



Photo D.R.

RAYON NOUVEAUTÉS

internet 7

Une nouvelle pierre dans l'édifice pour expliquer l'écroulement des défenses immunitaires au cours du sida

Une étude multicentrique américaine publiée dans le numéro de début septembre de la revue scientifique *Nature* apporte une explication sur la destruction par le VIH des lymphocytes CD8 par apoptose (autodestruction) au cours du sida. Eric Verdin de l'Université de Californie (San Francisco) et ses collègues expliquent que les souches du VIH induisant des syncytiums (agglomération de cellules) qui apparaissent dans le stade ultime du sida auraient la capacité d'induire la destruction des lymphocytes CD8 par apoptose. Ces souches du VIH s'attachent au récepteur de surface CXCR4 des lymphocytes CD8 et des macrophages (autres types de globules blancs) causant l'apoptose des CD8 en présence des deux types de cellules. Un des coauteurs, Georges Herbein précise que cette trouvaille est exceptionnelle vu que des souches différentes du VIH affecteraient différemment des types de globules blancs différents et surtout que les lymphocytes CD8 ne peuvent pas être infectés (c'est-à-dire pénétrés) par le VIH. Les chercheurs suggèrent à la fin de l'article que la recherche sur des traitements bloquant l'attachement du VIH aux récepteurs CXCR4 pourraient mener à des thérapies nouvelles qui ralentiraient la progression de l'infection à VIH.

10

avis

Traductions.

Nous vous rappelons que certains articles ou certaines brèves sont issus de traductions de documents étrangers. **Ils sont à replacer dans le contexte médical et socio-économique** qui leur est propre.

► De nouveaux virus apparaissent expliquant certaines pathologies : le cas des nouveaux herpesvirus à nouvelles techniques, nouveaux virus

De nouveaux virus ont été découverts récemment grâce aux techniques de la biologie moléculaire. Parmi les virus concernés la famille des herpesvirus, déjà bien impliquée dans les infections opportunistes du SIDA, qui s'est agrandie de trois nouveaux membres. Des découvertes qui laissent entrevoir des perspectives thérapeutiques pour certaines pathologies associées au SIDA.

Pour découvrir un virus suspect d'être à l'origine d'une maladie, les biologistes ont longtemps été contraints d'être capables de cultiver. Or, la culture d'un virus in vitro nécessite notamment de connaître les besoins du virus en question, donc de connaître le virus lui-même, cercle vicieux s'il en est. La tâche est d'autant plus ardue que les besoins de ces virus sont extrêmement complexes. Ces derniers ne se multiplient que sur des cellules spécifiques qu'il faut savoir elles-mêmes cultiver. On imagine ainsi la difficulté à découvrir un nouveau virus. De nombreux virus ne sont même pas cultivables in vitro et le seul moyen de les multiplier pour les étudier est de les injecter dans un organisme qu'ils peuvent parasiter. Pour les virus strictement humains non cultivables in vitro, les moyens d'études sont très limités. La virologie a fait néanmoins de grands progrès avec l'apparition de la microscopie électronique, un outil extrêmement puissant qui a permis de visualiser les particules virales.

Biologie moléculaire : une révolution pour la virologie

Cependant pour repérer des virus par microscopie électronique il faut qu'il soient en quantité abondante et de morphologie spécifique, ce qui limite cette méthode. Ce sont les tech-

niques de biologie moléculaire qui ont révolutionné la virologie. Ce domaine de la biologie explore en effet les structures de l'ADN avec des techniques telles que la PCR ou la reconnaissance d'ADN (ou d'ARN) par des sondes. Les particules virales essentiellement composées d'ADN ou d'ARN peuvent ainsi être détectées, ▼

"de nouvelles techniques de biologie moléculaire d'amplification génique ou de criblage ont permis de débusquer des virus inconnus

piégées et analysées, même si elles sont présentes en quantités infinitésimales. Une cellule infectée sur un million de cellules peut-être ainsi détectée ! Avec la technique de PCR, l'ADN extrait est alors multiplié jusqu'à en obtenir plusieurs millions de copies, quantité largement suffisante pour en connaître sa séquence, c'est-à-dire son identité. La connaissance de cette identité, ou génotype, est mise en relation avec les propriétés du virus, ou phénotype, comme le pouvoir pathogène, le tropisme pour tel ou tel organe, la résistance aux médicaments. Récemment de nouvelles techniques de biologie moléculaire comme l'amplification génique différentielle ou le criblage de banques d'ADN ont permis de débusquer des virus inconnus. Alors que la découverte d'un virus résultait de recherches sur une mala-

die, maintenant est venu le temps où, après avoir trouvé un virus, on cherche à quelle pathologie il peut être associé.

La famille des herpesvirus humains qui n'était récemment encore composée que de 5 membres compte aujourd'hui 3 nouveaux virus, les HHV 6, 7 et 8 (HHV pour *Human*

herpesvirus). Responsables de nombreuses pathologies, les herpesvirus ont la particularité de pouvoir rester cachés dans l'organisme en dehors de toute manifestation clinique. Dans les sanctuaires où ils sont protégés du système immunitaire, ils sont à l'état de dormance jusqu'à ce que, sous l'effet de facteurs encore mal connus, ils se mettent à se multiplier très fortement dans l'organisme.

Des parasites indélégeables

Cette multiplication du virus est la cause de réactivations qui souvent ne donnent pas les mêmes manifestations cliniques que celles observées lors de la première infection. Le virus de la varicelle ou ZVZ (pour *Zona Varicellae Virus*) provoque chez le sujet qui n'a jamais rencontré le virus cette maladie bien connue qui

"Découvert par les seules techniques de biologie moléculaire, le virus HHV8 possède un pouvoir pathogène redoutable"

associe fièvre, boutons qui grattent et fatigue. Plusieurs années plus tard, le virus peut de nouveau se manifester sous forme de crise de zona. Entre temps il est resté dans les ganglions rachidiens de la moelle épinière. Des facteurs comme le stress ou la baisse de l'immunité vont permettre au virus de se développer. Celui-ci va se multiplier dans les cellules nerveuses et gagner leur extrémité à la surface de la peau. Des vésicules bourrées de virus apparaissent alors que les extrémités nerveuses sont endommagées par les virus. Il en résulte ces violentes douleurs du zona.

Comme pour la plupart des *herpesvirus*, ces réactivations sont variables en intensité et en fréquence en fonction des individus. Une atteinte du système immunitaire les favorisera et, dans le cas du sida, on parle de ces réactivations comme cofacteurs de la maladie. On connaît l'importance du CMV (autre virus herpès) chez les malades du sida ou les problèmes liés aux réactivations des boutons de fièvres très agressives chez l'immunodéprimé. Herpesvirus et VIH font souvent bon ménage. Les virus HHV6, 7 et 8 sont eux aussi à titre divers liés au sida. Ces trois virus ont en commun d'infecter les cellules lymphocytaires.

Cofacteur du sida

Le HHV6 fut isolé dans des cultures de lymphocytes pratiquées dans l'intention d'isoler des rétrovirus au cours du sida. Le HHV6 se développe dans les lymphocytes T, CD4 et CD8. Proche du CMV, il infecte aussi les cellules épithéliales et les cellules nerveuses, où il peut rester en latence. Présent très fréquemment dans la population, il se transmet par la salive. La maladie passe le plus souvent inaperçue mais il peut provoquer un exanthème (éruption de bouton) une encéphalite ou une hépatite aiguë. Chez les immunodéprimés, il est la cause de pneumopa-

thies et de rétinites. Il est soupçonné de favoriser le passage à la maladie de sujets VIH+. Comme pour le CMV, foscarnet, cidofovir et ganciclovir sont actifs sur le HHV6. Le HHV7 est très proche génétiquement du HHV6 ; il infecte les lymphocytes T CD4 dans lesquels il rentre grâce à la molécule CD4, à la manière du VIH.

Un virus anti-VIH

Cette propriété fait que ce virus rentre en compétition avec le VIH pour infecter les cellules. Des chercheurs imaginent déjà pouvoir utiliser HHV7 pour empêcher VIH d'infecter les CD4. L'idée est séduisante quand on sait que HHV7 n'est lié à aucune pathologie connue. Découvert par les seules techniques de biologie moléculaire, HHV8 en revanche possède un pouvoir pathogène redoutable. Différent des virus précédents, il se multiplie dans les lymphocytes B et est apparenté au virus d'Epstein Barr, le virus de la mononucléose infectieuse (maladie du baiser) et de certain cancers. Le HHV8 est responsable de 3 pathologies tumorales : la maladie de Kaposi, la maladie de Castelman et le lymphome primitif des séreuses. Ces tumeurs souvent très agressives se développent d'autant mieux que le sujet est immunodéprimé. Le virus possède dans son génome un nombre important de gènes

analogues aux gènes cellulaires qui interviennent dans la régulation cellulaire ou l'immunité, ce qui explique son pouvoir cancérogène.

L'agent du "cancer gay" démasqué !

Pour l'instant le HHV8 n'infecte qu'une faible partie de la population avec une fréquence qui augmente des pays du Nord vers les pays du Sud. Sa transmission est essentiellement sexuelle. Des études ont montré que la fréquence d'infection croît avec le nombre de partenaires. 30% des homosexuels VIH+ sont infectés par HHV8 et ce chiffre monte à 70% chez ceux qui ont plus de 250 partenaires par an. Il faut rappeler que ce sont les rapports anaux-buccaux qui sont incriminés dans les contaminations par HHV8. L'information quant à ces risques a tendance à rester confidentielle. Les avancées en matière de traitement du Kaposi ne doivent en rien justifier un tel silence.

Pierre-Jean Lamy

Une grande famille de virus à ADN

Les herpès-virus humains forment une grande famille de virus à ADN parmi lesquels se trouvent :

les herpès simplex 1 et 2 (HSV 1, HSV2), responsables de l'herpès labial et génital

le VZV ou virus de la varicelle et de ses récidives, le zona

le CMV à l'origine, entre autre, de rétinite chez le sujet immunodéprimé.

le virus d'Epstein Barr ou virus de la

mononucléose infectieuse ; il est la cause de cancers du nasopharynx, de lymphomes de l'immunodéprimé, de la leucoplasie orale chevelue et du lymphome de Burkitt

le HHV6 qui provoque l'exanthème subit ou sixième maladie et des infections opportunistes au cours du SIDA

le HHV7, sans pathologie connue

le HHV8 agent des maladies de Kaposi, de Castelman et du lymphome primitif des séreuses.

internet 8

Bonne récupération de fonctionnalité de cellules T4 grâce à la multithérapie antivirale

Dans l'édition du 6 juin 1998 du journal médical *Lancet*, trois chercheurs français de l'Hôpital de la Pitié-Salpêtrière à Paris rendent compte de leur étude sur la récupération prolongée et soutenue de la réactivité des cellules T4 vis-à-vis des pathogènes opportunistes grâce à la multi-thérapie antivirale. Ils ont suivi 20 patients - sept naïfs (qui n'ont jamais d'antiviraux) et treize qui avaient déjà pris une première thérapie antivirale - pendant une année en surveillant la prolifération des cellules T4, la réaction à l'antigène de la tuberculine et du cytomégalovirus (CMV).

Quatre des patients ont montré des réactions spécifiques aux antigènes testés dès le début de l'étude, alors qu'ils étaient quatorze après une année de thérapie antivirale. Dix participants ont vu leur charge virale baisser sur les douze mois de l'étude avec une augmentation précoce de leurs cellules T4 du type mémoire, alors que ceci n'était pas le cas chez les patients dont la charge virale n'était pas en baisse au bout d'une année de thérapie antivirale.

Les auteurs ont pu établir que la récupération de la réaction immunitaire dépend de l'amplitude et de la durée de la baisse de la charge virale, ainsi que de l'augmentation du nombre de cellules T4 du type mémoire. Ceci est indépendant des niveaux initiaux de ces marqueurs.

06/06/98 - Lancet, vol. 351, n° 9117, p. 1682 [Li, T. S., Tubbiana, R., Katlama C., et al.]