

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.

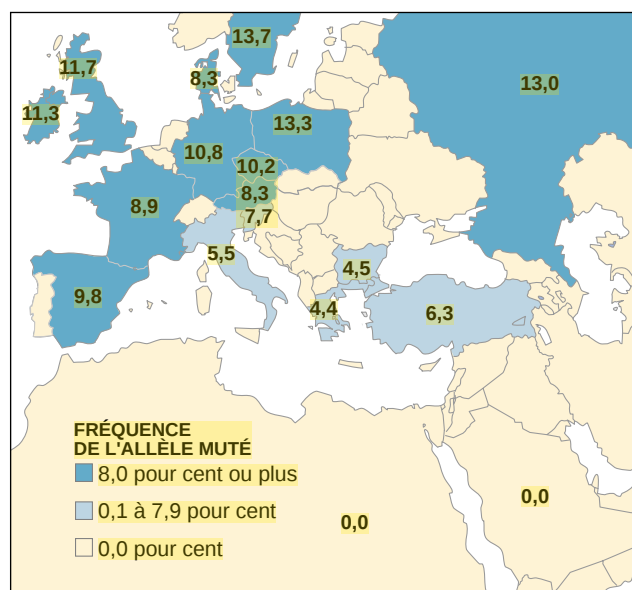
Grâce à des méthodes de datation génétique, nous avons estimé que l'épidémie eurasiennne a eu lieu il y a environ 4 300 ans. Si le mutant est moins fréquent en Eurasie du Sud que dans le Nord, c'est peut-être que le foyer de l'épidémie était septentrional.

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.

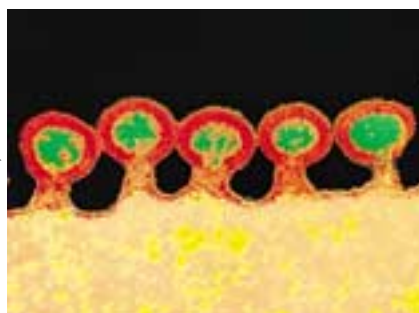
Certaines personnes réagissent vigoureusement contre le VIH dès le début de l'infection, peut-être parce qu'elles ont été exposées antérieurement à un virus dont la structure était proche de celle du VIH. Une puissante réaction précoce limite efficacement le nombre de particules virales et pourrait vraisemblablement 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.