

André Capron
Jean-Claude Ameisen

INFECTION ET PATHOGENÈSE

La découverte au XIX^e siècle que certaines maladies étaient causées par des micro-organismes vivants a abouti à la généralisation du concept vaccinal et à son application au contrôle de nombreuses maladies infectieuses. Cette révolution majeure dans le domaine de la Santé a été complétée il y a cinquante ans par la découverte des antibiotiques. Contrastant avec l'efficacité de ces moyens de prévention et de traitement, l'étude des conséquences pathologiques de l'infection est longtemps restée fragmentaire et descriptive, fondée sur l'identification des germes, du tissu ou de l'organe qu'ils colonisent, et sur l'appréciation quantitative ou qualitative de la destruction cellulaire qu'ils y causent. Certaines limites de cette approche phénoménologique sont aujourd'hui devenues patentées. Ainsi, aucun vaccin efficace n'a pu être encore développé contre les grandes endémies parasitaires qui entraînent une morbidité et une mortalité importantes à l'échelle mondiale. Quant à l'apparition il y a dix ans du SIDA, elle a conduit, grâce aux développements du génie génétique, à une accélération spectaculaire de la démarche d'identification et de caractérisation de l'agent pathogène causal, mais a aussi révélé de manière cruelle le caractère encore rudimentaire de nos concepts en matière de pathogenèse, et les difficultés d'approches vaccinales et pharmacologiques qui en découlent. La notion que la pathogénicité d'un agent infectieux n'est pas obligatoirement la conséquence des destructions cellulaires qu'il entraîne est née au cours des dernières années de la convergence de connaissances nouvelles concernant la structure moléculaire de nombreux agents infectieux et des modalités génétiques du contrôle de la réponse immune, ainsi que de l'introduction des modèles expérimentaux de transgénèse. L'ensemble de ces travaux a illustré tout à la fois les limites de l'efficacité de la réponse immune et les conséquences pathologiques de son expression prolongée au cours de nombreuses maladies transmissibles, caractérisées par leur chronicité, en particulier parasitaires, telles la bilharziose, le paludisme et la maladie de Chagas. Dans ce contexte, la découverte, il y a 25 ans, de motifs antigéniques communs à des protéines du schistosome, agent de la bilharziose, et à des protéines humaines a conduit à la notion de mimétisme moléculaire [1]. Si ce mimétisme peut représenter l'un des moyens utilisés par le parasite pour échapper au système immunitaire, qui a tendance à tolérer les constituants du soi, il peut aussi être l'une des causes du caractère pathogène de la réponse immune. L'existence de séquences peptidiques partagées par des parasites, bactéries, virus, et des tissus de l'hôte est maintenant clairement établie [2]. Une des illustrations les plus récentes en est une séquence de cinq acides aminés continus partagée par l'enveloppe du virus de l'immunodéficience humaines (HIV) et une région invariante du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH). Des anticorps présents chez un tiers des patients infectés par le HIV reconnaissent cette séquence, et provoquent une inhibition des fonctions lymphocytaires T qui constitue l'une des anomalies les plus précoces de la maladie [3]. La gravité de nombreuses maladies infectieuses, allant des lésions cardiaques suivant une angine streptococcique ou une infection par le trypanosome à certaines encéphalopathies post-virales, paraît essentiellement liée à la génération d'une réponse auto-immune qui peut persister au-delà de l'élimination de l'agent infectieux qui l'a induite. Ces mécanismes posent des problèmes d'interprétation particulièrement complexes. La découverte que le schistosome partage des protéines avec son hôte intermédiaire invertébré, un mollusque [4], dont l'apparition précède de plusieurs dizaines de millions d'années celle du système immunitaire, suggère que le mimétisme moléculaire pourrait n'être que l'un des éléments résultant de la contrainte beaucoup plus générale imposée aux agents infectieux d'interagir avec des récepteurs et des structures cellulaires de leur hôte, et que l'induction par ces agents de maladies auto-immunes pourrait n'être

RÉFÉRENCES

1. Capron A, Dessaint JP. Molecular basis of host-parasite relationship: toward the definition of protective antigens. *Immunol Rev* 1989 ; 112 : 27-48.
2. Oldstone MBA. Molecular mimicry and auto-immune disease. *Cell* 1987 ; 50 : 819-20.
3. Golding H, Shearer GM, Hillman K, et al. Common epitope in HIV 1 gp41 and HLA class II elicits immunosuppressive autoantibodies capable of contributing to immune dysfunction in HIV-1-infected individuals. *J Clin Invest* 1989 ; 83 : 1430-5.
4. Dissous C, Grzych JM, Capron A. *Schistosoma mansoni* shares a protective oligosaccharide epitope with fresh water and marine snails. *Nature* 1986 ; 323 : 443-5.
5. Duvaux-Miret O, Dissous C, Gautron JP, Pattou E, Kordon C, Capron A. The helminth *Schistosoma mansoni* expresses a peptide similar to human endorphin and possesses a proopiomelanocortin-related gene. *The New Biologist* 1990 ; 2 (1) : 93-9.
6. Moriyama T, Guilhot S, Klopchin K, et al. Immunobiology and pathogenesis of hepatocellular injury in hepatitis B virus transgenic mice. *Science* 1990 ; 248 : 361-4.
7. Vogel J, Hinrichs SH, Reynolds RK, Luciw PA, Jay G. The HIV *tat* gene induces dermal lesions resembling Kaposi's sarcoma in transgenic mice. *Nature* 1988 ; 335 : 606-11.

ADRESSE

A. Capron : professeur. J.C. Ameisen : maître de Conférences. Université de Lille II, Unité Mixte Inserm U167 - Cnrs 624, Institut Pasteur, 1 rue du Pr A. Calmette, 59019 Lille Cedex, France.

qu'une rançon de l'évolution des systèmes de défense des vertébrés vers une spécificité de reconnaissance de plus en plus fine. Cependant, il est possible que l'orientation de la réponse immune vers les leures que constituent les tissus de l'hôte représente un avantage pour la survie du pathogène. Dans ce contexte, les entérotoxines staphylococciques et streptococciques lancent, d'une manière très originale qui s'apparente au mimétisme moléculaire, le système immunitaire sur de fausses pistes. Court-circuitant et amplifiant les mécanismes physiologiques d'initiation de la réponse immunitaire, elles stimulent directement, et de manière non discriminative, les récepteurs pour l'antigène, activent jusqu'à 40 % des lymphocytes T du patient et noient dans cette réponse polyclonale les 0,01 à 1 % de lymphocytes effecteurs véritablement dirigés contre elles. Enfin, la découverte que certains agents infectieux, dont des virus, ont des déterminants communs, élargit le cadre des interrogations sur la signification possible de ces réactions croisées. A ce titre, des travaux récents de notre laboratoire indiquent que deux pathogènes de nature extrêmement différente, dont certaines zones d'endémies se recourent, HIV et schistosome, partagent des constituants que le système immunitaire perçoit comme identiques.

Fruits de hasards évolutifs ou de contraintes adaptatives, aspect anecdotique de la complémentarité fonctionnelle ou aboutissement de stratégies visant à tromper le système immunitaire, les mécanismes de mimétisme moléculaire constituent sans doute l'une des clés de la pathogénèse et ne sont pas sans incidence sur la stratégie vaccinale.

Par-delà leur extrême diversité, les agents infectieux partagent tous une caractéristique commune, leur nécessaire adaptation à l'environnement écologique que représente leur hôte. Pénétrer dans l'organisme, y suivre un trajet précis, s'établir dans un organe ou une cellule, y survivre et s'y multiplier, devenir, pour un rétrovirus, un parasite permanent du génome cellulaire, impliquent des interactions complexes et dynamiques

avec l'hôte. De ces interactions vont résulter des modifications des fonctions cellulaires, la subversion au profit de l'agent infectieux des signaux de communication intra et intercellulaires, et la mise en place de multiples leures de signalisation. Une des cibles de ces interférences est ici encore le système immunitaire. Certains parasites neutralisent les effecteurs, inhibant le complément, dégradant les anticorps, ou produisant des facteurs immunosuppresseurs [1]. Un parasite, le trypanosome [1], et des virus tels le HIV, vont jusqu'à infecter les coordonnateurs de la réponse immune, les lymphocytes T. La sécrétion par le schistosome des leures que constituent des hormones peptidiques et des neuromédiateurs, tels l'ACTH et l'endorphine, peut modifier profondément l'homéostasie de l'hôte [5], cependant que l'expression par d'autres parasites de récepteurs fonctionnels pour des interleukines et des facteurs de croissance réalise un détournement de médiateurs [1]. Enfin, des virus qui s'intègrent dans le génome des cellules qu'ils infectent, tel le HIV, utilisent à leur profit pour se reproduire les signaux intracellulaires qui permettent à la cellule d'exprimer certains de ses propres gènes.

La responsabilité directe de certains gènes des agents infectieux dans les dysfonctionnements qui conduisent à la pathologie a été mise en évidence dans un modèle expérimental récent, celui des souris transgéniques. Des souris exprimant dans leurs cellules hépatiques un transgène d'une protéine du virus de l'hépatite B développent, lorsqu'elles reçoivent des lymphocytes T dirigés contre cette protéine, des lésions du foie identiques à celles de l'hépatite B chronique humaine [6] (*voir nouvelle de ce numéro, page 590*). Des souris exprimant le produit d'un des neuf gènes du HIV, *tat*, développent un sarcome de Kaposi, une des manifestations pathologiques majeures du SIDA [7]. Il est évident qu'en pathologie humaine, l'effet conjugué de différents gènes d'un même micro-organisme et la co-infection par des agents infectieux divers peuvent produire des effets synergiques ou antagonistes

dont l'interprétation est difficile. De manière générale, il apparaît que la pathogénèse de nombreux agents infectieux ne peut être véritablement appréhendée que par l'étude de leurs effets sur les mécanismes de régulation et d'expression des gènes des cellules de l'hôte. Tout concourt à penser que ces études devraient permettre non seulement une meilleure compréhension du rôle physiologique de ces gènes, mais aussi la mise en évidence de leur participation à la pathogénèse de maladies non infectieuses où, mis en jeu par des facteurs déclenchants d'autre nature, ils produisent les mêmes effets. Les travaux réalisés sur le cancer, dont les rétrovirus ne sont qu'un des multiples inducteurs, ont donné dans ce domaine un exemple frappant.

La compréhension du rôle joué par les gènes de l'hôte dans la pathogénèse des agents infectieux s'est aussi enrichie de l'apport d'études de génétique des populations. D'une part, les gènes prédisposant à la résistance à la maladie subissent au cours du temps une sélection positive chez les sujets exposés à l'infection. Une illustration en est réalisée par la fréquence de distribution d'une anomalie génétique de l'hémoglobine freinant l'évolution du paludisme dans les régions africaines de forte endémie. D'autre part, les gènes multi-alléliques codant pour les protéines du CMH conditionnent chez chaque individu l'apparition d'une réponse immune plus ou moins efficace, et la survenue de maladies auto-immunes, dont celles qui sont induites par des agents infectieux, telle la spondylarthrite ankylosante. Cette inégalité devant les conséquences de l'infection reflète la diversité du patrimoine génétique chez les individus d'une même espèce. Elle doit être prise en compte dans l'élaboration de vaccins, et devrait à long terme permettre une médecine préventive, fondée sur l'identification de la prédisposition au pouvoir pathogène d'un agent infectieux ■

TIRÉS A PART

A. Capron.