

■■■■ **Un accélérateur de la progression vers le SIDA dans le promoteur de CCR5.** La découverte du co-récepteur d'entrée du virus VIH-1 en 1996 s'était accompagnée de la mise en évidence d'un polymorphisme, *CCR5Δ32*, qui conférait aux homozygotes une résistance au virus presque complète et un ralentissement de la progression dans la maladie aux hétérozygotes [1]. Depuis, on a précisé le rôle de plusieurs co-récepteurs: (1) CCR5 est spécifique des souches virales infectant les macrophages, dites M-tropiques, qui permettent la transmission de l'infection entre individus; co-récepteur quasi-exclusif lors de la primo-infection (*m/s* 1998, n° 3, p. 374), on en a décrit à l'Institut Pasteur une deuxième mutation, rare, mais qui semble être aussi protectrice (*m/s* 1998, n° 8-9, p. 957). (2) CXCR4 est le co-récepteur spécifique des lymphocytes T (souches T-tropiques) dont le ligand naturel est la chimiokine SDF-1; un polymorphisme de SDF-1 a été caractérisé qui protège non de l'infection par le virus mais de la progression vers la destruction du système immunitaire: les homozygotes pour *SDF1-3'A* sont des progressateurs extrêmement lents. (3) les co-récepteurs CCR2 sont exprimés dans les deux sortes de cellules... là encore on a décrit un polymorphisme protecteur (*CCR2-64I*). Et voilà qu'apparaît un variant de CCR5 qui accélère la progression de l'infection vers le SIDA: un polymorphisme dans le promoteur de CCR5, nommé *CCR5P1*, accélère autant la maladie que les polymorphismes décrits précédemment la retardaient [2]. L'étude du gène codant pour CCR5 a montré l'existence de 10 haplotypes au niveau du promoteur dont 4 sont fréquents. La région promotrice est faite de plusieurs séquences dont celle qui exerce l'effet le plus important sur la transcription est située au niveau de l'intron 1, de l'exon 2 et d'une partie de l'exon 3. Les allèles *CCR5Δ32* et *CCR2-64I* sont toujours associés au polymorphisme P1. Les auteurs estiment que 10% à 17% des sujets qui

développent un SIDA dans les 3,5 ans suivant la primo-infection sont homozygotes pour *CCR5P1* et que 7% à 17% de la population est porteuse de ce gène de susceptibilité. La dynamique de la progression de la maladie est sous l'influence de plusieurs gènes: elle dépend non seulement des co-récepteurs et des chimiokines qui sont leurs ligands naturels, mais aussi de la zygote des groupes HLA [3]
 [1. Samson M, *et al. Med Sci* 1996; 12: 1037-9.]
 [2. Martin MP, *et al. Science* 1998; 282: 1907-11.]
 [3. Saah AJ, *et al. AIDS* 1998; 12: 2107-13.]

■■■■ **Les cellules endothéliales ont de la mémoire...** Les cellules endothéliales ont un poste clé lors du déclenchement de la réponse inflammatoire en réglant l'accès des polynucléaires neutrophiles circulants aux tissus lésés. La séquence d'événements impliquée dans l'adhérence des polynucléaires aux cellules endothéliales est très finement réglée et fait intervenir la P-sélectine endothéliale, médiateur du *rolling* des polynucléaires, puis les intégrines de la famille β2 exprimées à la surface des polynucléaires et leurs ligands endothéliaux, responsables de l'adhérence ferme. Des régulateurs essentiels de cette cascade sont les chimiokines (dont l'IL-8), à un double titre: elles activent les intégrines β2 et dirigent la migration des polynucléaires. Tout se joue donc à la surface des cellules endothéliales, source de chimiokines, soit parce qu'elles les synthétisent, soit parce qu'elles font transiter celles qui sont produites par les tissus sous-jacents. Cependant, spontanément, la cellule endothéliale ne produit pas ces molécules comme l'IL-8, mais leur synthèse est induite en réponse à des cytokines inflammatoires (IL-1 ou TNF-α par exemple), processus qui prend plusieurs heures. Or, deux groupes montrent que la thrombine ou l'histamine, secrétagogues puissants, induisent le relargage immédiat d'IL-8 par des cellules endothé-

liales au repos, mais antérieurement soumises à un *stress* inflammatoire (*in vitro* ou *in vivo*), réalisant en quelque sorte une réponse «anamnestique» [1, 2]. Lors d'une stimulation inflammatoire prolongée, l'IL-8 est non seulement sécrétée, mais elle peut aussi s'accumuler dans les corps de Weibel Palade (organites dérivés du Golgi et très caractéristiques des cellules endothéliales) au même titre que le facteur von Willebrand (vWf), la P-sélectine, et l'endothéline. Cette réserve intracellulaire persiste dans la cellule même à distance de la stimulation. En cas de nouvelle aggrégation, ce que reproduit *in vitro* l'ajout de thrombine ou d'histamine aux cellules endothéliales, les corps de Weibel-Palade libèrent alors immédiatement (< 3 minutes) leur contenu après fusion de leur membrane avec la membrane cytoplasmique. Comme la P-sélectine et l'IL-8 sont libérés simultanément, ces deux acteurs essentiels de la réponse inflammatoire vont recruter les neutrophiles en quelques minutes. Cette réaction «secondaire» immédiate ne requiert aucune synthèse protéique ce qui la distingue d'une réponse «primaire» forcément plus lente (plusieurs heures). Toutes les cellules endothéliales ne sont pas équivalentes quant au métabolisme de l'IL-8: les plus riches en IL-8 stockée dans les corps de Weibel Palade sont les cellules endothéliales des tissus en contact avec l'extérieur (voies aériennes, intestin), et donc exposées de façon répétée à un stimulus inflammatoire. Être ainsi toujours sur le pied de guerre peut aussi être délétère, et il n'est pas impossible que certaines des complications observées lors des pontages vasculaires puissent s'expliquer par l'intervention de telles cellules endothéliales «mémoire». Enfin, les plaquettes pourraient intervenir aussi dans cette réaction inflammatoire précoce, puisqu'elles accumulent les mêmes molécules (vWf, P-sélectine et peut-être aussi l'IL-8) dans leurs granules α.
 [1. Utgaard JO, *et al. J Exp Med* 1998; 188: 1751-6.]
 [2. Wolff B, *et al. J Exp Med* 1998; 188: 1757-62.]