

2. Denis F, Nicot T. Découverte de nouveaux virus des hépatites, les « GBV » : quelle est leur place et quel est leur pouvoir pathogène ? *Med Sci* 1995; 11: 883-5.
3. Okamoto H, Akahane Y, Ukita M, Fukuda M, Tsuda F, Miyakawa Y, Mayumi M. Fecal excretion of a non enveloped DNA virus (TTV) associated with post transfusion non A-G hepatitis. *J Med Virol* 1998; 56: 128-32.
4. Okamoto H, Nishizawa T, Kato N, Ukita M, Ikeda H, Iizuka H, Miyakawa Y, Mayumi M. Molecular cloning and characterisation of a novel DNA virus (TTV) associated with post transfusion hepatitis of unknown aetiology. *Hepatology Res* 1998; 10: 1-16.
5. Cossart YE, Field AM, Cant B, Widdows D. Parvovirus like particles in human sera. *Lancet* 1975; i: 72-3.
6. Lefrère JJ, Mariotti M, Tauvin M. B19 parvovirus DNA in solvent/detergent-treated anti-haemophilia concentrates. *Lancet* 1998; 334: 211-2.
7. Simmonds P, Davidson F, Lycett C, Prescott LE, MacDonald DM, Ellender J, Yap PL, Ludlam CA, Haydon GH, Gillon J, Jarvis LM. Detection of a novel DNA virus (TTV) in blood donors and blood products. *Lancet* 1998; 352: 191-5.
8. Naoumov N, Petrova EP, Thomas MG, Williams R. Presence of a newly described human DNA virus (TTV) in patients with liver disease. *Lancet* 1998; 352: 195-7.
9. Pattison JR. Parvoviruses: medical and biological aspects. In: Fields BN, Knipe DM, *et al*, eds. *Fields virology*, 2nd ed. New York: Raven Press, 1990: 1765-81.
10. Anderson MJ, Higgins PG, Davis LR, Willman JS, Jones SE, Kidd IM, Pattison JR, Tyrrell DA. Experimental parvoviral infection in humans. *J Infect Dis* 1985; 152: 257-65.
11. Sumazaki R, Yamada-Osaki M, Kajiwara Y, Shiramata A, Matsui A. Transfusion transmitted virus. *Lancet* 1998; 352: 1308-9.
12. Tuveri R, Jaffredo F, Pol S, *et al*. Impact du nouveau virus des hépatites: TTV en France. Paris : Communications AFEF, 1998: 31 (abstract).
13. Polywka S, Feucht HH, Laufs R. Vertical transmission of the new virus TTV and its detection in breast milk. San Diego: 38th ICAAC, 1998: 21 (abstract LB-2) (addendum).
14. Yamada-Osaki M, Sumazakis R, Noguchi E, Shibasaki M, Matsui A. Transfusion transmitted virus. *Lancet* 1998; 352: 1309-10.
15. Denis F, Pawlotsky JM, Nicot T, Ranger-Rogez S. Virus des hépatites G et GB. In: Seigneurin JM, Morand P, eds. *Virologie Moléculaire médicale*. Paris: Tec et Doc Lavoisier, 1997: 299-307.
16. Cossard Y. TTV a common virus, but pathogenic? *Lancet* 1998; 352: 164.
17. Barin F. Le TTV, nouveau virus transmissible par le sang: virus pathogène ou virus orphelin ? *Biofutur* 1998 (sous presse).

## ■■■■ BRÈVES ■■■■

■■■■ **L'apoptose lymphocytaire T CD8 au cours de l'infection par le VIH est liée à l'activation cellulaire via CXCR4.** Depuis la mise en évidence de l'apoptose des lymphocytes T lors de l'infection par le VIH, le mécanisme de mort des lymphocytes T CD8 est incomplètement éclairci. En effet, l'infection par le VIH nécessite la liaison de la protéine d'enveloppe env au récepteur CD4 et à un récepteur de chimiokine. Le tropisme cellulaire du VIH est déterminé par la protéine d'enveloppe et par l'utilisation d'un récepteur de chimiokine (CCR5) pour les souches monocytopathogènes et CXCR4 pour les souches lymphocytotropiques qui deviennent prédominantes à la fin de l'infection (*m/s* 1997, n° 2, p. 264). Herbein *et al.* (Manhasset, NY, USA) [1] montrent que l'infection *in vitro* de cellules mononucléées du sang par le VIH est associée à une augmentation de l'apoptose des cellules CD4 infectées et également des lymphocytes T CD8 non infectés. L'apoptose des lymphocytes T CD8 dépend largement de la présence de macrophages. La présence de macrophages autologues, ou allogéniques, a le même effet, ce qui suggère que la participation des macrophages n'est pas restreinte par le système HLA. Cependant, le contact direct entre les CD8 et les

macrophages semble nécessaire pour l'induction de l'apoptose. Par ailleurs, l'action des macrophages semble spécifique du VIH, car leur activation par des mitogènes n'induit pas l'apoptose lymphocytaire T CD8. Celle-ci est retardée par rapport au pic de réplication virale observé *in vitro*. De manière intéressante, l'infection par des souches restreintes par CCR5 est moins efficace dans l'induction de l'apoptose T CD8 que celles restreintes par CXCR4. Le même phénomène a été mis en évidence par l'utilisation de molécules gp120 recombinantes provenant d'isolats primaires cytopathogènes (SI). L'implication des récepteurs des chimiokines a été mise en évidence par l'utilisation des ligands de ces co-récepteurs, notamment SDF1 pour CXCR4 et RANTES pour CCR5. Ce dernier ligand n'a pas d'effet sur l'induction de l'apoptose des lymphocytes T CD8, contrairement à SDF1. En fait, SDF1 induit l'expression spécifique de TNF à la surface des macrophages et de son récepteur (TNFR2) sur les lymphocytes T CD8 et non sur les lymphocytes T CD4. Cet effet est reproduit par les molécules gp120 recombinantes. L'analyse des cellules monocytaires du sang périphérique de sujets infectés par le VIH a confirmé le rôle fondamental des

macrophages dans l'apoptose spontanée des lymphocytes T CD8 des patients. En effet, *in vitro*, les anticorps neutralisants anti-TNFR2 et anti-TNF inhibent l'apoptose lymphocytaire TCD8. Ces résultats suggèrent que la stimulation des macrophages par les souches du VIH spécifiques du co-récepteur CXCR4 entraîne l'apoptose des lymphocytes T CD8 par un mécanisme secondaire lié à l'interaction TNF/TNFR2. Ainsi les souches virales prédominantes à la fin de l'infection (dépendantes de CXCR4), ont un effet délétère sur le système immunitaire par l'induction d'une destruction des lymphocytes T CD4 mais également par la mort, indirecte, des lymphocytes T CD8 cytotoxiques qui jouent un rôle fondamental dans le contrôle de la réplication du VIH. A plus long terme, les perspectives de traitement par l'utilisation d'agonistes des récepteurs des chimiokines, dans le but d'inhiber l'entrée du VIH dans les cellules, risque d'entraîner paradoxalement des effets secondaires délétères comme la mort d'effecteurs cellulaires indispensables au contrôle de la réplication virale.

[1. Herbein G, *et al.* *Nature* 1998; 395: 189-94.]