



Agence Nationale
de Recherches sur le Sida

Inserm

Institut national
de la santé et de la recherche médicale



CENTRE NATIONAL
DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE

Information presse

Paris, le 24 mars 2000

Mise en évidence d'un nouveau facteur génétique accélérant l'évolution vers le sida

Certaines mutations d'un co-récepteur du virus du sida (VIH) accélèrent la progression vers le sida des personnes infectées. C'est ce que viennent de montrer, dans la revue *Science*, des chercheurs et cliniciens de l'INSERM, du CNRS, du NIAID* américain et d'hôpitaux français, grâce à un travail effectué sur des cohortes ANRS de personnes atteintes par le VIH. Alors que, jusqu'à présent, les autres mutations localisées sur d'autres co-récepteurs du VIH apparaissent jouer un rôle partiellement protecteur contre l'infection ou retarder l'entrée dans la maladie, les présents résultats mettent en évidence, pour la première fois, l'effet négatif de certaines mutations naturelles dans l'infection à VIH.

Pour pénétrer dans les cellules qu'il infecte, le VIH se fixe à des récepteurs, des molécules qui font saillie à l'extérieur des cellules. On a découvert dès 1984 que le VIH utilise le récepteur CD4 de certains globules blancs. Plus récemment, des co-récepteurs ont été identifiés, tous récepteurs des chimiokines. Ces récepteurs sont aussi nécessaires à l'entrée du virus dans la cellule cible.

Il a rapidement été démontré que des mutations des co-récepteurs, notamment CCR5 et CCR2, protègent partiellement contre l'infection par le VIH ou ralentissent l'évolution vers la maladie des personnes séropositives. C'est notamment le cas pour la mutation $\Delta 32$ du gène du co-récepteur CCR5. Ces découvertes ont permis d'expliquer au moins en partie les différences d'histoire naturelle de l'infection, certaines personnes progressant rapidement vers le sida tandis que d'autres demeurent asymptomatiques plus de dix ans en l'absence de traitement antiviral.

Le travail publié dans *Science* porte sur le récepteur CX₃CR1 de la chimiokine *fractalkine*, dont le rôle comme co-récepteur du VIH a été découvert en 1998. L'équipe de Christophe Combadière et Ioannis Théodorou (INSERM unité 479, CNRS UMR7627 et NIAID) vient d'identifier, après analyse de plus de 1000 chromosomes, cinq mutations ponctuelles (touchant un seul acide aminé) localisées sur le gène du CX₃CR1. Deux d'entre elles, fréquentes dans la population caucasienne (absentes chez les populations africaines et asiatiques), affectent la fonction du récepteur CX₃CR1.

L'étude épidémiologique a porté sur :

* National Institute of Allergy and Infectious Diseases, NIH

- 565 personnes infectées par le virus depuis des années et dont la progression ou la non progression vers la maladie est connue,
- sur un groupe témoin d'individus non infectés.

L'analyse a concerné principalement des patients séropositifs avant qu'ils ne bénéficient de thérapeutiques antirétrovirales puissantes (trithérapies), dans le cadre des cohortes SEROCO, ALT et IMMUNOCO de l'ANRS.

Les résultats montrent, schématiquement, que les patients portant ces deux mutations – si elles sont présentes sur les deux chromosomes homologues** des sujets (homozygotes) – évoluent deux fois plus vite vers la maladie sida. Par ailleurs, la présence de ces mutations à l'état homozygote pourrait augmenter la susceptibilité à l'infection des personnes en contact avec le virus.

Le mécanisme de cette susceptibilité particulière est actuellement à l'étude. Des données préliminaires de l'équipe indiquent que les mutations rencontrées diminuent l'affinité des récepteurs CX₃CR1 pour la *fractalkine*, ainsi que leur nombre à la surface des cellules.

Ces travaux sont susceptibles de connaître des applications de deux ordres. D'une part, le dépistage des mutations du récepteur CX₃CR1 chez des personnes séropositives pourrait permettre d'identifier celles à risque d'évolution rapide vers le sida et donner des indications sur la prescription de traitements antiviraux. D'autre part, le récepteur CX₃CR1 pourrait être une cible de molécules thérapeutiques pour le traitement de l'infection à VIH.

Les recherches publiées ont reçu le soutien du Sidaction et de l'ANRS dans le cadre des cohortes.

> Pour en savoir plus

Références

«Rapid Progression to AIDS in HIV+ Individuals with a Structural Variant of the Chemokine Receptor CX₃CR1»

Sophie Faure¹, Laurence Meyer², Dominique Costagliola³, Céline Vaneensberghe¹, Emmanuelle Genin⁴, Brigitte Autran¹, French ALT and IMMUNOCO Study Groups, Jean-François Delfraissy¹, SEROCO Study Group, David H. Mc Dermott⁶, Philip M. Murphy⁶, Patrice Debré¹, Ioannis Théodorou¹, Christophe Combadière^{1,6,7}

¹ Laboratoire d'immunologie cellulaire et tissulaire, CNRS UMR 7627, hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris

² Unité Inserm 292 « recherches en santé publique – VIH/sida – sexualité », département d'épidémiologie, hôpital de Bicêtre, Kremlin -Bicêtre

³ Service commun Inserm 4 « données épidémiologiques sur l'immunodéficience humaine », faculté de médecine Saint-Antoine, Paris

⁴ Unité Inserm 155 « épidémiologie génétique », Hôpital de Bicêtre, Kremlin -Bicêtre

⁵ Service de médecine interne, Hôpital de Bicêtre, Kremlin -Bicêtre

⁶ Laboratory of host defenses, NIAID, NIH, Bethesda MD (USA)

⁷ Unité Inserm 479 « phagocytes et réponses inflammatoires », CHU Bichat, Paris

Science, 24 March 2000, vol 287, n°5556

• Contacts chercheurs

Ioannis Théodorou : tél 01 42 17 75 11

Mél : ioannis.theodorou@psl.ap-hop-paris.fr

Christophe Combadière : tél 01 40 77 97 33

Mél : combadie@bichat.inserm.fr

Jean-François Delfraissy : tél 01 45 21 28 91

Mél : jean-francois.delfraissy@bct.ap-hop-paris.fr

Patrice Debré : tél 01 42 17 74 82

Mél : patrice.debre@psl.ap-hop-paris.fr

** L'être humain possède 23 paires de chromosomes. Ainsi, chaque chromosome est en double exemplaire à l'exception des ceux déterminant le sexe de l'individu.