

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.

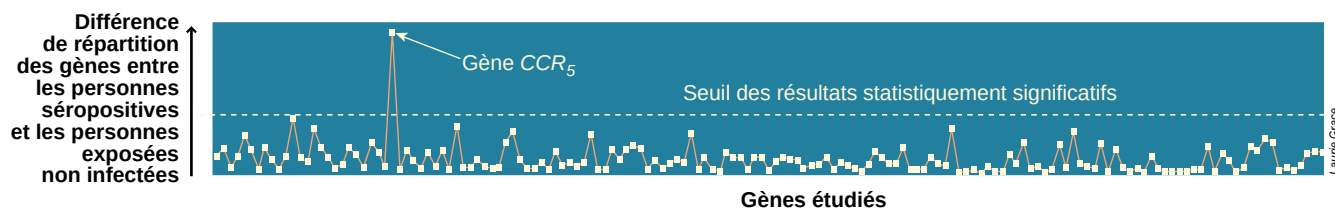
Les molécules CD₄ des lymphocytes *T* et des macrophages participent aux communications entre les cellules immunitaires. Le VIH les utilise quand il infecte l'organisme : une des protéines virales (gp120), qui fait saillie sur l'enveloppe externe du virus, se lie à la protéine CD₄, et le virus traverse 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.