

■■■■ **La trithérapie du Sida : vers des lendemains qui déchantent ?** Les spectaculaires résultats de la polychimiothérapie du Sida sur la charge virale ont constitué un moment historique dans l'histoire de cette maladie et dans celle des maladies virales en général. En effet, des combinaisons de produits antiviraux, associant notamment un ou deux inhibiteurs de la transcriptase inverse à une antiprotéase, aboutissent dans un grand nombre de cas à une quasi-disparition du virus dans le sang (voir la *mini-synthèse* de François Clavel, p. 1227 de ce numéro). C'est ainsi que B. Autran *et al.* (Groupes de P. Debré et de J. Leibowitch, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris) rapportent dans un récent numéro de *Science* les résultats obtenus chez 8 malades par une trithérapie prolongée associant deux inhibiteurs de la transcriptase inverse (azidothymidine et didésoxycytosine) à une antiprotéase, le ritonavir. Ce traitement entraîne chez tous les malades une diminution très rapide de la charge virale, de plusieurs dizaines à centaines de milliers de copies par ml avant traitement à des chiffres de l'ordre du millier, voire à la limite de la détectabilité deux mois après traitement. Chez un malade, la charge virale reste indétectable un an après le début du traitement. Chez ces patients atteints de formes avancées de la maladie et sévèrement immunodéprimés, la diminution de la charge virale est associée à une importante amélioration de l'état immunitaire : augmentation des lymphocytes T CD4⁺, d'abord des cellules-mémoires puis des cellules CD4⁺ naïves ; augmentation initiale suivie d'une diminution des lymphocytes T CD8⁺, avec diminution des signes d'activation lymphocytaire permanente. Cependant, même dans le cas le plus favorable, les lymphocytes CD8⁺ restent supérieurs et les lymphocytes CD4⁺ inférieurs à la normale un an après le début du traitement [1]. Par conséquent, ces résultats peuvent être interprétés de manière optimiste –

même en cas d'altération immunitaire importante, un traitement antiviral efficace peut aboutir à une notable amélioration – ou pessimiste – même en l'absence de séquence virale circulante détectable, le statut immunitaire n'est pas totalement rétabli un an après le début du traitement. L'équilibre entre l'optimisme et le pessimisme dépend, en particulier, de la signification d'une « non-détectabilité » des séquences virales chez les malades traités. En fait, un récent congrès qui s'est déroulé du 25 au 28 juin 1997 à Saint-Petersburg, en Floride, USA suggère que la balance doit plutôt pencher vers le pessimisme. En effet, lorsque les méthodes de détection s'affinent, les séquences virales restent constamment détectées chez les malades traités. Les méthodes classiques permettaient de repérer jusqu'à 400 copies virales par ml de sang. Des méthodes plus modernes permettent de descendre jusqu'à 20 copies, et même en dessous. Une équipe de Vancouver rapporte que un an après le début du traitement par chimiothérapie combinée de 151 personnes, 27 % d'entre elles avaient moins de 400 copies virales par ml... mais seulement 12 % moins de 20 copies. Parmi ces derniers malades, l'augmentation de la sensibilité du test permet parfois de détecter le virus. Sachant que 20 copies par ml de sang équivalent environ à 20 000 cellules infectées, on se rend compte qu'il est manifestement prématuré de parler de rémission complète. D'ailleurs, la majorité des malades traités semble rechuter après un temps variable dépendant de la charge virale initiale : 128 jours pour une charge virale résiduelle de 200 à 1 000 copies, 199 jours pour une charge virale inférieure à 200 copies. La rechute peut avoir plusieurs mécanismes possibles, qui n'ont pas du tout la même signification pronostique. Le traitement par l'association de médicaments antiviraux est extrêmement astreignant pour les malades qui, de plus, ne le tolèrent

parfois pas. Par conséquent, la non-observance du traitement est l'une des causes de la rechute, qui est alors due à des virus pouvant rester sensibles aux médicaments initialement utilisés. Dans d'autres cas, comme classiquement en pharmacocinétique, ce sont des particularités individuelles du métabolisme des produits utilisés qui sont la cause de la rechute. Enfin, des mutants résistants apparaissent dans les 3/4 des cas. D'ailleurs, près d'un tiers des malades semblent d'emblée résistants. Dans près de la moitié des cas, les résistances intéressent à la fois les inhibiteurs de la transcriptase inverse et les antiprotéases. A ce jour, la médecine n'a vraiment rien de particulier à proposer aux malades résistants à la trithérapie, primitivement ou secondairement [2]. En conclusion, l'efficacité antivirale de la trithérapie a montré la voie, mais celle-ci pourrait bien déboucher sur de grandes désillusions si de nouvelles thérapeutiques efficaces ne permettraient pas de prendre la relève chez les malades, surtout ceux dont les polythérapies actuelles s'avèrent ou sont devenues inefficaces.

[1. Autran B, *et al.* *Science* 1997 ; 277 : 112-6.]

[2. Cohen J, *et al.* *Science* 1997 ; 277 : 32-3.]

■■■■ **Modulations contradictoires de l'apoptose par le VIH.** Les relations entre l'infection par le virus du Sida et l'apoptose sont complexes. L'intervention de l'apoptose dans la lymphopénie et la perte des lymphocytes CD4 a été suggérée. Par ailleurs, nous avons rapporté récemment dans ces colonnes que la protéase du VIH était capable d'inactiver la molécule anti-apoptotique Bcl2, favorisant ainsi l'apoptose (*m/s n° 12, vol. 12, p. 1452*). En revanche, le blocage de l'apoptose de cellules infectées par le VIH à l'aide de peptides anticaspases aboutit à une augmentation de la production virale (*m/s n° 6-7, vol. 13,*

p. 862). En résumé, l'apoptose semble intervenir dans la pathogénie du déficit immunitaire des malades atteints du Sida (*m/s n° 7, vol. 11, p. 1055*), mais constitue également une réponse antivirale tendant à éliminer les cellules infectées. Ce dernier mécanisme est très habituel au cours des infections virales, et de nombreuses molécules virales anti-apoptotiques ont été décrites (*m/s n° 5, vol. 7, p. 513; n° 6-7, vol. 13, p. 862*). Sieg *et al.* (Cleveland, OH, USA) ajoutent à l'inventaire des mécanismes anti-apoptotiques mis en œuvre par les virus: ils rapportent en effet que les cellules mononucléées du sang périphérique de personnes infectées par le VIH n'expriment pas le ligand de Fas/CD95, qui est détecté au niveau des leucocytes normaux [1]. Le traitement *ex vivo* de lymphocytes infectés par un anticorps agoniste anti-Fas/CD95 réduit la production virale, confirmant l'effet antiviral d'une induction des mécanismes apoptotiques. A noter que ces résultats de l'équipe de Cleveland impliquent une expression constitutive du ligand de Fas sur des leucocytes circulant, ce qui demande certainement à être confirmé. Par ailleurs, la toxicité bien connue des inducteurs non spécifiques de la voie Fas *in vivo* (capable de provoquer une hépatite fulminante mortelle chez les rongeurs de laboratoire (*m/s n° 1, vol. 12, p. 84*)) n'incite pas à beaucoup d'optimisme quant à l'avenir thérapeutique d'une stratégie d'activation *in vivo* du récepteur Fas/CD95 des lymphocytes et des monocytes infectés par le VIH...

[1. Sieg S, *et al. Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94: 5860-5.]

■■■■ **Les récepteurs viraux des chimiokines, des co-récepteurs potentiels du VIH-1.** En avril 1997, l'équipe de Gilbert Vassart et Marc Parmentier présentait à nos lecteurs les récepteurs viraux des chimiokines (*m/s n° 4, vol. 13, p. 613*).

Parmi ceux-ci, les auteurs citaient le récepteur viral US28 codé par un gène du cytomégalo virus humain. Le récepteur US28 est capable de lier avec une grande affinité plusieurs ligands naturels du récepteur CCR5. Maintenant, l'équipe de Marc Alizon (ICGM, Paris) montre que, dans un modèle expérimental de cellules en culture, US28 peut se comporter comme un co-récepteur du VIH1 [1]. Pour réaliser cette étude, Olivier Pleskoff *et al.* ont transfecté les cellules d'une lignée dérivées d'un gliome humain avec un gène *lacZ* placé sous le contrôle du LTR (*long terminal repeat*) de VIH-1. De ce fait, la production dans ces cellules de l'activateur en *trans* Tat stimule le gène *lacZ*, codant pour une β -galactosidase dont l'activité peut être détectée par une réaction colorimétrique simple. Quoique exprimant le récepteur CD4, les cellules de cette lignée sont néanmoins résistantes à l'infection par le VIH car elles ne synthétisent pas de co-récepteur. Ces cellules ont donc été transfectées à l'aide de vecteurs d'expression codant pour différents types de co-récepteurs, US28, CCR5 ou CXCR4. Les cellules exprimant CCR5 ou US28 deviennent infectables par une souche de VIH-1 adaptée aux macrophages alors que celles exprimant CXCR4 ou US28 deviennent infectables par une souche de VIH-1 adaptée à des lignées de cellules T en culture (*m/s n° 2, vol. 13, p. 264*). Par conséquent, US28 semble se comporter comme un co-récepteur à spectre élargi par rapport à CCR5 ou CXCR4. Jusqu'à présent, le cytomégalo virus humain était surtout considéré comme un virus opportuniste, infectant les malades atteints du Sida et immunodéprimés. Ces résultats suggèrent que l'infection par cytomégalo virus pourrait également influencer le cours de la maladie, rendant infectables des cellules n'exprimant pas par elles-mêmes de récepteurs de chimiokines pouvant servir de co-récepteurs de VIH-1. Cependant, ce scénario demande encore à être démontré dans un modèle plus phy-

siologique que celui des lignées de cellules en culture utilisé par les auteurs.

[1. Pleskoff O, *et al. Science* 1997; 276: 1874-8.]

Accès à la base de données internationale en Immunogénétique : IMGT

La base de données internationale ImMunoGeneTics, IMGT, initiée et coordonnée par Marie-Paule Lefranc, Montpellier, France, est accessible sur le serveur WWW du CNUSC (<http://imgt.cnusc.fr:8104>). IMGT comprend deux bases de données: LIGM-DB (Immunoglobulines et Récepteurs T) et MHC/HLA-DB. IMGT/LIGM-DB contient à ce jour plus de 19 000 séquences (13 798 séquences d'immunoglobulines et 5 850 séquences de récepteurs T) de 78 espèces différentes. Les fichiers à plat sont accessibles sur le serveur ftp anonyme d'EMBL-EBI (<ftp.ebi.ac.uk/pub/databases/imgt>).

Contact :
Prof. Marie-Paule Lefranc, Coordinateur de IMGT
Tel. : +33 (0)4 67 61 36 34 - Fax : +33 (0)4 67 04 02 31/45
E-mail : lefranc@ligm.crbm.cnrs-mop.fr

