

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.

Pourquoi 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.

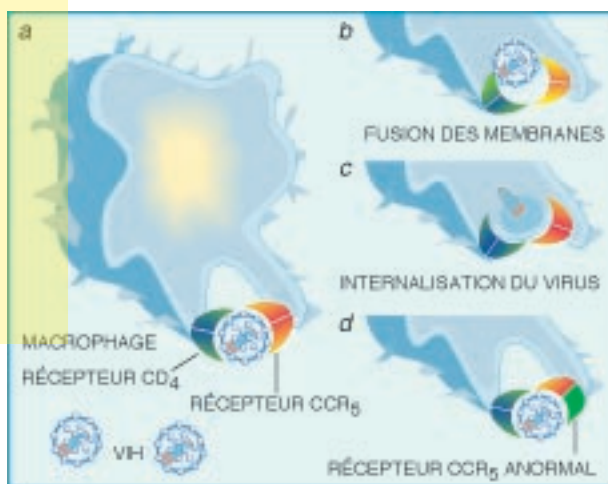
Les immunologistes sont depuis longtemps persuadés que la seule clé identifiée jusqu'à présent, le récepteur CD_4 porté par les macrophages et certains lymphocytes, ne suffit pas au virus, mais qu'il lui faut au moins deux clés pour pénétrer dans les forteresses cellulaires. L'équipe de Marc Parmentier 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_4 . Si une souche virale donnée ne peut pénétrer dans toutes les cellules qui portent le récepteur CD_4 , 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_4 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_4 infectés par le VIH. L'équipe de Bruxelles eut alors l'idée d'étudier plus précisément le récepteur CCR_5 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_4 et CCR_5 .

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_5 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_5 muté n'est pas infectée.



Le récepteur CCR_5 est, comme le récepteur CD_4 , 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_5 est anormal, le macrophage n'est pas infecté (d).

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_5 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_5 parmi des personnes séropositives de la population caucasienne – la seule qui présente ce polymorphisme. Effectivement, ces personnes ont généralement des allèles CCR_5 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_5 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_5 fonctionnel est un cofacteur essentiel pour que des macrophages soient infectés. Le récepteur CCR_5 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_5 fonctionnels ? On pourrait injecter de grandes quantités de chémokines qui bloqueraient les récepteurs CCR_5 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. □

Les dialectes des pinsons

Ils indiquent l'origine d'individus migrants.

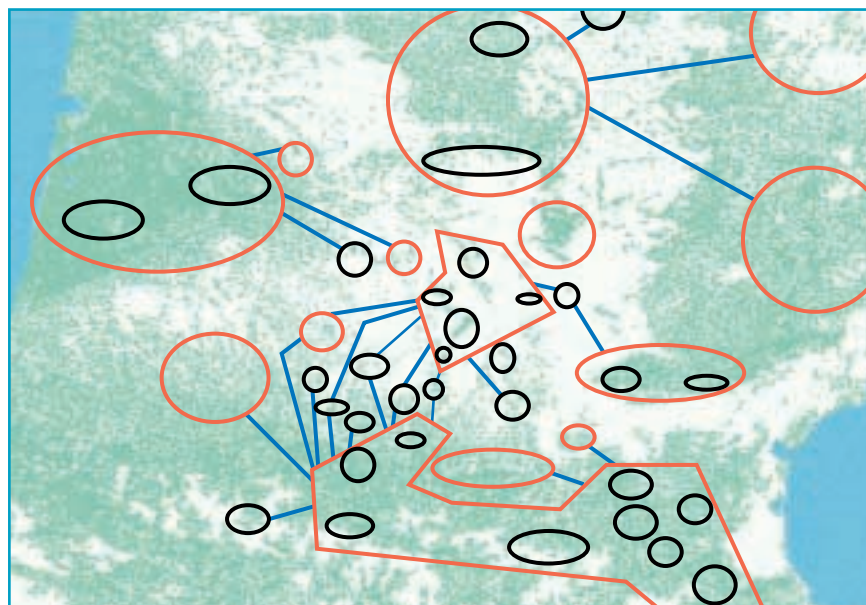
En voyage dans le Pacifique, Charles Darwin s'avise de la diversité des tailles et des formes des becs des 13 espèces de pinsons des îles Galápagos. On sait l'importance des conclusions qu'il en tire. S'il avait voyagé dans le Sud-Ouest de la France, aurait-il perçu la diversité sonore qui règne au sein de la seule espèce de pinsons des arbres ? Des groupes de pinsons indépendants chantent dans des dialectes différents. Aussi utilise-t-on ce marquage pour reconstituer les mouvements de population.

Le pinson des arbres apprend à chanter pendant les trois premières semaines de sa vie, à l'écoute de ses parents et de son voisinage. Son répertoire, qui compte de une à six phrases, est ensuite fixé pour toute sa vie. C'est donc une trace indélébile de son lieu de naissance.

Dans le Sud-Ouest de la France, le pinson des arbres vit exclusivement en milieu forestier. Chaque individu mâle a un territoire, qu'il balise par son chant. Les relations entre la densité forestière, calculée à partir d'une photogra-

phie prise par un satellite, et l'indice de présence du pinson, mesuré par des enquêtes de terrain, permet de calculer la probabilité d'occurrence du pinson dans la région. Celle-ci n'est, en effet, pas uniformément peuplée : la densité de population suit le boisement. Des secteurs à forte densité de population côtoient des zones moins densément peuplées, et des zones habituellement non habitées par l'espèce.

Nous avons enregistré le chant de pinsons mâles, de mi-avril à début juillet, pendant plusieurs années, dans de nombreuses zones boisées de la région Sud-Ouest. Dans chaque forêt, 15 à 20 pinsons différents ont été enregistrés, chacun pendant une vingtaine de minutes de chant effectif : nous voulions connaître l'ensemble de son répertoire. Nous avons d'abord trié les différentes phrases à l'oreille. Nous les avons ensuite numérisées et traduites en sonogrammes, où la puissance sonore est représentée en fonction du temps et de la fréquence. Nous pouvions alors les comparer sans ambiguïté.



Les zones de répartition des dialectes du pinson des arbres (en rouge) et de leurs particularismes locaux (en noir) correspondent au fractionnement des zones boisées dans la région Sud-Ouest. Les phrases communes entre certains dialectes (en bleu) permettent de distinguer trois grands ensembles indépendants.

CHANTS RÉGIONAUX

L'analyse des répertoires des oiseaux montre l'existence de dialectes, localisés dans les zones fortement peuplées. Un dialecte est composé d'une trentaine de phrases, dont six environ sont répandues dans toute la population, les autres étant rares. Des 14 dialectes rencontrés dans le Sud-Ouest de la France, trois grands ensembles ne possèdent aucun chant en commun et peuvent être qualifiés de «super dialectes». L'ensemble du Massif Central regroupe le Quercy, le plateau de Millevaches, le Cantal et les Cévennes. L'ensemble pyrénéen, complexe très varié, aurait donné naissance au noyau de la plaine garonnaise autour de Toulouse. Le troisième ensemble est réparti dans les Landes.

Dans certaines régions, des dialectes très apparentés sont répandus sur de grandes distances ; ailleurs, la proximité géographique des noyaux dialectaux n'empêche pas une grande différenciation. La fragmentation de l'ensemble des pinsons du Sud-Ouest en sous-population n'est donc pas régulière dans l'espace : elle est liée au fractionnement du milieu naturel du pinson, la forêt.

Les noyaux dialectaux ne sont pas complètement isolés : des pinsons changent de territoire d'une année sur l'autre, emportant avec eux leur dialecte. On repère ainsi leur arrivée dans un secteur.

Autour d'un noyau dialectal, qui correspond toujours à une zone de forte densité de population, l'arrivée de pinsons «étrangers» (marquée par un renouvellement dialectal) est d'autant plus importante que le milieu est peu favorable : elle est inexistante dans les forêts, seulement perceptible dans les secteurs moyennement boisés, et forte dans les secteurs peu boisés. Tout se passe comme s'il existait une «prime à la proximité» pour les colons issus du noyau central : ils s'installent dans les zones les plus boisées. Les pinsons provenant de noyaux dialectaux géographiquement plus éloignés s'installent plutôt dans des milieux moins favorables. Les quelques migrations à grande distance que nous avons observées arrivaient toutes dans des secteurs peu boisés.

Dans le cas d'immigration réussie, une sorte de stage au voisinage des noyaux densément peuplés serait donc la règle. Ce stage donnerait le temps à la génération suivante d'apprendre le dialecte local. Les immigrations étagées sur deux ou trois générations sont peut-être plus courantes qu'on ne l'imagine.

Jean JOACHIM, INRA - IRGM,
Jacques LAUGA, CNRS, Univ. Toulouse III