

anomalies du répertoire persistent, même au bout de 6 mois, posant le problème d'une expansion de clones spécifiques du VIH, ou dépendant d'autres antigènes liés à des infections intercurrentes chez ces malades. En revanche, les perturbations du répertoire des lymphocytes T CD4 semblent se corriger chez la majorité des patients après traitement antirétroviral. Il faut noter que ces observations n'ont pas été retrouvées par d'autres groupes. Cependant, la question importante qui persiste, est de savoir si cette « réparation » du répertoire CD4 correspond à une régénération de cellules naïves, ou à la disparition de clones qui étaient dominants avant traitement.

Ces études suggèrent qu'après une première phase liée à une redistribution des lymphocytes T CD4, plus qu'à une authentique prolifération et régénération, il n'est pas impossible d'espérer une authentique production *de novo* de cellules T CD4 « naïves » sous un traitement antirétroviral efficace. Cependant, plus que jamais, il reste important d'envisager, en association avec des médicaments antiviraux efficaces, une intervention thérapeutique qui permette de stimuler une production authentique de cellules T naïves permettant une diversification du répertoire des lymphocytes T afin de restaurer les compétences du système immunitaire.

Y.L.

1. Ho DD, Neumann AU, Perelson AS, Chen W, Leonard JM, Markowitz M. Rapid turnover of plasma virions and CD4 lymphocytes in HIV-1 infection. *Nature* 1995; 373: 123-6.

2. Wei X, Gosh SJ, Taylor ME, Johnson VA, Emini EA, *et al.* (12 auteurs). Viral dynamics in human immunodeficiency virus type 1 infection. *Nature* 1995; 373: 117-22.

3. Pakker NG, Notermans DW, de Boer RJ, Roos MTL, de Wolf F, Hill A, Leonard JM, Danner SA, Miedema F, Schellekens PTA. Biphasic kinetics of peripheral blood T cells after triple combination therapy in HIV-1 infection: a composite of redistribution and proliferation. *Nat Med* 1998; 4: 208-14.

4. Gorochov G, Neumann AU, Kereveur A, Parizot C, Li T, Katlama C, Karmochkine M, Raguin G, Autran B, Debré P. Perturbation of CD4 and CD8T-cell repertoires during progression to AIDS and regulation of the CD4 repertoire during antiviral therapy. *Nat Med* 1998; 4: 215-21.

## ■■■■ BRÈVES ■■■■

■■■■ **Le récepteur CCR5 et ses nouvelles mutations.** Plusieurs équipes ont montré que le récepteur des chimiokines, appelé CCR5, est le co-facteur de la molécule CD4 permettant l'entrée du virus VIH-1 dans la cellule hôte (*m/s n° 8-9, vol. 12, p. 1037*). Ce co-facteur représente plus particulièrement la porte d'entrée des souches dites M-tropiques, c'est-à-dire infectant les macrophages. Par la suite, une délétion de 32 nucléotides dans le gène codant pour CCR5 a été mise en évidence dans la population caucasienne et uniquement dans celle-ci. Lorsque cette anomalie génétique, notée  $\Delta 32$  CCR5, est présente en même temps sur les deux allèles du gène, elle confère aux individus porteurs de cette délétion ( $\approx 1\%$  de la population caucasienne) une résistance vis-à-vis de l'infection par le VIH-1 (*m/s n° 8-9, vol. 12, p. 1037*). Plusieurs mutations du gène codant pour CCR5 viennent d'être identifiées. Le séquençage systématique du gène CCR5 chez environ 700 Caucasiens et d'un même nombre d'Américains d'origine africaine montre l'existence d'une quin-

zaine de mutations ponctuelles et d'une nouvelle délétion de 3 nucléotides [1]. Toutes ces mutations sont trouvées à l'état d'hétérozygote avec une représentation faible dans les populations étudiées. Trois de ces mutations sont dites silencieuses, c'est-à-dire n'entraînant pas de changement d'acides aminés, les autres mutations s'accompagnent du remplacement d'un acide aminé par un autre sans pour autant que soit démontrée à ce jour une quelconque implication dans un phénotype de résistance vis-à-vis de l'infection par le VIH-1. Une équipe de l'Institut Pasteur [2] vient de mettre en évidence une autre mutation, appelée m303. Il s'agit d'une mutation ponctuelle sur le 303<sup>e</sup> nucléotide de la séquence codante du récepteur CCR5. Cette mutation entraîne le remplacement de l'acide aminé cystéine par un codon stop, mettant ainsi fin, de façon prématurée, à la traduction de la protéine CCR5. Cette protéine tronquée est de toute évidence non fonctionnelle. L'analyse du génotype CCR5 de 18 individus, exposés au virus VIH-1 mais restant non

infectés, révèle chez l'un d'entre eux la présence sur l'un des deux allèles de CCR5, de la délétion de 32 nucléotides ( $\Delta 32$  CCR5) et, sur l'autre, la mutation m303. Les globules blancs de l'individu porteur de cette double mutation ( $\Delta 32$  CCR5/m303) se sont révélés résistants à l'infection par les souches VIH-1 M-tropiques utilisant CCR5 comme co-facteur. Ce génotype particulier confère donc une totale résistance à l'infection par le VIH-1. L'analyse du génotype d'une cohorte de 209 individus sains a permis de détecter trois individus hétérozygotes pour la mutation m303. Cette étude souligne à nouveau le rôle primordial joué par le récepteur CCR5 dans l'infection par le virus du SIDA (*m/s n° 3, vol. 14, p. 374*), et l'attention particulière qu'il faut réserver au récepteur CCR5 comme cible pharmacologique dans l'élaboration de nouveaux agents thérapeutiques.

[1. Carrington M, *et al.* *Am J Hum Genet* 1997; 61: 1261-7.]

[2. Quillent C, *et al.* *Lancet* 1998; 351: 14-8.]