pour favoriser l’infection et se disséminer dans les tissus. Pour pénétrer dans une cellule, les virus doivent se lier à des protéines codées par les gènes de cette cellule et exposées à la surface cellulaire. Ces protéines sont normalement les récepteurs de molécules libérées par les autres cellules de l’organisme, mais les virus les détournent de leur fonction normale. Une fois introduits, les rétrovirus insèrent insidieusement leurs gènes dans les chromosomes cellulaires : les gènes viraux, qui codent la synthèse des particules virales, sont transmis lors des divisions des cellules infectées, d’une génération de cellules à la suivante. Des enzymes cellulaires épissent les gènes viraux dans les chromosomes et produisent de nouvelles particules virales qui échappent aux défenses immunitaires de l’organisme infecté.

Nous avons ainsi limité notre étude à une cinquantaine de gènes qui codent des protéines susceptibles d'agir sur le cycle de vie du VIH. Nous avons également examiné 250 segments d'ADN polymorphes qui avaient été identifiés dans les parties des chromosomes situées entre les gènes : les différences indiquaient que les allèles des gènes voisins varient également. Nous voulions identifier quelques gènes polymorphes afin d'en déterminer la fonction cellulaire et le rôle dans l'infection par le VIH.

Enfin, pour identifier des gènes de résistance au VIH, nous avons employé une technique de la génétique des populations humaines : nous avons divisé chaque cohorte en deux groupes, en fonction de caractéristiques de leur santé – par exemple, ceux qui étaient infectés par le VIH par opposition à ceux qui ne l'étaient pas après une exposition répétée ; les patients infectés qui étaient rapidement atteints du SIDA par opposition à ceux qui tombaient malades lentement, voire pas du tout ; ou encore les personnes infectées qui contractaient une maladie opportuniste spécifique du SIDA (notamment une pneumonie à *Pneumocystis carinii* ou un sarcome de Kaposi) et ceux qui n'en contractaient pas.

Après avoir fait ces subdivisions, nous avons comparé la fréquence des allèles retenus ou des segments polymorphes dans les sous-groupes. Nous avons aussi comparé leurs génotypes : chaque individu hérite de deux copies (une copie provenant de la mère et l'autre du père) de tous les gènes parentaux, à l'exception des gènes localisés sur les chromosomes sexuels. La paire d'allèles d'un endroit particulier d'un chromosome détermine le génotype : quand deux allèles d'un gène donné sont identiques, la personne est homozygote ; quand les deux allèles sont différents, la personne est hété-

rozygote. Au cours de nos tests de dépistage, nous avons noté la proportion des personnes de chaque groupe qui étaient homozygotes ou hétérozygotes pour un allèle donné. Des différences dans la fréquence des allèles entre les deux groupes indiqueraient que le gène étudié influe sur le devenir des patients séropositifs.

Pendant des années, nous avons amassé des données, recruté de nouveaux volontaires pour nos groupes, étudié leurs gènes, leurs segments polymorphes, et analysé ces données avec des programmes informatiques plus en plus perfectionnés. Parfois, nous pensions avoir détecté des différences génétiques, mais elles s'évanouissaient presque toujours, après un examen plus minutieux. Simultanément, nous suivions les progrès accomplis en immunologie et dans la compréhension du comportement du VIH dans l'organisme, cherchant toujours de nouvelles pistes génétiques. Enfin, vers la fin de 1995, soit plus de dix ans après avoir commencé notre étude, des lueurs d'espoir commencèrent à briller.

Enfin de bons indices

Quand des biologistes identifièrent les interactions moléculaires du VIH avec les cellules, nous eûmes des renseignements intéressants pour notre recherche des gènes de la résistance au VIH.

Vers le milieu des années 1990, on savait bien que le VIH provoque une déficience immunitaire par épuisement du nombre des globules blancs, nom-

més lymphocytes *T*, qui portent à leur surface la protéine CD₄. Ces lymphocytes *T* orchestrent les réactions immunitaires contre les virus. On savait aussi que le VIH infecte une autre classe de cellules immunitaires présentant des molécules CD₄, les macrophages, et qu'il persiste pendant des années dans ces cellules. Le VIH ne détruit pas les macrophages, mais il s'y terre.

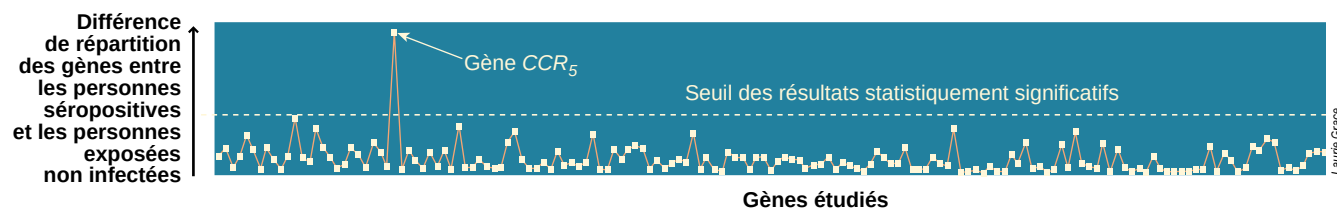
Les molécules CD₄ des lymphocytes *T* et des macrophages participent aux communications entre les cellules immunitaires. Le VIH les utilise quand il infecte l'organisme : une des protéines virales (gp120), qui fait saillie sur l'enveloppe externe du virus, se lie à la protéine CD₄, et le virus traverse alors la membrane cellulaire. Toutefois, diverses expériences avaient montré que si le récepteur CD₄ est nécessaire à la pénétration du VIH dans les cellules, il n'est pas suffisant : les cellules doivent porter au moins une autre protéine de surface à laquelle le virus se lie. Plus de dix ans après la découverte du VIH, les chercheurs ignoraient encore tout de la nature de ce deuxième récepteur.

De surcroît, en 1986, à l'Université de San Francisco, Jay Levy avait découvert que d'autres lymphocytes *T*, portant une protéine différente (CD₈), sécrètent des molécules nommées facteurs de suppression, qui empêchent le virus de pénétrer dans des cultures de cellules normalement susceptibles d'être infectées. On avait isolé de tels facteurs de suppression chez les personnes qui restent très longtemps séropositives sans avoir de SIDA et chez des

singes africains qui, même infectés par le VIS (la forme simienne du VIH), n'ont jamais de SIDA. Toutefois, on ignorait la nature de ces divers facteurs de suppression.

En décembre 1995, Robert Gallo et ses collègues identifièrent trois facteurs de suppression capables de bloquer

	2 allèles CCR ₅ standards	2 copies de l'allèle CCR ₅ mutées	1 allèle CCR ₅ standard et 1 allèle muté
Personnes séropositives	85 pour cent	0 pour cent	15 pour cent
Personnes non infectées	83 pour cent	3 pour cent	14 pour cent



3. DES DIFFÉRENCES DE PROFIL GÉNÉTIQUE entre deux populations ont montré le rôle du gène CCR₅ dans la résistance à l'infection par le VIH. Les auteurs ont commencé par identifier les combinaisons d'allèles de 170 gènes dans un groupe de personnes infectées par le VIH et dans un groupe de personnes non infectées, mais exposées. Ils ont, par exemple, mesuré la proportion de personnes qui ont

deux allèles CCR₅ normaux, deux allèles CCR₅ déléétés (tronqués), ou une copie de chaque allèle (*tableau*). Ensuite, pour chaque gène, ils ont calculé la différence statistique (*petits carrés blancs*) dans la répartition des génotypes des deux populations. Sur les 170 gènes analysés, seule la différence pour le gène CCR₅ était statistiquement significative.

l'infection par un variant du VIH qui colonise les macrophages (les souches rivales dites M-tropiques). Ces trois facteurs étaient des chimiokines : de courtes chaînes d'acides aminés qui attirent les cellules immunitaires vers les tissus blessés ou malades.

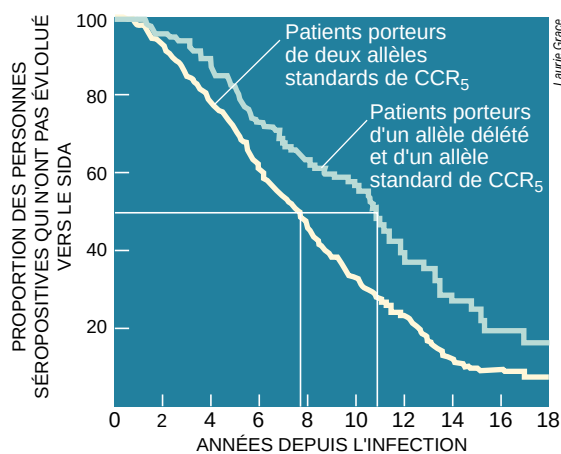
Les biologistes qui tentaient toujours d'identifier le second récepteur du VIH comprirent que les chimiokines agissent en se liant aux protéines de surface des cellules de défense. On supposa alors que les chimiokines isolées par le groupe de R. Gallo, nommées RANTES, MIP-1 α , et MIP-1 β , empêchent le VIH de pénétrer dans les cellules immunitaires, parce qu'elles masquent certaines protéines de la surface des cellules indispensables à sa pénétration. Autrement dit, les récepteurs de surface de ces chimiokines étaient peut-être le second récepteur nécessaire au VIH pour infecter les macrophages et, peut-être, d'autres cellules qui portent des récepteurs CD₄.

On n'a pu tester cette hypothèse rapidement, parce que l'on n'avait pas encore identifié les récepteurs de la chimiokine RANTES et de ses cousines. Toutefois, des résultats publiés en avril 1996 rendirent ces tests possibles et fournirent des gènes potentiels de résistance.

Tout d'abord, Edward Berger et ses collègues de l'Institut américain des maladies allergiques et infectieuses isolèrent le second récepteur des variants de VIH qui colonisent les lymphocytes T (les souches virales T-tropiques). C'est un récepteur de chimiokine, nommé CXCR₄, qui se lie à une molécule qui n'est ni RANTES, ni MIP-1 α , ni MIP-1 β . Si les résultats de R. Gallo n'avaient pas encore convaincu les spécialistes du SIDA que les récepteurs des chimiokines ont un rôle essentiel dans l'infection par le VIH, ceux de E. Berger ont dû les persuader.

Simultanément, Michael Samson, Marc Parmentier et leurs collaborateurs de l'Université de Bruxelles isolèrent le gène d'un récepteur auquel RANTES, MIP-1 α et MIP-1 β se lient lorsqu'ils attirent des cellules immunitaires vers des tissus lésés. Dans les deux mois qui suivirent, cinq groupes différents montrèrent que la protéine qui est aujourd'hui nommée CCR₅ est aussi un récepteur du VIH sur les lymphocytes T.

Tous les nouveaux résultats sur les récepteurs des chimiokines préci-



4. L'ÉTUDE du temps écoulé entre l'infection par le VIH et l'apparition du SIDA a révélé que les personnes portant un allèle CCR₅ muté (ligne verte) échappent au SIDA plus longtemps que les personnes ayant deux allèles CCR₅ standards (ligne rose). Par exemple, la moitié des personnes du premier groupe ont vécu douze ans sans SIDA, tandis que le SIDA s'est déclaré chez la moitié des personnes du deuxième groupe en seulement neuf ans.

sèrent les mécanismes de l'infection par le VIH et de son évolution. Initialement, le VIH s'installe surtout dans les macrophages. Il y pénètre en se liant, par l'intermédiaire de sa protéine gp120, à deux récepteurs des macrophages : les protéines CD₄ et CCR₅. Une fois dans les macrophages, le virus fabrique de grandes quantités de particules virales (on estime que plus d'un milliard de copies sont fabriquées chaque jour, au moins au début de l'infection), commençant à épuiser le système immunitaire.

Pendant la phase de séropositivité, le virus évolue sans cesse par mutations génétiques. Quelques années après le début de l'infection, le gène codant la gp120 mute, de sorte que la protéine virale gp120 change de second récepteur (voir la figure 2). À cause de cette modification génétique, la région qui reconnaît le récepteur CCR₅ se lie désormais avec plus d'affinité au récepteur CXCR₄ des lymphocytes T. À partir de cet instant, la population des VIH infecte plutôt les lymphocytes T.

Cette modification de l'affinité est rapidement mortelle, car les virus tuent les lymphocytes T qu'ils infectent. Le nombre de lymphocytes T CD₄ chute notablement chez les patients et, simultanément, les infections opportunistes et les cancers apparaissent. Pendant longtemps, l'apparition de ces maladies a signifié que la phase de SIDA était commencée. Aujourd'hui, on dit qu'une personne a un SIDA soit quand les maladies caractéristiques apparaissent, soit quand le sang contient moins de 200

lymphocytes T CD₄ par millimètre cube (on en dénombre, normalement, environ 1 000 par millimètre cube).

Le succès de l'entreprise

Dès que nous avons su que les protéines CCR₅ et CXCR₄ sont des corécepteurs du VIH, nous avons cherché si les gènes codant ces protéines influent sur la résistance au VIH dans nos cohortes. Il nous fallut d'abord déterminer si les gènes CCR₅ et CXCR₄ sont polymorphes : si ces gènes étaient identiques dans la population générale, ils ne pouvaient être responsables de différences de sensibilité face au VIH.

Nous avons d'abord observé que toutes les copies du gène CXCR₄ que nous avons examinées étaient identiques ; puis, en juillet 1996, Mary Carrington découvrit qu'une personne sur cinq possède un gène CCR₅ où manquent 32 nucléotides ! Cette délétion entraîne la synthèse d'une protéine CCR₅ raccourcie.

Nous avons alors comparé les génotypes CCR₅ d'environ 2 000 personnes à haut risque, séparées en deux groupes selon qu'elles étaient infectées ou non, et nous avons trouvé des différences génétiques telles que nous les cherchions. Trois pour cent des personnes non infectées avaient les deux allèles du gène CCR₅ délétés (c'est-à-dire qu'elles étaient homozygotes pour le mutant), tandis qu'aucune des 1 343 personnes infectées n'étaient homozygotes pour le mutant délété. Ainsi la possession de deux allèles délétés du gène CCR₅ semblait protéger contre le VIH.

De plus, l'apparente protection conférée par les allèles mutants de CCR₅ ne dépendait pas de la voie d'infection : aucun hémophile, homosexuel ou toxicomane homozygote pour ce gène n'était infecté. Nous pensions que le gène délété protège les patients parce qu'ils ne fabriquent qu'une protéine CCR₅ tronquée, qui n'atteint pas la surface de la cellule ou qui est si déformée que le VIH ne peut s'y lier.

D'autres groupes recherchaient des polymorphismes des récepteurs des chimiokines. Nathaniel Landau, Richard Koup et leurs collègues du Centre de recherche sur le SIDA de New York avaient découvert indépendam-

ment le même allèle raccourci de 32 paires de bases. Pour ce faire, ils avaient étudié un groupe d'homosexuels à haut risque, mais qui n'avaient jamais été infectés. L'analyse des globules blancs de deux de ces hommes avait montré que la protéine CCR₅ n'est pas présente à la surface de ces cellules. Les deux hommes étaient homozygotes pour le gène délété CCR₅. Inversement, M. Samson et M. Parmentier avaient étudié un groupe de 743 personnes infectées par le VIH : aucune n'était homozygote pour le gène délété.

Les études ultérieures n'ont trouvé aucun homozygote dans les populations africaines, asiatiques ou afro-américaines, tandis qu'un à deux pour cent des Caucasiens sont homozygotes pour la mutation (les populations européennes et d'Amérique du Nord). De plus, nous avons constaté que 20 pour cent des personnes non infectées, mais très exposées au VIH (au cours de fréquents rapports sexuels non protégés ou par l'administration de fortes doses de facteurs de coagulation contaminés par le VIH, au cours d'un traitement de

l'hémophilie) étaient homozygotes pour le mutant délété. D'autres facteurs (génétiques ou non) expliquent vraisemblablement la résistance à l'infection des 80 pour cent des personnes exposées, mais non infectées.

Si deux allèles CCR₅ mutés protègent contre le VIH, un seul allèle muté associé à un allèle normal devrait protéger partiellement, en diminuant le nombre de protéines CCR₅ fonctionnelles fabriquées par la cellule. Quand nous avons examiné le temps qui sépare l'infection de l'apparition

Épidémie au Néolithique

L'allèle de résistance au VIH, ou allèle muté par délétion, du gène CCR₅ n'est pas réparti uniformément dans le monde. On ne le trouve ni en Afrique, ni en Extrême Orient, ni chez les Indiens d'Amérique ; il est rare chez les Américains d'origine africaine (*voir la deuxième colonne du tableau*). Au contraire, il est relativement fréquent chez les Caucasiens (en Europe, en Amérique du Nord) et en Asie de l'Ouest.

Même chez les Caucasiens, sa répartition varie. La carte de la fréquence des allèles chez les Blancs d'Eurasie (*voir ci-dessous*) montre que la fréquence du gène muté, élevée dans le Nord, s'annule quasiment en Arabie saoudite (on calcule la fréquence en dénombrant les allèles mutés dans une population, et en divisant par la somme de toutes les copies de CCR₅, standards et mutées).

Ces études de répartition des allèles apportent quelques réponses, mais soulèvent d'autres questions sur les origines et la prévalence du mutant qui code une protéine CCR₅ défectueuse. L'absence apparente de la mutation en Afrique indique que la délétion serait apparue après le départ des premiers hommes de l'Afrique et le début de la colonisation de l'Europe (il y a 150 000 à 200 000 ans). Pour quelle raison le mutant délété est-il devenu si fréquent dans la race blanche ? Quand s'est-il propagé ?

Comme l'allèle muté est fréquent dans certaines régions de l'Europe et de l'Asie, nous supposons qu'une grave épidémie s'y est produite et que les rares individus porteurs de la mutation auraient été avantagés. Ces personnes qui auraient survécu se seraient reproduites, propageant la mutation, dont la fréquence aurait augmenté en raison de la disparition de l'allèle normal.

Nous supposons que la catastrophe était une épidémie grave due à un agent qui, comme le VIH, utilise la protéine CCR₅ normale pour infecter les cellules. Nous savons que, chez l'animal, des allèles

rares deviennent souvent plus fréquents lorsqu'ils confèrent une résistance contre un agent pathogène nouveau. Plus l'épidémie persiste, plus la fréquence de l'allèle, initialement rare, augmente.

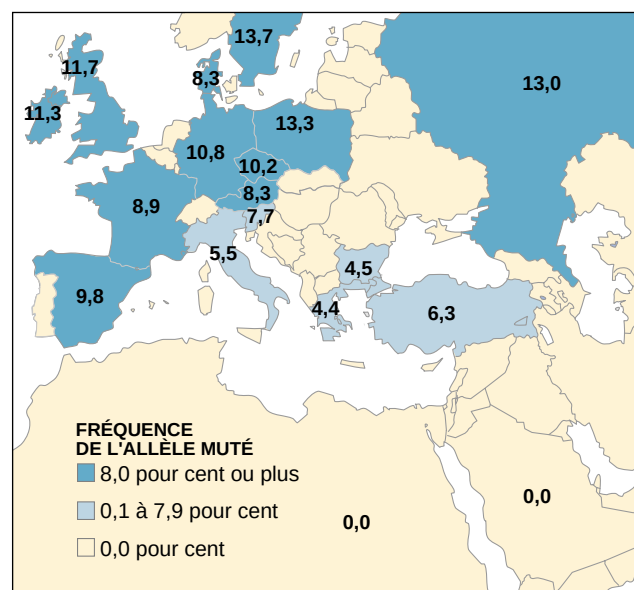
Grâce à des méthodes de datation génétique, nous avons estimé que l'épidémie eurasiennne a eu lieu il y a environ 4 300 ans. Si le mutant est moins fréquent en Eurasie du Sud que dans le Nord, c'est peut-être que le foyer de l'épidémie était septentrional.

Beaucoup d'Américains descendent d'Européens ou d'émigrants d'Asie de l'Ouest, ce qui explique pourquoi une proportion assez élevée des Américains de race blanche ont l'allèle muté : leurs ancêtres le leur ont transmis. Certains Américains d'origine africaine ont aussi l'allèle, bien que la plupart des Africains en soient dépourvus : les mariages entre Africains et Blancs expliqueraient cette présence de l'allèle muté.

Quel était cet agent pathogène ? Peut-être s'agissait-il d'un agent qui, tel le VIH, tue plus de 90 pour cent des personnes infectées. Il ne s'agit pas du VIH actuel, apparu dans la population humaine au cours de ces 20 dernières années, bien qu'une épidémie d'un VIH ancien, non répertoriée, ait pu se produire. Peut-être s'agissait-il des micro-organismes du choléra, de la tuberculose ou de la grippe. La peste bubonique, d'abord considérée comme plausible, n'est probablement pas en cause. Elle a causé de vastes épidémies bien après la date de l'épidémie qui nous intéresse ici.

Population	Fréquence de l'allèle muté (en pour cent)	Fréquence du génotype (en pour cent)		
		2 copies de l'allèle standard	2 copies de l'allèle muté	1 copie de l'allèle standard et 1 copie de l'allèle muté
Caucasien d'Europe	10,0	81,0	1,0	18,0
Caucasien d'Amérique	11,1	79,0	1,2	19,7
Afro-américain	1,7	96,6	0,0	3,3
Natifs d'Amérique, Africains, Asiatiques (Asie de l'Est)	0,0	100,0	0,0	0,0

Laurie Grace



des maladies opportunistes du SIDA, nous avons trouvé que le déclenchement du SIDA est retardé de deux à trois ans chez les porteurs d'un allèle délété, aussi bien chez les homosexuels que chez les hémophiles. Ce génotype hétérozygote (que l'on trouve chez environ 20 pour cent des Caucasiens) retarde aussi le moment où le nombre de lymphocytes $T\ CD_4$ par millimètre cube de sang devient inférieur à 200.

Puisque le mutant délété protège contre le VIH, même après des expositions répétées, pourrait-on mettre au point des traitements, qui bloqueraient les interactions du VIH et de la protéine CCR_5 normale, et protégeraient les personnes saines d'une infection ou ralentiraient l'apparition du SIDA chez les personnes séropositives?

Pendant des années, les laboratoires pharmaceutiques ont centré leur recherche d'un traitement contre le VIH sur le virus lui-même, se préoccupant peu de la façon dont la machinerie cellulaire de l'organisme infecté participe à l'établissement de la maladie chronique. Ainsi, dans la trithérapie notamment, on administre des molécules qui bloquent diverses

enzymes virales, ce qui empêche le virus de se reproduire. Les résultats de la génétique montraient qu'en supprimant l'aide apportée par l'organisme infecté au virus, on pourrait maîtriser la réplication virale, voire prévenir l'infection.

Conséquences thérapeutiques

De nombreux biologistes se mirent immédiatement à chercher comment empêcher le VIH d'interagir avec CCR_5 . Pourrait-on masquer la molécule gp120? C'est une voie de recherche théoriquement envisageable, mais la plupart des chercheurs tentent surtout de bloquer le site de liaison du VIH sur le récepteur CCR_5 .

Initialement, on craignait que le blocage de la protéine CCR_5 ne soit dangereux, parce qu'il perturberait les réactions immunitaires : les macrophages, ne détectant plus RANTES ni les chimiokines apparentées, ne fonctionneraient plus. Toutefois cette crainte disparut rapidement : les personnes qui ont deux allèles mutés ont un système immunitaire qui fonctionne bien,

n'ont pas de pathologie tissulaire particulière, et sont en bonne santé. De toute évidence, d'autres récepteurs des chimiokines compensent l'absence de récepteur CCR_5 fonctionnel. Deux de ces récepteurs (CCR_{2B} et CCR_3) sont aussi des corécepteurs du VIH, mais ils sont moins efficaces que CCR_5 .

On espère ainsi protéger contre le VIH en administrant directement des molécules qui bloqueraient le récepteur CCR_5 auquel se lie le VIH. Ces molécules seraient des chimiokines ou des dérivés synthétiques modifiés de ces chimiokines. Ainsi, une équipe internationale a mis au point une molécule dérivée de RANTES dont les effets *in vitro* sont prometteurs. On pourrait aussi bloquer les récepteurs par des anticorps synthétiques, c'est-à-dire de grosses molécules qui se lieraient à CCR_5 , empêchant le VIH de s'y fixer.

En injectant des fragments de CCR_5 , on pourrait également déclencher la production d'anticorps anti- CCR_5 par le système immunitaire de la personne ainsi vaccinée. Les chercheurs pourraient modifier génétiquement des macrophages en y insérant de nouveaux gènes dont les produits préviendraient la production de la protéine CCR_5 ou éviteraient que la protéine ne serve de point d'ancrage au VIH.

Pour certains malades dont la mort est imminente, parce qu'ils sont en phase terminale de SIDA et qu'ils souffrent de lymphomes, nous pensons adapter un traitement de plus en plus utilisé dans les cas de cancers évolués du sein ou du sang. Pour lutter contre ces cancers, on administre de fortes doses de molécules cytotoxiques ou de rayonnements afin d'éliminer toutes les cellules cancéreuses. Comme ce traitement détruit les cellules productrices du sang localisées dans la moelle osseuse (notamment les cellules du système immunitaire), les médecins reconstituent ensuite le système immunitaire des malades en leur administrant de la moelle osseuse saine, histocompatible.

Dans le cas des malades du SIDA, nous pourrions détruire toutes les cellules sanguines infectées par le VIH et greffer ensuite de la moelle osseuse provenant de donneurs homozygotes pour le gène CCR_5 délété. Nous espérons que cette méthode protégerait contre de nouvelles infections par le VIH et préviendrait la dissémination du VIH d'une cellule infectée à une autre, si quelques-

D'autres facteurs de la progression du VIH

Nous l'avons montré, certains gènes protègent les personnes exposées au VIH contre l'infection et ralentissent l'évolution vers le SIDA. D'autres facteurs, par exemple diverses caractéristiques de l'hôte et du virus, joueraient également un rôle.

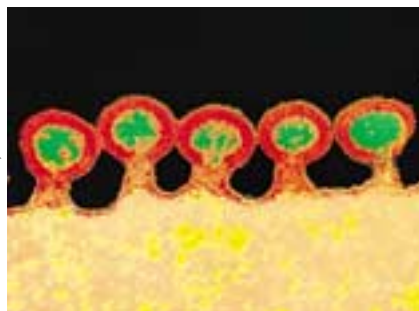
Certaines personnes réagissent vigoureusement contre le VIH dès le début de l'infection, peut-être parce qu'elles ont été exposées antérieurement à un virus dont la structure était proche de celle du VIH. Une puissante réaction précoce limite efficacement le nombre de particules virales et pourrait vraisemblablement éliminer le virus dans certains cas. La puissance des réactions immunitaires influencerait aussi sur la vitesse à laquelle les personnes infectées progressent vers le SIDA.

L'infection simultanée par d'autres virus agirait sur

la sensibilité au VIH et sur la vitesse d'apparition du SIDA. Les micro-organismes pathogènes déjà présents déclenchent la production de substances nommées cytokines, dont certaines favoriseraient la pénétration du VIH dans les cellules et sa réplication.

Enfin, selon la souche virale elle-même, la vitesse de progression de l'infection varie notablement. Les souches qui «choisissent» le type des cellules qu'elles infectent (celles qui se répliquent et mutent assez lentement et celles qui ne tuent pas les cel-

lules hôtes) sont vraisemblablement moins dévastatrices pour le système immunitaire – du moins au début de l'infection. Toutefois, même des souches initialement peu virulentes mutent et donnent souvent des formes très agressives.



Des particules de VIH bourgeonnent d'une cellule infectée. Certaines souches sont particulièrement agressives.

unes avaient échappé à la chimiothérapie et à la radiothérapie.

L'idée de traiter les malades et de les protéger contre les VIH résiduels ou séquestrés est attrayante, mais ce traitement nécessite des précautions. D'une part, les transplantations de moelle osseuse sont risquées : les différences immunitaires entre le donneur et le receveur provoquent parfois un rejet de la greffe ou, pire, une attaque des tissus du receveur par les cellules immunitaires de la moelle du donneur, entraînant la mort du patient.

De surcroît, on a récemment identifié des personnes qui étaient homozygotes pour le mutant délété, mais qui étaient infectées par le VIH. Nous ignorons comment l'infection s'est établie, mais ces patients semblent avoir contracté une souche T-tropique extrêmement virulente, qui n'apparaît que dans les stades tardifs de l'infection. Jusqu'à présent, on pensait que les virus T-tropiques ne transmettent pas l'infection d'une personne à une autre : ils semblaient être reconnus et détruits par le système immunitaire sain des sujets exposés. Seuls des virus M-tropiques, qui se multiplient discrètement en grand nombre dans les macrophages sans les tuer, semblaient capables de provoquer l'infection. Les patients homozygotes qui ont été infectés auraient été particulièrement malchanceux : ils auraient été exposés à des souches T-tropiques inhabituelles, capables de déjouer les défenses immunitaires et d'établir une infection sans que des souches M-tropiques assurent les premières étapes de l'infection. Il est également possible que la résistance innée des patients aux souches M-tropiques ait accéléré, d'une façon ou d'une autre, la transition des souches M-tropiques vers des souches T-tropiques agressives, capables d'établir elles-mêmes l'infection.

S'il se confirme que la résistance vis-à-vis des souches M-tropiques

conférée par les allèles CCR₅ mutés a stimulé l'évolution du VIH et l'apparition d'une forme très agressive, on devra admettre que les greffes de moelle osseuse et toute action préventive ou thérapeutique destinée à bloquer la liaison du VIH sur le récepteur CCR₅ risque d'avoir des conséquences néfastes, en stimulant l'infection au lieu de la bloquer. Heureusement, la plupart des personnes qui sont homozygotes pour l'allèle délété évitent l'infection et ne succombent pas à un dangereux virus T-tropique. Toutefois, avant que les médecins ne traitent les patients par des antagonistes de CCR₅, les biologistes devront démontrer que ces drogues améliorent réellement les chances de survie.

Tout en cherchant à appliquer les résultats récents, les biologistes continuent de chercher d'autres facteurs génétiques de protection contre le SIDA. Nous avons récemment identifié un variant du gène CCR_{2B}, dont un seul allèle suffit pour retarder la phase SIDA de deux à trois ans (comme c'est le cas pour les porteurs d'un allèle CCR₅ délété). Au début de 1997, Jianglin He et ses collègues de l'Institut de cancérologie Dana Farber ont trouvé que la protéine CCR₃ facilite la pénétration du VIH dans les cellules microgliales (les cellules immunitaires du cerveau) et que le blocage de ce récepteur empêche l'infection de ces cellules par le VIH.

Alors que nous cherchons des gènes de protection contre le SIDA depuis plus de dix ans, nous constatons avec satisfaction que les découvertes se multiplient. En déduira-t-on des traitements préventifs contre un virus suffisamment « intelligent » pour s'attaquer aux cellules destinées à l'éliminer ? Nous n'avons que des espoirs de traitement, mais nous observons que les collaborations pluridisciplinaires sont fructueuses.

Stephen O'BRIEN dirige le Laboratoire d'étude de la diversité génomique de l'Institut américain du cancer. Michael DEAN dirige le Département de génétique humaine de cet institut.

Y. FENG, C.C. BRODER, P.E. KENNEDY et E.A. BERGER, *HIV-1 Entry Cofactor: Functional cDNA Cloning of Seven-Transmembrane, G Protein-Coupled Receptor*, in *Science*, vol. 272, pp. 872-877, 10 mai 1996.

Rong LIU et al., *Homozygous Defect in HIV-1 Coreceptor Accounts for Resistance*

of Some Multiply-Exposed Individuals to HIV-1 Infection, in *Cell*, vol. 86, n° 3, pp. 367-377, 9 août 1996.

Michael DEAN et al., *Genetic Restriction of HIV-1 Infection and Progression to AIDS by a Deletion Allele of the CCR5 Structural Gene*, in *Science*, vol. 273, pp. 1856-1862, 27 septembre 1996.

Michael W. SMITH et al., *Contrasting Genetic Influence of CCR₂ and CCR₅ Variants on HIV-1 Infection and Disease Progression*, in *Science*, à paraître.

Les offrandes nuptiales des insectes

DARRYL GWYNNE

Les sauterelles mâles donnent, en même temps que du sperme, des sécrétions nutritives qui sont consommées par les femelles.



1. UNE FEMELLE DU COLÉOPTÈRE MALACHIDAE *Malachius bipustulatus* (à gauche) se nourrit du liquide que sécrètent les glandes excitatrices situées sur la tête du mâle, pendant la parade. Chez plusieurs espèces d'insectes, les mâles offrent en cadeau nuptial des sécrétions glandulaires ou des parties de leur corps.