

■■■■ **ICOS, co-stimulé.** La réponse lymphocytaire T spécifique de l'antigène est modulée par des signaux de co-stimulation nécessaires à l'activation lymphocytaire et au développement de l'immunité adaptative. Par exemple, l'interaction des lymphocytes T et B, lors des réponses aux antigènes T-dépendants, met en jeu les couples CD40 (exprimé à la surface du lymphocyte B) et son ligand CD154 exprimé par les lymphocytes T. Les autres partenaires de cette interaction sont la molécule CD28, exprimée par le lymphocyte T, et ses ligands (B7-1 ou B7-2) présents à la surface du lymphocyte B. Un nouveau partenaire, ICOS, a été récemment décrit [1]. Homologue de CD28, il est exprimé uniquement sur les lymphocytes T activés et se lie spécifiquement à un ligand (B7RP-1), présent sur les cellules présentatrices de l'antigène dont les lymphocytes B. Trois équipes [2-4] ont récemment montré l'importance de l'interaction d'ICOS avec son ligand dans la régulation de la réponse aux antigènes T-dépendants. Les souris dont le gène ICOS est inactivé ont des populations lymphoïdes T et B normales. Cependant, après activation, les lymphocytes T *ICOS*<sup>-/-</sup> ont un défaut d'activation en termes de prolifération et d'expression des marqueurs CD25 et CD40 ligand (CD154). L'activation *in vitro* des lymphocytes B de ces souris est normale, éliminant un défaut intrinsèque des lymphocytes B. Cependant, *in vivo*, le taux sérique des anticorps IgE et IgG1 est diminué d'environ 30 % par rapport aux souris normales, tandis que le taux des autres isotypes n'est pas affecté. Ceci suggère un défaut des interactions T-B lors des réponses aux antigènes T-dépendants, mais également un défaut de production de cytokines impliquées dans la commutation isotypique. Ceci a été confirmé après immunisation des souris. L'analyse de leurs organes lymphoïdes a pu mettre en évidence une diminution significative du nombre et de la taille des centres

germinatifs, lieux de la réponse immunitaire spécifique aux antigènes T-dépendants. Ainsi la molécule ICOS participerait à la formation du centre germinatif lors des interactions lymphocytaires T et B. L'absence de commutation isotypique IgG1 et IgE chez ces souris est expliquée par un défaut de production d'IL-4 par les lymphocytes T *ICOS*<sup>-/-</sup>. Ainsi, un blocage de l'interaction d'ICOS avec son ligand pourrait inhiber les réponses TH2-dépendantes, prédominantes dans les mécanismes allergiques ou auto-immuns.

[1. Yoshinaga SK, *et al. Nature* 1999; 402: 827-32.]

[2. Dong C, *et al. Nature* 2001; 409: 97-101.]

[3. McAdam AJ, *et al. Nature* 2001; 409: 102-5.]

[4. Tafuri A, *et al. Nature* 2001; 409: 105-9.]

■■■■ **Plasmodium falciparum fait de la résistance.** *Plasmodium falciparum* infecte près de 300 millions d'individus par an dans le monde. Le seul moyen d'agir sur la morbidité et la mortalité de cette infection est la prophylaxie médicamenteuse. La chloroquine, qui est le médicament le plus utilisé pour cette prévention, a vu son efficacité limitée par l'apparition depuis la fin des années 1970 de souches résistantes en Asie du Sud-Est, en Amérique du Sud et en Afrique. La chloroquine interfère avec la détoxification des métabolites de l'hème dans les vacuoles digestives de *P. falciparum* et, chez les parasites résistants, l'accumulation de chloroquine dans ces vacuoles est diminuée. Le verapamil, en association avec la chloroquine, est capable de rétablir une sensibilité à cette drogue *in vitro* sur des souches résistantes. Ceci évoque les mécanismes de résistance des cellules cancéreuses aux drogues antimétaboliques impliquant les p-gly-

coprotéines, produits du gène *mdr*, inhibées par le verapamil. Des mutations d'un homologue de *mdr*, le gène *pfmdr1* de *P. falciparum*, situé sur le chromosome 5 du parasite et codant pour la protéine pgh1 localisée sur les membranes lysosomiales des vacuoles digestives, ont été impliquées dans une potentielle résistance à la chloroquine *in vitro*. D'autres gènes, comme *pfcr1*, qui code pour une protéine transmembranaire des vacuoles digestives, ont également été associés à une résistance à la chloroquine des souches de laboratoire. Le rôle de ces mutations vient d'être confirmé par une étude à large échelle sur des sujets infectés au Mali [1]. Une mutation de *pfcr1* (T76) a été retrouvée dans 100 % des parasites isolés chez des patients ayant une infection résistante à la chloroquine. Cette mutation était présente dans 41 % des prélèvements obtenus avant l'introduction du traitement, suggérant une sélection par le traitement des souches portant cette mutation. La mutation du gène *pfmdr1* (Y86) a été retrouvée dans 90 % des souches des patients résistants à la chloroquine. Ceci démontre, à grande échelle, l'implication de ces mutations dans la résistance à la chloroquine et surtout la sélection de souches résistantes après traitement chez les sujets infectés. D'autre part, il semble que la mutation *pfmdr1* Y86 confère un avantage de prolifération aux parasites. L'analyse de la prévalence des souches mutées pour ces gènes pourrait être utile pour l'étude de la diffusion des souches résistantes à la chloroquine, et ainsi privilégier l'utilisation prophylactique de drogues d'autres classes dans ces régions. Ceci pourrait avoir pour effet de diminuer la prévalence des souches mutées et permettre, à plus long terme, la réintroduction dans ces régions (seule ou en association) de la chloroquine, drogue peu coûteuse.

[1. Djimde A, *et al. N Engl J Med* 2001, 344: 257-62.]