

RECHERCHE

internet²

Une épidémie de syphilis sur internet

Au mois d'août, sept cas de syphilis à San Francisco ont mis en émoi les autorités sanitaires et ont causé un grand débat sur le cybersex dans la communauté gay américaine. En effet, les autorités se sont rendu compte que sept hommes homosexuels qui se sont rencontrés par le biais du groupe de discussion (" chat room ") SFM4M (San Francisco Men for Men) du site internet d'AOL se sont infectés par la syphilis. Cet incident met en doute que ces hommes aient respecté les règles du sexe sans risque mais il a aussi confronté les autorités à une situation inédite. En effet, il est d'usage à San Francisco de rechercher l'origine d'une infection de syphilis pour permettre de traiter toutes les personnes concernées et de mettre fin au problème avant qu'il ne devienne un problème local de santé publique. Ceci est notamment fait par l'affichage de mise en garde sur les lieux de drague si tous les partenaires sexuels d'une personne infectée ne peuvent être identifiés.

Or Internet est l'essence même de la drague anonyme (on utilise des alias dans les groupes de discussion) et on ne peut y mettre des affiches. Donc les autorités ont mis en place une campagne de prévention dans le groupe de discussion concernée. Planet Out, un grand site web homosexuel américain a aussi lancé une campagne de prévention dans les cyberespaces.

Il faut rajouter que les autorités avaient essayé d'obtenir d'AOL l'identification des abonnés qui utilisent SFM4M. Or AOL a refusé de le faire car ceci aurait été une violation des règles contractuelles qui lient AOL à ses abonnés.

infoline

La ligne d'informations sur les traitements fonctionne du lundi au vendredi de 15h00 à 18h00 au 0143 67 00 00.

► Découvertes sur les mécanismes de multiplication du VIH sur des cellules ne portant aucun site récepteur

prolifération virale : la trahison cellulaire

Tout laisse à penser que le VIH ne semble pas se "soucier" des cellules elles-mêmes; il ne les différencie pas; ce qu'il recherche ou plutôt reconnaît, ce sont les récepteurs, ces bornes d'amarrage qui lui permettent dans un premier temps de s'ancrer aux cellules et ensuite d'y pénétrer. Une découverte de l'UCSF/Gladstone peut expliquer la capacité du VIH à infecter des cellules qui ne sont pas ses cibles principales. Selon ces travaux, des cellules porteuses du récepteur CD4 indispensable au VIH pour se fixer à la cellule, peuvent interagir avec des cellules sans CD4 de façon à permettre au virus de les infecter malgré tout.

Des cellules qui coopèrent au profit du VIH - Les résultats qui suggèrent une coopération cellulaire

On apprend que des chercheurs ont peut-être identifié le mécanisme moléculaire qui permet au VIH de jeter son filet infectieux sur des cellules autres que celles arborant à leur surface des récepteurs CD4, cette borne à laquelle le VIH s'amarré habituellement. Dans leur étude, les chercheurs ont découvert que des cellules portant le récepteur CD4 coopèrent quelquefois avec des cellules voisines qui n'ont pas de CD4 mais portent un "co-récepteur" ou deuxième borne d'amarrage, tels que le CCR5 ou le CXCR4. Ensemble, le CD4 et le CCR5 ou le CXCR4 créent un complexe protéique récepteur que le VIH reconnaît comme une seule unité. "Ce 'transmécanisme', élargit la gamme des cellules cibles potentielles pour le VIH1," dit l'auteur de l'étude, Mark A. Goldsmith, (docteur en médecine et maître assistant à l'UCSF, University of California San Francisco, au Gladstone Institute). Cela laisse entrevoir un nouveau centre d'intérêt pour les thérapies médicamenteuses visant à empêcher la propagation du VIH aux cellules n'ayant pas de récepteur CD4. "Il nous faut encore démontrer ceci chez les rongeurs," dit Goldsmith, "mais c'est un point de départ passionnant."

Pour déterminer comment le VIH infecte les cellules sans CD4, les chercheurs ont développé un système de culture dans lequel ils ont mélangé des cellules exprimant le récepteur CD4 mais pas de corécepteur avec des cellules n'exprimant pas le récepteur CD4 mais ayant des corécepteurs CCR5.

"Quand les cellules sans CD4 sont infectées, elles peuvent être la cause sous-jacente de certaines maladies mortelles liées au sida"

Premières données. Après avoir vérifié qu'aucune des deux catégories de cellules ne pouvait être infectée seule par le VIH, les chercheurs ont mélangé les deux types de cellules en les exposant à des souches de VIH connues pour se servir du CCR5 comme co-récepteur.

Le résultat, à savoir l'infection des deux types de cellules dans le mélange, indique qu'une interaction coopérative entre les cellules a pu créer un complexe de récepteurs efficace. "Nous avons remarqué que le récepteur CD4 et le co-récepteur CCR5 n'ont pas besoin d'être exhibés ensemble à la surface d'une même

cellule cible pour que le VIH s'y accroche. Ils peuvent coopérer à partir de deux cellules différentes pour former un complexe récepteur-corécepteur-virus efficace," dit Goldsmith. L'équipe a déterminé que la réussite de l'infection dépend à la fois de la présence, et du CD4 et du CCR5 (ou du CXCR4, l'autre co-récepteur utilisé par le VIH), ce qui demande une proximité physique des cellules.

Des résultats plus précis. Les chercheurs ont ensuite exécuté des tests

visant à définir très précisément l'interaction moléculaire sous-jacente. Ils ont d'abord recherché si une forme soluble de la portion extracellulaire du CD4, appelée ectodomaine, (celle qui dépasse à l'extérieur de la cellule et qui est reconnue par le virus), suffisait en elle-même pour mimer la cellule exhibant un CD4 dans ces expériences de cultures. La réponse est oui. Elle a été déterminée en utilisant une protéine recombinante soluble correspondant à la portion extra-cellulaire du CD4 au lieu d'utiliser des cellules ayant des CD4 à leur surface.

Quand des cellules sans CD4, mais

1. Les auteurs de cette étude sont Robert Speck, docteur en médecine, Ursula Esser, Michael L. Penn, Daniel A. Eckstein et Stephen Chan de UCSF (University of California, San Francisco,

USA) affilié à l'Institut Gladstone de Virologie et d'Immunologie, situé au Centre Médical de l'Hôpital Général de San Francisco; Lynn Pulliam du San Francisco Veterans Affairs Medical

Center; et Raymond Sweet de SmithKline Beecham.

qui arborent des corécepteurs CCR5 sont cultivées en présence de protéine soluble CD4, elles montrent des signes d'infection évidents si on les confronte au VIH. "Un complexe fonctionnel de récepteurs a été généré, indiquant que ce complexe peut se former sans que le CD4 soit ancré dans la membrane de la cellule," dit Goldsmith. L'important est que la portion extérieure de la molécule CD4 soit disponible directement à proximité de la cellule arborant le co-récepteur."

"Dans des études supplémentaires, nous avons même montré qu'un seul petit fragment de la portion extérieure du CD4 était nécessaire; on le nomme le domaine D1. Apparemment, le CD4 ou plutôt une portion de celui-ci, quand il est juxtaposé au co-récepteur sur une cellule, peut reconstituer un système récepteur/co-récepteur facultatif complet"

Les chercheurs supposent que la portion extra-cellulaire du CD4 peut se juxtaposer au CCR5 sur une autre cellule n'arborant pas de CD4 mais porteuse de CCR5. Le virus "flottant" à proximité peut voir cette interaction physique comme un complexe récepteur normal, c'est à dire comme si le CD4 et le CCR5 étaient portés à la surface de la même cellule. "Il se peut que le VIH ne puisse pas réaliser que les récepteurs se trouvent en fait sur des cellules différentes," dit Goldsmith. Cependant, il semble y avoir un autre cheminement ou mécanisme détourné par lequel le VIH s'insinue davantage dans son hôte.

Conséquences de l'infection des cellules sans CD4

Le VIH infecte les cellules immunitaires qui se trouvent dans le sang, s'attachant au récepteur CD4 et ensuite au co-récepteur, la plupart du temps CCR5 ou CXCR4, se trouvant à la surface de la même cellule. Ce processus à plusieurs étapes culmine lorsque le VIH fusionne avec la cellule. Cependant, le virus va également migrer du sang vers les tissus, infectant divers types de cellules dans le cerveau, le colon, les testicules,

les ovaires, le coeur et tout le système ganglionnaire. Certaines de ces cellules sont des cellules immunitaires, d'autres ne le sont pas.

Beaucoup de ces cellules tissulaires infectées par le VIH sont sans CD4 comme les astrocytes et les cellules endothéliales du cerveau, les cellules épithéliales du colon, les myocytes du coeur et les cellules porteuses de récepteurs CD8 des tissus lymphoïdes.

Alors que les cellules sans CD4 ne sont pas les cibles principales du VIH, les études indiquent que quand elles sont infectées, elles peuvent être la cause sous-jacente de certaines maladies mortelles liées au sida, incluant la démence et la cardiomyopathie ou dégénérescence du muscle qu'est le coeur.

De plus, on s'inquiète de ce que des réservoirs de virus latents et persistants peuvent se trouver dans ces cellules qui sont protégées de la détection et de la destruction par le système immunitaire. Ces virus cachés pourraient être moins sensibles aux associations de médicaments couramment utilisées pour combattre l'infection à VIH, comme les trithérapies. Les cellules n'exhibant pas de CD4, dit Goldsmith, peuvent être plus enclines à recéler du VIH séquestré que les cellules ayant des CD4, puisque ces dernières circulent dans le sang et sont plutôt accessibles aux trithérapies.

De nouvelles études sont nécessaires

Une étape importante que les chercheurs espèrent franchir est de déterminer quels types de cellules chez l'homme peuvent coopérer pour permettre la pénétration du virus, dit Goldsmith. "On a fait cet effort de recherche en utilisant des cellules humaines du cerveau dans des cultures de laboratoire, et trouvé que le système marche, nous donnant une indication absolue que ce cheminement ou mécanisme peut être appliqué pendant des infections typiques du cerveau."

Traduction et adaptation :
Bruno Le Ba

internet3

Perte de poils et de cheveux associée à l'indinavir (crixivan)

Un groupe de chercheurs français décrit dix cas d'hommes souffrant d'alopecie (perte de cheveux et de poils) associée à un traitement à l'indinavir dans le numéro d'août de la revue médicale New England Journal of Medicine. Entre mars 1997 et mars 1998, cette équipe a vu dix hommes homosexuels séropositifs souffrant d'alopecie. L'âge médian des dix hommes était de quarante ans, le taux moyen de T4 était de 243 et trois avaient un sida déclaré.

Tous étaient sous trithérapie incluant l'indinavir. L'alopecie s'est déclarée au cours des six premiers mois de traitement à l'indinavir et chez certains elle était accompagnée de sécheresse de la peau, d'incarnations de l'ongle du gros orteil, de lipotrophies périphériques (perte de graisse sous-cutanée) et de chéilites (dessèchement intense des lèvres). Les cheveux et les poils repoussaient lorsque l'indinavir fut remplacé par le Viracept, la combinaison Norvir-Invirase, la Viramune ou le Sustiva. Les auteurs suggèrent que le lien entre alopecie et indinavir pourrait résulter de l'interférence avec le signal délivré aux cellules par les rétinoïdes (groupe des vitamines A), interférence récemment mise en évidence in vitro (c'est-à-dire en laboratoire) pour l'indinavir mais pas pour d'autres antiprotéases. Cette intéressante publication ne doit pas faire oublier qu'on observe parfois des alopecies avec d'autres antiprotéases. En revanche, l'ongle incarné semble quasiment spécifique de l'indinavir.

(New England Journal of Medicine du 19 Août 99, Vol. 341, N. 8, P. 618; Bouscarat, Fabrice; Prevot, Marie-Hélène; Matheron, Sophie)