

■■■■ **Persistance d'une forme épisomique du VIH-1 : le témoin d'une réplication active.** Après l'infection cellulaire par le VIH-1, l'ADN complémentaire viral synthétisé dans le cytoplasme migre dans le noyau où il peut être intégré dans le génome sous forme de provirus ou bien former un épisode secondaire à la liaison 5'-3' de 2 séquences LTR. Cette forme non intégrée, non répliquative, est forcément labile et est un excellent reflet de l'infection récente par le VIH-1. Cela a été démontré par l'infection *in vitro* de lignées T CD4 par des souches de VIH-1 [1]. Vingt-quatre heures après l'infection, la synthèse d'ADNc est inhibée par l'ajout d'inhibiteurs de la transcriptase inverse. La quantité d'ADN proviral (intégré) reste constante, tandis que le nombre d'épisomes diminue de plus de 90 %. L'évaluation clinique des traitements antirétroviraux optimaux repose sur la quantification du nombre de copies d'ARN viral plasmatique. Cependant, même chez les patients ayant à long terme (plus de 30 mois) une charge virale inférieure au seuil de détection de ces tests, une réplication virale peut être détectée après activation *in vitro* des cellules mononucléées du sang. La quantification des épisomes du VIH-1 pourrait être une excellente alternative à ces techniques cellulaires, extrêmement lourdes et non utilisables en pratique courante. En effet, une corrélation a été établie entre la présence d'épisomes et la réplication du virus après activation cellulaire [1]. La présence d'épisomes (1-620 copies/10⁶ cellules mononucléées) a été mise en évidence chez près de 80 % des patients ayant une charge virale indétectable sous traitement antirétroviral optimal. L'absence d'épisomes du VIH-1 chez les autres patients n'autorise pas à conclure à une « éradication » du VIH-1 car la technique utilisée ne permet pas la détection de formes linéaires d'ADN complémentaires ou les épisomes contenant un seul LTR viral. Cependant, la quantification des épisomes du VIH est une technique

sensible, utile pour le suivi clinique des patients, mais qui confirme malheureusement la persistance d'un réservoir cellulaire du VIH-1 malgré une charge virale plasmatique indétectable. Par ailleurs, cette technique pourrait permettre d'identifier les sites inaccessibles aux traitements antirétroviraux (« sanctuaires » du VIH) à partir desquels le réservoir peut se reconstituer.

[1. Sharkey ME, *et al. Nat Med* 2000 ; 6 : 76-81.]

■■■■ **Rôle de BLNK dans l'ontogénie des cellules B.** BLNK (ou SLP-65) est une protéine adaptatrice phosphorylée par Syk en réponse à l'activation du récepteur B (*BCR, B cell receptor*). Exprimée exclusivement par les lymphocytes B, elle permet la transmission du signal en aval au niveau d'autres cibles de l'activation comme Grb2, Vav, Nck, et la phospholipase C γ . L'inactivation du gène *BLNK* dans les souris entraîne un déficit profond en cellules B mûres, alors que le développement lymphocytaire T n'est pas affecté [1, 2]. Les lymphocytes pro-B (B220⁺, CD43⁺) et pré-B s'accumulent dans la moelle osseuse, ce qui contraste avec la déplétion en cellules B mûres (5 %-40 % de réduction) observée dans la rate de ces souris *BLNK*^{-/-} et qu'accompagne un déficit quantitatif en IgM et IgG3 sériques, et une atténuation de la réponse primaire IgM aux antigènes T-dépendants [2]. Le déficit n'est cependant pas absolu puisque un faible nombre de précurseurs B se différencient de manière indépendante de BLNK, et que la stimulation des lymphocytes B IgG « mémoires » reste satisfaisante, suggérant que la maturation de ces cellules est indépendante de BLNK [2]. Le phénotype des souris *BLNK*^{-/-} est proche de celui des souris *BTK*^{-/-} (*Bruton tyrosine kinase*) qui associe un arrêt de la différen-

tion des précurseurs B et une hypogammaglobulinémie profonde. Chez l'homme, la mutation du gène *BTK* est responsable de la maladie de Bruton caractérisée par un déficit humoral avec absence de lymphocytes B. L'étude systématique du gène *BLNK* chez 25 patients ayant un déficit immunitaire avec hypogammaglobulinémie et lymphopénie B majeures, non expliquées par une mutation de *BTK*, a permis de mettre en évidence le rôle essentiel de cette protéine dans le développement B chez l'homme [3]. L'amplification des 17 exons du gène *BLNK*, situé sur le chromosome 17, et l'analyse du polymorphisme de ce gène, a permis d'identifier un patient ayant une mutation homozygote au niveau du premier exon de *BLNK*. Cette mutation se traduit par un nombre de lymphocytes pro-B normal, un blocage de la différenciation vers le stade pré-B et l'absence de cellules B mûres circulantes (< 0,01 %). L'absence d'anomalies de la lignée lymphocytaire T chez ce patient confirme les résultats obtenus chez les souris déficientes en BLNK et démontre le rôle spécifique de BLNK dans la différenciation des lymphocytes B. L'homologue de BLNK dans la lignée T est la protéine SLP-76 dont une inactivation chez la souris entraîne un blocage de la différenciation des précurseurs T. Chez l'homme, le déficit immunitaire lié à une mutation de SLP-76 reste à identifier...

[1. Pappu R, *et al. Science* 1999 ; 286 : 1949-54.]

[2. Juma H, *et al. Immunity* 1999 ; 11 : 547-54.]

[3. Minegishi Y, *et al. Science* 1999 ; 286 : 1954-7.]

■■■■ **Une évolution prédite du virus grippal ?** La recherche d'une efficacité accrue des vaccins de la grippe peut être abordée sous de nombreux aspects. Il est intéressant

de signaler l'abord choisi par un groupe de chercheurs de l'Université de Californie, à Irvine, CA [1, 2]. Étudiant l'arbre phylogénétique de 329 souches virales *influenza A* de sous-type H3 isolées depuis 1983, les auteurs ont constaté, qu'au lieu de la divergence observée pour d'autres virus, une des souches qu'ils qualifient de « tronc » semble survivre spécifiquement et être à l'origine des lignées ultérieures. Celles-ci présentent, au niveau de 18 codons du domaine HA1 de l'hémagglutinine, des substitutions d'acides aminés de surface qui seraient à l'origine d'une diminution de la réponse immunitaire et donc d'une sélection positive. Par une étude rétrospective, les auteurs ont recherché si on pouvait, à partir de ces données, prédire l'évolution du virus. Ils montrent, en effet, que les lignées « ancêtres » des virus actuellement en circulation étaient dans 9 cas sur 11 celles chez lesquelles on retrouvait le plus grand nombre de changements dans les 18 acides aminés en question. En revanche, une évolution aléatoire rendait l'identification de la souche ancestrale très improbable. Les auteurs suggèrent l'association de ces résidus avec certains sites fixant des anticorps, ou des récepteurs de l'acide sialique, comme cause potentielle de cette sélection positive. Ils pensent, en tout cas, qu'une étude prospective sur les mêmes bases que l'étude rétrospective pourrait prévoir la dérive génétique, voire les épidémies grippales à venir. Cette prédiction ne touche évidemment ni les nouveaux virus d'origine aviaire, ni même des souches qui seront éliminées, mais qui circulent encore pendant quelques mois.

[1. Bush RM, *et al. Science* 1999; 286 : 1921-5.]

[2. Hillis DM. *Science* 1999; 286 : 1866-7.]

**B
I
O
L
O
G
I
E

M
O
L
É
C
U
L
A
I
R
E**

