

avec le développement du SIDA. A ce jour aucun polymorphisme n'a été identifié dans le gène CXCR4. Cependant, très récemment, l'équipe de Stephen O'Brien (NCI, Frederick, MD, USA) vient de détecter une mutation dans le gène *SDF-1* [8]. Le SDF-1 est codé par un gène unique donnant naissance à deux types de protéines issues d'un épissage alternatif, SDF-1 $\alpha$  et SDF-1 $\beta$  [9]. La mutation détectée dans SDF-1 $\beta$  correspond à la substitution d'une base dans la partie 3' non codante de son ARNm (*SDF1-3'A*). Comme l'allèle *CCR2-64I*, l'allèle *SDF1-3'A* est présent chez des individus issus de différentes origines ethniques et sa fréquence à l'état homozygote est inférieure à 5%. Les individus séropositifs homozygotes pour cette mutation sont deux fois mieux protégés contre la progression de la maladie que ceux portant les mutations *CCR5*  $\Delta 32$  ou *CCR2-64I* (figure 2). L'effet de cette mutation est non seulement additif mais synergique chez les individus portant les mutations *CCR5*  $\Delta 32$  ou *CCR2-64I* [8] (figure 2). Cette mutation, même à l'état homozygote, ne semble pas conférer de résistance à l'infection; en revanche, elle joue un rôle majeur lors de l'apparition des souches T-tropiques, vraisemblablement en augmentant la synthèse du SDF-1 $\beta$ . La surexpression de cette protéine pourrait assurer, *via* un blocage autocrine ou paracrine du CXCR4 ou par

l'induction de l'endocytose du CXCR4, une résistance à l'entrée des souches T tropiques qui apparaissent plus tard au cours de l'infection empêchant par conséquent la progression clinique rapide des patients. Le mécanisme d'action de la mutation SDF1-3'A reste à préciser. Si cette interprétation est correcte, le passage vers un stade symptomatique dépendrait en grande partie de l'interaction du VIH avec le CXCR4.

### Conclusion

La protection conférée par le *CCR5*  $\Delta 32$  et le *CCR2-64I* serait effective surtout lors des stades primaires de l'infection alors que le *SDF1-3'A* agirait plus tard, expliquant les effets additifs et/ou synergiques des mutations *SDF1-3'A*, *CCR5*  $\Delta 32$  et *CCR2-64I* sur le déroulement de la maladie. Les hétérozygotes composites pour ces mutations seraient donc beaucoup mieux protégés contre différentes souches du VIH. Il reste aussi à vérifier s'il existe des mutations dans d'autres chimiokines ou récepteurs de chimiokines et à déterminer leur influence sur la pathogénie du VIH. Cette découverte permettra peut être un jour de développer des outils thérapeutiques visant à empêcher la progression de la maladie, même à un stade ultérieur à l'infection.

A.Y.  
R.P.S.

1. Champagne P, Lavoie PM, Sekaly RP, Yachou A. L'infection par le VIH : importance des facteurs de l'hôte. *Med Sci* 1998; 14: 142-7.
2. Clapham PR, Weiss RA. Spoil for choice of co-receptors. *Nature* 1997; 388: 230-1.
3. Scarlatti G, Tresoldi E, Bjornstal A, Fredriksson R, Colognesi C, Deng HK, Malnati MS, Plebani A, Siccardi AG, Littman DR, Fenyo EM, Lusso P. *In vivo* evolution of HIV-1 co-receptor usage and sensitivity to chemokine-mediated suppression. *Nat Med* 1997; 3: 1259-65.
4. Connor RI, Mohri H, Cao Y, Ho DD. Increased viral burden and cytopathicity correlate temporally with CD4<sup>+</sup> T-lymphocyte decline and clinical progression in human immunodeficiency virus type 1-infected individuals. *J Virol* 1993; 67: 1772-7.
5. Quillent C, Oberlin E, Braun J, Rousset D, Gonzales-Canali G, Métais P, Montagnier L, Virelizier JL, Arenzana-Seisdedos F, Beretta A. HIV-1-resistance phenotype conferred by combination of two separate inherited mutations of *CCR5* gene. *Lancet* 1998; 351: 14-8.
6. Smith MW, Dean M, Carrington M, Winkler C, Huttley GA, et al. Contrasting genetic influence of CCR2 and CCR5 variants on HIV infection and disease progression. *Science* 1997; 277: 959-64.
7. Kostrikis LG, Huang Y, Moore JP, Wolinsky SM, Zhang L, Guo Y, Deutsch L, Phair J, Neumann AU, Ho DD. A chemokine receptor CCR2 allele delays HIV-1 disease progression and is associated with a CCR5 promoter mutation. *Nat Med* 1998; 4: 350-3.
8. Winkler C, Modi W, Smith MW, Nelson GW, Wu X, et al. Genetic restriction of AIDS pathogenesis by an SDF-1 chemokine gene variant. *Science* 1998; 279: 389-93.
9. Shirouzu M, Nakano T, Inazawa J, Tashiro K, Tada H, Shinohara T, Honjo T. Structure and chromosomal localisation of the human stromal cell-derived factor 1 (SDF1) gene. *Genomics* 1995; 28: 495-500.

## ■■■ BRÈVE ■■■

■■■ **Démenti : on ne guérit pas les nouveau-nés contaminés par le VIH.** Quelques articles faisant mention de la disparition du VIH du sang de nouveau-nés après l'avoir mis en évidence à la naissance avaient été rapportés par *m/s* en 1995 (*m/s* n° 5, 1995, p. 781). Malheureusement, aujourd'hui il faut sans doute démentir ces résultats après que des vérifications de chaque échantillon ont été faites [1]. L'étude a porté sur 43 cas de virémie « transitoire » : le diagnostic avait été porté après étude virologique ou immunologique.

Aucun cas n'avait cependant été vérifié génétiquement sans laisser d'ambiguïté. Il était donc nécessaire de reprendre, avec des outils nouveaux, l'étude de tous ces échantillons : PCR nichée des gènes du VIH, comparaison des séquences *env* chez l'enfant et sa mère pour analyse phylogénétique. Aucun cas de virémie transitoire n'a pu être confirmé; au contraire, on a mis à jour des contaminations, des erreurs d'étiquetage... Pour affirmer la présence puis la disparition du VIH, des critères précis sont indispensables : n'utiliser

que des échantillons n'ayant pas été manipulés pour d'autres examens; montrer la liaison phylogénétique entre les souches virales isolées chez le contaminant et le contaminé, en se fondant sur l'analyse de plusieurs types de séquence. Bien que l'allure générale de la maladie se soit beaucoup modifiée depuis l'avènement des nouveaux traitements, on n'a encore jamais pu montrer que quelqu'un ait guéri !

[1. Frenkel LM, et al. *Science* 1998; 280: 1073-7.]