

rium tumefaciens). Les cellules qui contiennent des auxines activent le promoteur *SAUR* et le gène marqueur qui produit une couleur bleue.

Hormones et rendements agricoles

La sélection d'espèces végétales d'intérêt agricole a été pratiquée selon des critères qui, sans qu'on le sache, correspondaient à la présence ou à l'absence d'hormones végétales. Ainsi, en recherchant des variétés qui exigent moins d'engrais et dont les tiges restent bien droites, pour faciliter la récolte et pour éviter les attaques des prédateurs et des agents pathogènes, on sélectionne des plantes de blé naines, résistantes et dont les distances internodales sont courtes. Or, de telles plantes ont des concentrations en gibbérellines basses. Au contraire, une concentration élevée en certaines hormones endogènes (les auxines, certaines gibbérellines et les cytokinines) donne des fruits sans graines. Enfin, on a longtemps fait mûrir des fruits en atmosphère confinée et surchauffée, sans savoir que l'éthylène était le principe actif de la maturation.

Quand le rôle de certaines hormones et de divers régulateurs a été établi, on a tenté de reproduire les résultats en appliquant sur les plantes des phytohormones et des régulateurs. L'application d'une substance qui inhibe la synthèse de gibbérellines a raccourci la distance internodale et renforcé la résistance des tiges de diverses variétés de blé, plus petites. De même, l'emploi d'auxines, de gibbérellines et de cytokinines a amélioré le développement et les caractéristiques de certains fruits. En outre, on utilise de l'éthylène pour faire mûrir les fruits. L'application d'acide abscissique, un phytorégulateur, provoque la chute des fleurs de coton, ce qui en facilite la cueillette. Enfin, les hormones végétales sont indispensables pour les cultures *in vitro*, pour l'obtention de clones de plantes, de plantes exemptes de virus ou de plantes qui produisent des sous-produits précieux.

Aujourd'hui, on dispose d'hormones qui commandent le développement des plantes. Les méthodes utilisées respectent mieux l'environnement, puisqu'elles évitent l'épandage de produits chimiques. Nous avons expliqué que la

synthèse de l'éthylène est inhibée par des gènes qui bloquent la production des enzymes de sa biosynthèse ou qui réduisent la production de ses précurseurs. Aussi peut-on cueillir les fruits avant qu'ils ne soient trop mûrs : ils résistent mieux au transport, à un stockage prolongé et à de nombreux agents pathogènes qui s'attaquent aux fruits trop mûrs. On contrôle la maturation de ces fruits par application exogène de la phytohormone.

On peut aussi utiliser des promoteurs de gènes commandés par des hormones. La séquence nucléotide du promoteur est liée à des gènes qui peuvent conférer de nouvelles propriétés, et l'on en déclenche l'expression par application de l'hormone. On a ainsi introduit un «goût sucré» dans des tomates sans en augmenter la concentration en sucre. Pour ce faire, on a construit un gène avec le promoteur du gène *E8* (on ignore la fonction du gène, mais son promoteur est activé dans les tomates au début de la maturation et par traitement à l'éthylène) et la séquence d'ADN qui code une protéine à la saveur très sucrée, la monéline (isolée d'un fruit tropical, *Taumatococcus danielli*).

Les pièces du puzzle constitué par les hormones végétales commencent à s'assembler. Cette facette de la physiologie végétale ouvre de nouvelles perspectives, dont certaines ont déjà été appliquées : la première tomate transgénique résistante à la surmaturation est aujourd'hui sur le marché. C'est le «fruit» des recherches menées sur les mécanismes moléculaires de l'action des hormones végétales.

Antonio GRANELL et Juan CARBONELL sont chercheurs à l'Institut de biologie moléculaire et cellulaire des plantes, à l'Université polytechnique de Valence.

Fisiología y Bioquímica Vegetal, sous la direction de J. Azcón-Bieto et M. Talón, chapitres 12 à 17, Interamericana McGraw-Hill, Madrid, 1993.

M.H.M. GOLDSMITH, *Cellular Signaling : New Insights into the Action of the Plant Growth Hormone Auxin*, in *Proc. Natl. Acad. Sci.*, USA, vol. 90, pp. 11 442-11 445, 1993.

H.J. KLEE et C.P. ROMANO, *The Roles of Phytohormones in Development as Studied in Transgenic Plant*, in *Critical Reviews in Plant Science*, vol. 13, pp. 311-324, 1994.

Les infections virales persistantes

JEAN-CLAUDE NICOLAS • VINCENT MARÉCHAL

Après une infection virale, l'organisme semble sortir vainqueur du combat qu'il a mené contre le virus. La victoire n'est pas toujours définitive : parfois, le virus persiste dans l'organisme et déclenche une maladie, plusieurs années après l'atteinte initiale ; parfois même, il facilite l'apparition d'un cancer.

Dès le V^e siècle avant notre ère, Hippocrate décrit des lésions cutanées localisées qui réapparaissent après avoir totalement disparu. Tel le serpent qui rampe et parfois se redresse, l'herpès tire sa dénomination du verbe grec, *ērpein*, qui signifie ramper. Puis Pline l'Ancien, au I^{er} siècle de notre ère, Galien, au II^e, ou encore Guy de Chauliac, chirurgien des papes d'Avignon, au XIV^e, décrivent cette maladie de peau étonnante qui réapparaît quand on la croit guérie.

Le terme herpès a longtemps désigné des lésions dermatologiques qui n'avaient guère de lien avec l'herpès tel qu'on a commencé à en préciser les caractéristiques au XIX^e siècle. Au début du XX^e siècle, on découvre le caractère contagieux de la maladie et l'on distingue l'infection exogène, qui correspond au premier contact avec le virus, nommé primo-infection, et l'infection endogène, périodes de réapparition des lésions herpétiques plus ou moins longtemps après la primo-infection. C'est seulement en 1972 que Jack Stevens et ses collègues de l'Université de Californie découvrent les organes où le virus se cache et survit, déjouant les défenses immunitaires.

Pour survivre, les virus doivent sans cesse se multiplier, soit en se propageant au sein des espèces hôtes sensibles, soit en survivant dans le milieu extérieur jusqu'à l'infection d'un nouvel hôte. Dans la plupart des cas, une infection virale commence par une phase aiguë, suivie de l'élimination du virus par le système immu-

nitaire. Toutefois, certains virus ont adopté des stratégies qui leur permettent d'établir des relations durables avec l'hôte infecté. Ces infections, dites persistantes, constituent le lit de maladies graves : le virus «silencieux» peut être responsable de lésions cellulaires ou encore prédisposer à diverses pathologies tumorales qui surviennent plusieurs années après l'infection initiale. La persistance d'un virus est le résultat d'un équilibre entre les défenses de l'organisme et les moyens mis en jeu par le virus pour échapper au système immunitaire. La maladie survient quand cet équilibre est rompu.

La pérennité de l'information virale

Les virus entretiennent des rapports singuliers avec les cellules infectées. Les virus lytiques, dont la réplication entraîne la mort de la cellule hôte par éclatement, persistent à long terme dans l'organisme uniquement si les cellules hôtes sont assez nombreuses et remplacées à mesure de leur destruction ou si les lésions dues au virus sont modérées.

Le VIH, le virus de l'immunodéficience humaine, responsable du SIDA, illustre combien l'activité lytique d'un virus dépend aussi du type de cellule infectée. Ainsi, le VIH détruit les lymphocytes T infectés, mais se multiplie de façon durable dans les monocytes (des cellules du sang) et dans les macrophages (les «éboueurs» de l'organisme).

Comment le virus parvient-il à préserver son génome dans la cellule hôte ? Lorsque la cellule infectée se divise, elle transmet le génome viral aux cellules filles à condition qu'il ait été préalablement répliqué : ainsi, la première étape de la survie du virus est la réplication de son génome.

La réplication du génome viral est assurée par une coopération entre des protéines virales et des protéines cellulaires. Le cas le plus favorable – pour le virus ! – est celui où il intègre son génome dans le génome cellulaire. C'est notamment le cas des rétrovirus qui recopient en ADN leur génome constitué d'ARN. L'ADN viral est alors inséré dans l'ADN cellulaire. Ce provirus est recopié par la machinerie cellulaire en même temps que le matériel génétique de la cellule. Ainsi, les virus dont le génome est soit constitué d'ADN, soit converti en

1. DIFFÉRENTS VIRUS ont été photographiés au microscope électronique à transmission et colorés en fausses couleurs. Le virus de la rougeole et le VIH ont été photographiés au moment où ils sont libérés par une cellule infectée. Ils peuvent persister plusieurs années dans l'organisme. Le virus de l'herpès, de la varicelle ou le virus Epstein-Barr donnent des infections latentes, c'est-à-dire qu'ils se terrent dans des cellules pendant de longues périodes sans déclencher de signes cliniques. De temps à autre, ils se multiplient et réinfectent l'hôte. Le VIH et le virus de l'hépatite B (quand il persiste) sont responsables d'infections chroniques : des particules virales sont produites sans interruption et le patient est contagieux en permanence. Selon les cellules qu'il infecte, le papillomavirus donne une infection latente ou une infection chronique.

ADN, bénéficient des enzymes cellulaires pour leur réplication et leur persistance dans la cellule hôte. Le virus n'est pas infectieux tant que le génome viral n'est pas traduit en protéines, c'est-à-dire qu'il ne produit pas de protéines de structure permettant l'assemblage de nouvelles particules virales.

Quand le génome viral reste sous forme d'ARN, aucune enzyme cellulaire n'en assure la réplication, de sorte que ces virus ne persistent pas à l'état quiescent dans les cellules infectées. Ou bien ils disparaissent, ou bien ils doivent sans cesse produire des particules virales et infecter de nouvelles cellules cibles.

Ces mécanismes ont des conséquences notables sur le traitement

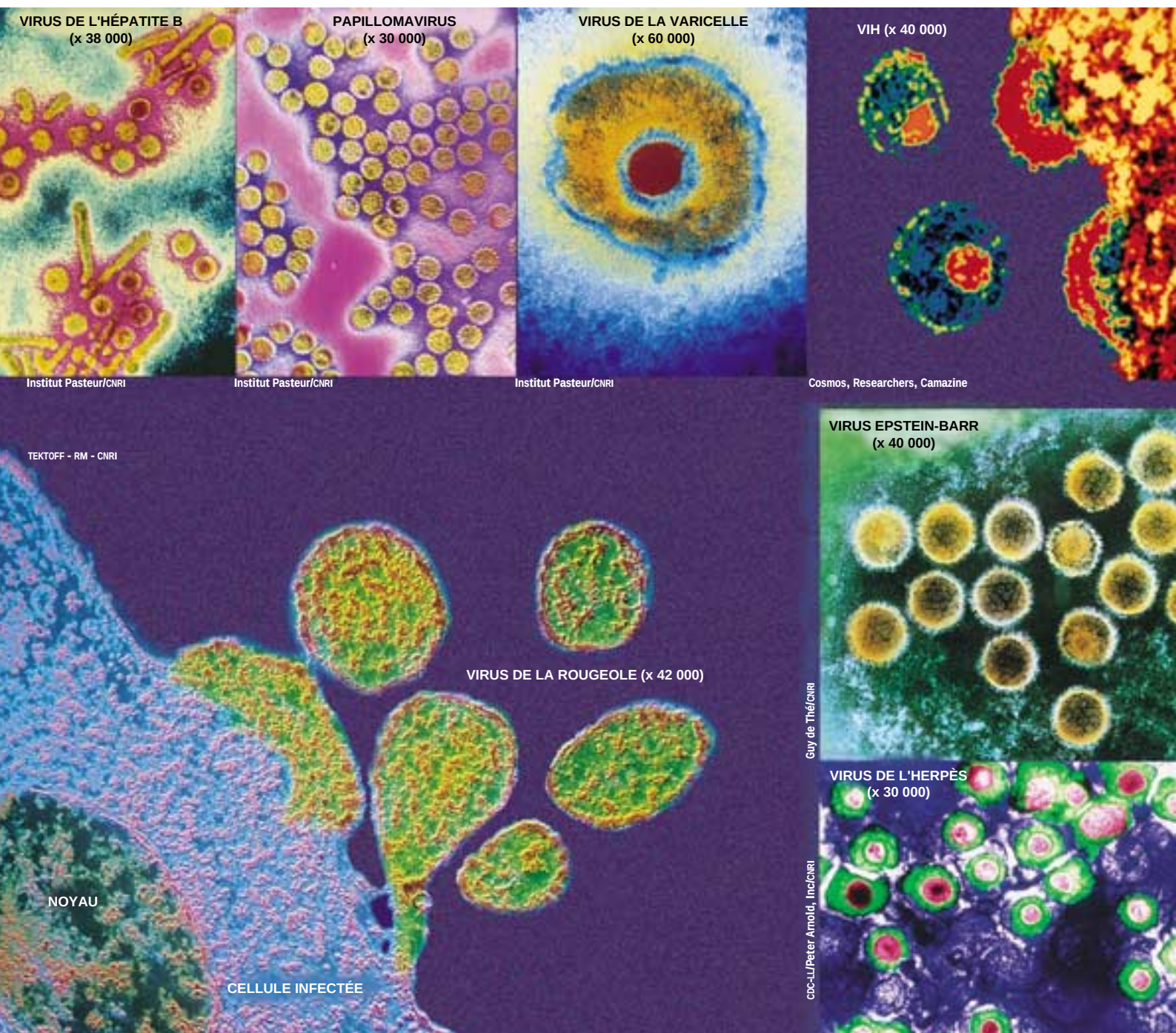
des différentes infections persistantes : quand l'ADN viral est intégré à l'ADN cellulaire, le virus est peu sensible aux agents thérapeutiques qui agissent sur la réplication virale ; au contraire, quand la pérennité du virus dans les cellules infectées dépend d'un mécanisme de réplication fondé sur des protéines virales, ces dernières sont des cibles thérapeutiques potentielles.

Les infections persistantes

Les infections persistantes sont soit latentes, soit chroniques. Dans les infections virales latentes, l'infection aiguë est suivie d'une période dépourvue de signes cliniques. Bien que le virus soit encore présent dans

l'organisme, aucune particule virale infectieuse ne peut être isolée. Sous l'influence de divers stimuli physiologiques, l'équilibre peut être rompu et le virus entre dans une phase de réactivation, où sont produites des particules virales infectieuses. L'ensemble des signes cliniques qui accompagnent la réactivation virale est nommé récurrence.

Au contraire, une infection chronique est caractérisée par la présence permanente de particules virales infectieuses, notamment dans le sang. Une personne ayant une infection chronique peut transmettre le virus en permanence, tandis qu'une personne ayant une infection latente n'est contagieuse qu'au cours des phases de réactivation.



Seuls quelques virus sont responsables d'infections persistantes.

Les deux composantes du système immunitaire (une composante spécifique du virus et une composante aspécifique) sont chargées de neutraliser et d'éliminer les agents infectieux au moment d'une infection et lors des rencontres ultérieures avec le virus. Le système immunitaire spécifique est constitué de cellules de surveillance, notamment des macrophages, qui digèrent les particules virales et exposent, à leur surface, des fragments de protéines virales.

Ces peptides sont présentés aux lymphocytes auxiliaires TCD_4 , lesquels activent, à leur tour, les lymphocytes B et les lymphocytes TCD_8 cytotoxiques. Les lymphocytes B produisent des anticorps qui neutralisent les particules virales. Les lymphocytes T cytotoxiques reconnaissent les antigènes viraux présents à la surface des cellules infectées, et ils détruisent ces cellules. L'ensemble de ces réactions constituent une mémoire immunologique, activée lors de chaque nouvelle rencontre avec l'agent infectieux.

Afin d'échapper au système immunitaire, les virus ont mis au point plusieurs stratégies : ils infectent des cellules peu accessibles, ils expriment peu de protéines virales susceptibles d'être reconnues par les lymphocytes

cytotoxiques, ou ils adoptent des stratégies encore plus complexes.

Virus de l'herpès et latence stricte

Les virus de la famille des Herpesviridae illustrent les mécanismes de la latence virale. Il s'agit ici de latence stricte, puisque ces virus, au cours de leur cycle réplcatif, passent alternativement par une phase de persistance, où le génome viral, intracellulaire, ne produit aucune particule virale infectieuse, et une phase de réactivation, nécessaire à la production et à la dissémination du virus infectieux. La latence virale à l'échelle cellulaire coïncide avec la latence clinique : pendant cette phase, on constate une absence totale de symptômes. Des manifestations cliniques apparaissent (dans 50 pour cent des cas) pendant les phases de réactivation.

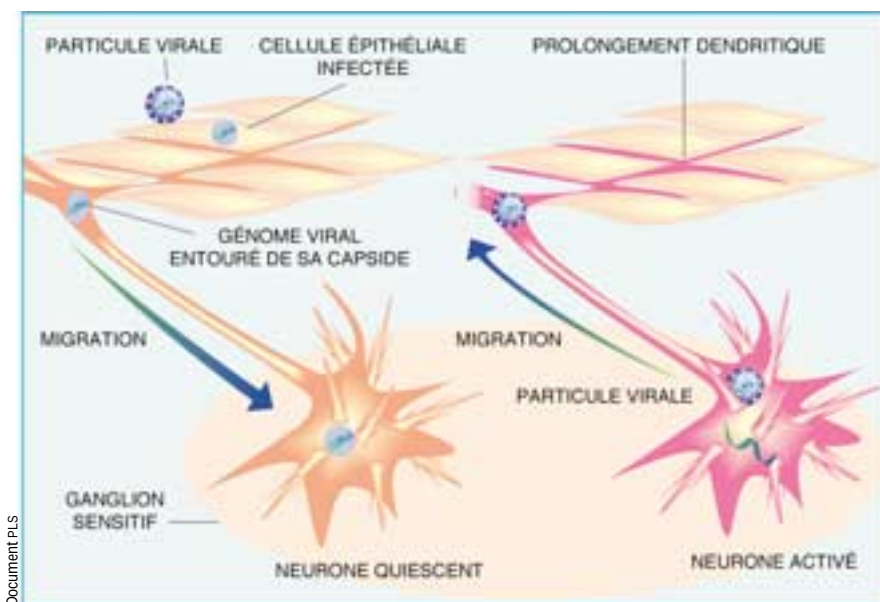
On distingue deux types de virus Herpès. Le virus HSV-1, qui se localise surtout dans la cavité buccale et dans les zones péri-buccales. Il se manifeste par des « boutons de fièvre », de petites vésicules localisées près de la bouche. Chez le jeune enfant, la primo-infection peut provoquer une gingivostomatite, c'est-à-dire une atteinte simultanée de la gencive et de la muqueuse buccale.

Le virus HSV-2 infecte plutôt les cellules épithéliales de l'appareil génital. Les lésions cliniques sont généralement les mêmes qu'avec le HSV-1. Le virus peut aussi être responsable d'atteintes congénitales du nouveau-né, si la mère est infectée. Toutefois, dans la majorité des cas, une primo-infection par le virus HSV-1 ou par le virus HSV-2 ne se manifeste par aucun signe clinique. La moitié des patients infectés voient apparaître périodiquement, sans que les facteurs déclenchant soient précisément identifiés, des vésicules riches en virus, au site de l'infection primaire (les autres, bien que ne présentant pas de signes cliniques, sont contagieux pendant les phases de réactivation). Ainsi, le site de réapparition est toujours le même, le virus persiste durant toute la vie de l'hôte, mais on ne trouve pas trace de l'infection pendant les phases de latence. Ces constatations ont permis aux virologues de découvrir le site où le virus persiste pendant les périodes de latence : le ganglion nerveux innervant la région de primo-infection.

Chaque territoire de l'organisme est connecté à un ganglion nerveux qui assure le transfert des informations sensibles (le froid, le chaud, la douleur, par exemple) d'une zone de l'organisme au système nerveux central. Les terminaisons nerveuses sensibles sont prolongées par un axone qui peut être très long (plusieurs dizaines de centimètres). Les corps cellulaires des neurones sensitifs sont contenus dans un ganglion.

Au cours d'une primo-infection, des cellules épithéliales proches de la bouche sont infectées ; le virus HSV-1 s'y réplique, gagne le milieu extracellulaire et infecte les terminaisons nerveuses ; la particule virale est alors débarrassée de son enveloppe, et le génome, encore protégé par des protéines virales, « remonte » dans l'axone jusqu'au noyau du neurone, localisé dans le ganglion trijumeau (à la base du crâne) ; le virus HSV-2, quant à lui, migre dans le ganglion sacré (proche de l'extrémité inférieure de la colonne vertébrale).

Le virus entre alors dans une phase de latence durant laquelle le génome persiste dans le noyau, sans s'intégrer à l'ADN cellulaire. L'établissement de la latence et sa persistance ne seraient pas commandés par des gènes viraux, mais par l'état physiologique du neurone, c'est-à-dire par divers fac-



2. LE VIRUS DE L'HERPÈS infecte les cellules épithéliales ; quand la particule virale est débarrassée de son enveloppe, le génome entouré par sa capsid « remonte » l'axone jusqu'au noyau du neurone, localisé dans le ganglion sensible. Le virus entre alors en latence : son génome persiste dans le noyau du neurone, sans s'intégrer à l'ADN cellulaire. Quand le neurone est activé, le génome viral est traduit en protéines, et des particules virales infectieuses sont produites. Les virions quittent le noyau neuronal, migrent dans l'axone et réinfectent les cellules épithéliales au site d'inoculation primaire du virus.

VIRUS	SIGNES DE LA PRIMO-INFECTION	SITE DE LA PERSISTANCE	FORME DE L'AGENT INFECTIEUX PERSISTANT	SIGNES DE LA RÉCURRENCE	CONSÉQUENCES POSSIBLES À LONG TERME
VIRUS DE L'HERPÈS	VÉSICULES OU AUCUN	NEURONES	ADN	VÉSICULES	AUCUNE
VIRUS DE LA VARICELLE	VARICELLE	NEURONES ET/OU CELLULES ENVIRONNANTES	ADN	ZONA	AUCUNE
VIRUS EPSTEIN-BARR	MONONUCLÉOSE INFECTIEUSE OU AUCUN	LYMPHOCYTES B CELLULES ÉPITHÉLIALES	ADN	AUCUN	LYMPHOME DE BURKITT CANCER NASOPHARYNGÉ
PAPILLOMAVIRUS	AUCUN	CELLULES ÉPITHÉLIALES	ADN ET VIRUS INFECTIEUX		CARCINOME
VIRUS DE LA ROUGEOLE	ROUGEOLE	NEURONES ET/OU CELLULES ENVIRONNANTES	PARTICULES VIRALES IMMATURES		PANENCÉPHALITE SUBAIGUË SCLÉROSANTE
HIV	AUCUN OU VARIABLES	LYMPHOCYTES T CD4 MACROPHAGES CELLULES MICROGLIALES	ADN ET VIRUS INFECTIEUX		SIDA
VIRUS DE L'HÉPATITE B	HÉPATITE OU AUCUN	CELLULES DU FOIE	VIRUS INFECTIEUX		HÉPATITE CHRONIQUE CIRRHOSE CANCER DU FOIE

3. LA MODALITÉ DE PERSISTANCE virale varie, selon le type de virus, chez la personne dont le système immunitaire fonctionne correctement. Les virus de l'herpès, de la varicelle et le virus Epstein-Barr sont des virus latents au sens strict (en orange) : en dehors des périodes de réactivation, il n'y a pas de production de virus infectieux. Le papillomavirus

est responsable d'une infection latente dans les cellules basales de l'épiderme et d'une infection chronique dans les kératinocytes. Les virus de la rougeole, du SIDA et de l'hépatite B engendrent des infections chroniques (en vert), avec production ininterrompue de virus, même si, dans le cas de la rougeole, la production de virus est faible ou nulle.

teurs cellulaires. Pendant la phase de latence, deux ARN seraient exprimés, mais ils ne sont pas traduits en protéines ; leur présence ne serait pas indispensable à l'établissement de la latence, mais à la réactivation du virus. Comme les neurones ne se divisent pas, le virus n'a pas à dupliquer son génome pour assurer sa persistance durant la latence.

Le système immunitaire ne peut se débarrasser du virus latent, d'une part, parce que plusieurs barrières anatomiques gênent l'accès des cellules cytotoxiques aux neurones infectés et, d'autre part, parce que les neurones infectés ne présentent aucun antigène viral à leur surface. Sous l'influence de divers stimuli, tels le froid, le stress, les ultraviolets, la fatigue ou encore l'immunosuppression, la stimulation du neurone autorise le virus à se réactiver. Le virus synthétise alors les enzymes nécessaires à sa réplication et à l'élaboration de particules virales matures. Les virions quittent le noyau neuronal, gagnent les extrémités nerveuses et réinfectent les cellules épithéliales au site d'inoculation primaire du virus. Aujourd'hui, les médicaments utilisés pour lutter contre le virus de l'herpès ont pour cible la thymidine kinase, une enzyme utilisée lors de la réplication du virus. Cette enzyme n'étant pas exprimée durant la latence, le traitement des infections herpétiques limite la réactivation virale, mais est inefficace sur le virus latent.

Varicelle et zona

La varicelle est l'expression clinique de la primo-infection par un autre virus de la famille des Herpesviridae, le virus de la varicelle et du zona, VZV. Le zona est la manifestation clinique de la réactivation de ce virus : c'est une dermatose caractérisée par une éruption unilatérale de vésicules groupées sur le territoire d'un nerf ; les douleurs associées persistent parfois longtemps après la guérison. On ne dispose pas de modèle animal de la varicelle, et les données disponibles sont toutes issues d'observations cliniques.

Le virus se réplique d'abord dans les cellules épithéliales de l'oropharynx (la cavité buccale et le pharynx), de l'appareil respiratoire supérieur et de la conjonctive (la muqueuse qui tapisse le globe oculaire), puis il gagne le système circulatoire et infecte les cellules endothéliales des capillaires. Il se réplique une seconde fois et atteint le territoire cutané en provoquant une éruption généralisée. Ensuite, le virus infecte, comme le virus *Herpes simplex*, les terminaisons nerveuses des ganglions sensitifs où il entre en latence. Les modalités de réactivation du virus de l'herpès et du virus de la varicelle sont différentes : tandis que la probabilité que la maladie réapparaisse diminue avec l'âge pour le virus de l'herpès, elle augmente avec le virus de la varicelle. Par ailleurs, le zona ne

survient qu'une seule fois dans la majorité des cas, tandis que les récurrences du virus de l'herpès sont nombreuses. Enfin, en raison d'une infection primaire généralisée dans le cas du virus de la varicelle, le zona peut toucher tous les territoires cutanés où se projette une racine nerveuse, et le patient peut avoir un zona facial, ou un zona ophtalmique, ou encore un zona intercostal...

Le virus Epstein-Barr

Le virus Epstein-Barr de la famille des Herpesviridae est aussi associé à des infections latentes. Ce virus a un comportement paradoxal : il est présent chez plus de 90 pour cent des adultes sans entraîner de signes cliniques, mais il peut aussi participer à la genèse de certains cancers. La primo-infection est généralement asymptomatique chez le sujet jeune, mais peut déclencher une mononucléose infectieuse chez l'adolescent ou chez l'adulte. Le virus se transmet par la salive : la mononucléose infectieuse est dénommée la « maladie du baiser ». Nous avons montré que le virus serait également transmis par voie transplacentaire, de la mère à l'enfant.

Le virus Epstein-Barr gagne les cellules de l'épithélium oropharyngé, où il se réplique activement. Il infecte les lymphocytes B circulants, en active la division et y entre en latence.

Contrairement aux neurones, les lymphocytes *B* infectés prolifèrent, de sorte que le virus Epstein-Barr doit répliquer son génome à chaque division cellulaire. Durant la latence, les seules protéines virales exprimées sont des facteurs nécessaires à la réplication et au maintien du génome viral dans les cellules filles, d'une part, et à la stimulation des lymphocytes infectés, d'autre part.

Le virus Epstein-Barr persiste toute la vie ; il est périodiquement réactivé, assurant ainsi la réinfection de l'épithélium oropharyngé et la dissémination de nouveaux virions par voie salivaire.

Le virus de la rougeole

Le virus de la rougeole, qui appartient à la famille des Paramyxoviridae, est également responsable d'infections persistantes. Cette maladie contagieuse est généralement bénigne dans les pays industrialisés, mais c'est une cause de mortalité infantile notable dans les pays en développement. Elle se manifeste par une éruption généralisée. Les complications les plus graves sont les encéphalites, notamment l'encéphalomyélite et la leuco-encéphalite subaiguë sclérosante de Van Bogaert. La première survient chez un enfant sur 1 000, cinq à sept jours après le début de la maladie. Au contraire, la leuco-encéphalite sclérosante est une maladie rare qui atteint l'enfant ou l'adolescent (un cas sur un million), entre cinq et dix ans après la primo-infection. Cette pathologie tardive prouve que le virus crée une infection persistante. Bien que la rougeole soit considérée comme une infection aiguë, le virus persiste chez 60 pour cent des personnes ayant été infectées.

Le virus de la rougeole, dont le génome est constitué d'une molécule d'ARN, se réplique exclusivement dans le cytoplasme des cellules. L'infection aiguë se déclenche dans l'épithélium de l'appareil respiratoire ou dans la conjonctive. Le virus se réplique dans la muqueuse et gagne les ganglions lymphatiques. Il infecte alors des cellules sanguines (les leucocytes). Durant la phase de dissémination, le virus atteint divers tissus et le système nerveux central (les neurones et les cellules gliales, les cellules immunitaires du cerveau), probablement après avoir infecté les différentes barrières qui protègent le système ner-

veux central : les méninges, la pie-mère et le plexus choroïde. Quand les cellules infectées ne sont pas éliminées par le système immunitaire, elles constituent un réservoir de virus. Les cellules infectées ne sont pas détruites, car le virus de la rougeole semble être capable d'empêcher l'expression de certaines molécules (les molécules du complexe majeur d'histocompatibilité de classes I et II, et les antigènes viraux) nécessaires à la reconnaissance des cellules infectées par les lymphocytes cytotoxiques.

Après l'établissement d'un état de persistance, la réplication du génome viral favorise l'apparition de mutations, qui empêcheraient la production de particules infectieuses matures. Pourtant au cours des cycles successifs de la réplication du génome viral, des souches plus virulentes apparaissent : elles sont responsables de la dégénérescence progressive du système nerveux central. Le vaccin antirougeole, parce qu'il empêche le virus de diffuser jusqu'au système nerveux central, a notablement réduit le nombre de cas de leuco-encéphalite subaiguë sclérosante de Van Bogaert.

Infection chronique et VIH

Le virus de l'immunodéficience humaine, le VIH, engendre une infection chronique. Même si la quantité de particules virales circulantes varie selon le stade de l'infection, le virus est présent, dans le sang notamment, de la primo-infection aux stades avancés de la maladie. Cette maladie est caractérisée par une phase de latence clinique : même si, après la primo-infection, le patient ne présente pas de signes cliniques, le virus ne cesse de se reproduire, et le patient reste contagieux. Le virus persiste pendant des années dans le sang, dans divers organes et fluides biologiques, tel le sperme.

C'est un virus à ARN simple brin appartenant à la famille des Retroviridae. Il infecte surtout les cellules qui portent le récepteur CD₄, en particulier les lymphocytes *T* auxiliaires, les macrophages et les monocytes. Après son entrée dans la cellule cible, l'ARN génomique est converti par une enzyme virale, la transcriptase inverse, en une molécule d'ADN double brin. Cette dernière pénètre dans le noyau cellulaire et peut s'intégrer dans le génome des cellules cibles. Cette forme intégrée (le provirus) est transcrite par

des enzymes cellulaires (sous contrôle de diverses protéines virales), afin de produire de nouveaux génomes, la transcriptase inverse et les protéines de structure requises pour l'élaboration d'une nouvelle descendance virale.

Après être entré dans l'organisme, le VIH se réplique probablement dans les macrophages, puis gagne par voie sanguine ou lymphatique les organes lymphoïdes (notamment les ganglions lymphatiques et la rate), où il se concentre, infecte de nouvelles cellules qui portent le récepteur CD₄ et produit des particules virales. La primo-infection s'accompagne d'une production intense de particules virales libres qui circulent dans le sang. Ensuite, la charge virale sanguine (ou quantité de particules virales circulantes) diminue, probablement grâce aux réactions efficaces des lymphocytes cytotoxiques. La production d'anticorps dirigés contre le virus est plus tardive (environ huit semaines après l'infection) ; elle ne participe sans doute pas à la diminution précoce de la charge virale.

Après la primo-infection survient la phase asymptomatique. Plusieurs années après la primo-infection, les lymphocytes *T* CD₄ ont en grande partie été détruits. L'état général du patient se détériore en raison de la destruction massive des lymphocytes *T* CD₄, de la multiplication des infections opportunistes et de l'augmentation de la charge virale ; c'est le début du stade SIDA. Chez les patients immunodéprimés, dix millions à un milliard de particules virales sont produites chaque jour, ces virions réinfectant et détruisant à leur tour près de deux milliards de lymphocytes *T* CD₄. Au cours des phases précoces de la maladie, le système immunitaire est très actif, mais il ne parvient pas à éliminer totalement le virus.

La variabilité du génome viral, propre à tous les rétrovirus, explique l'émergence de variants viraux résistants aux traitements. Ces variants peuvent exprimer de nouveaux antigènes qui ne sont pas reconnus par le système immunitaire.

Au cours des phases avancées de la maladie, les lymphocytes *T* CD₄ auxiliaires sont massivement détruits. Or ces lymphocytes *T* CD₄ sont indispensables à l'activation des lymphocytes *T* CD₈ cytotoxiques ; leur destruction affaiblit l'efficacité des réactions cytotoxiques.

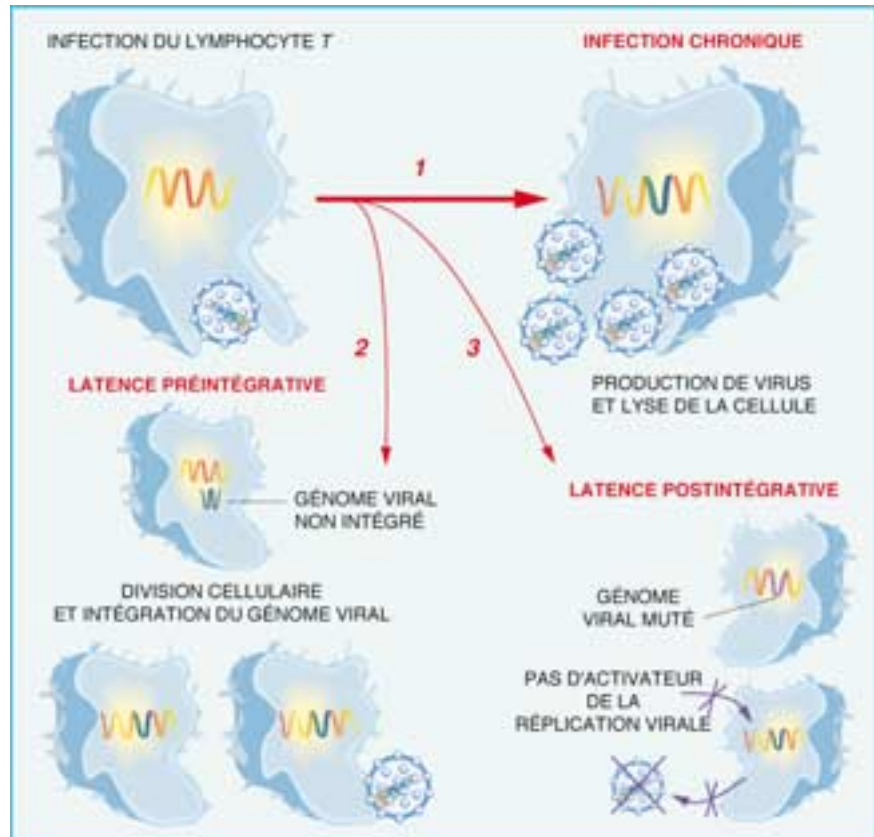
Cellules productrices de virus et cellules silencieuses

Durant la phase asymptomatique de l'infection, on peut détecter, dans le sang et dans les organes lymphoïdes, des cellules qui contiennent le génome viral, mais qui ne produisent pas d'ARN viral ni de virions. Ces cellules contiennent ce qui a été défini comme des virus latents. Plusieurs questions restent ouvertes : quelle est la proportion, chez une personne infectée, de cellules produisant le virus, et de cellules latentes ? Cette proportion varie-t-elle au cours de la maladie ? Quels sont les mécanismes moléculaires de la latence dans ces cellules ? Plusieurs équipes ont montré que les cellules du sang et des organes lymphoïdes contenant un virus latent seraient 10 à 100 fois plus nombreuses que les cellules produisant le virus. Cette proportion semble évoluer lors des stades avancés de la maladie, les cellules productrices de virus devenant alors les plus nombreuses.

Deux formes de latence ont été décrites : la latence préintégrative et la latence postintégrative. Lors de la latence préintégrative, le génome viral est converti en ADN, mais il n'est pas intégré à l'ADN cellulaire. Cette forme de latence serait caractéristique d'une infection virale survenant dans des cellules quiescentes, c'est-à-dire qui ne se divisent pas. L'ADN viral pourrait persister sous cette forme de quelques heures à quelques jours. Il s'intègre à l'ADN cellulaire seulement quand la cellule entre dans une phase de division.

Dans le cas des lymphocytes T, l'activation des cellules contenant le virus latent non intégré se produit lors de la rencontre avec un antigène étranger (lors d'une infection parasitaire, virale ou bactérienne, par exemple) ou sous l'influence des cytokines produites lors des réactions immunitaires. L'activation d'un lymphocyte T entraîne sa division, puis l'intégration du génome viral dans l'ADN cellulaire et la réplication du virus. Aux stades avancés de la maladie, les personnes infectées sont très sensibles aux infections parasitaires, virales et bactériennes, ce qui activerait les lymphocytes T contenant un génome latent et accentuerait leur destruction par le virus.

Dans la latence postintégrative, le génome viral est intégré à l'ADN cellulaire, mais les cellules infectées ne produisent pas de virus infectieux.



4. LE GÉNOME DU VIH s'intègre dans l'ADN cellulaire, de sorte que les lymphocytes T infectés produisent des particules virales et que le sang des patients séropositifs, même quand ils sont asymptomatiques, contient des particules infectieuses (1). Toutefois, on a montré que le génome viral ne s'intègre pas toujours dans les lymphocytes T infectés cultivés *in vitro*. Ces cellules, tant qu'elles ne se divisent pas, créent une infection latente (2), concomitante de l'infection chronique : c'est la latence préintégrative. Le génome s'intègre au moment de la division cellulaire, et les lymphocytes produisent alors des virions. Enfin, dans certains cas, le génome viral s'intègre, mais les cellules infectées ne produisent pas de particules virales, parce que le génome est muté ou que la synthèse des activateurs de la réplication du virus est insuffisante : c'est la latence postintégrative (3).

L'étude de telles cellules, *in vitro*, a montré que cette latence postintégrative résulte de deux mécanismes : d'après le premier, les cellules produisent en quantité insuffisante les protéines virales qui commandent l'entrée du virus en phase de réplication (les protéines Rev et Tat). Le site d'intégration du virus ou l'existence de mutations dans le génome viral expliqueraient les anomalies d'expression de ces protéines. D'après le second mécanisme, des mutations survenant dans le génome viral bloquent sa capacité à produire des particules virales matures.

La coexistence de cellules infectées de façon latente et de cellules productrices de virus favoriserait la constitution et l'entretien d'un réservoir de virus durant la période asymptomatique. La maladie résulterait d'un déséquilibre progressif entre les populations de cellules infectées de façon latente, majoritaires pendant la phase asymp-

tomatique de la maladie, et la population de cellules infectées de façon chronique, majoritaires en fin de maladie et responsables de la destruction du système immunitaire. Les équipes de Robert Gallo et de Paolo Lusso, à l'Université de Bethesda, et de Reinhard Kurth, à l'Institut Paul Ehrlich, ont identifié plusieurs facteurs solubles produits par les lymphocytes T CD₈ qui inhibent la réplication du virus, *in vitro*. Ces facteurs, produits *in vivo* durant la phase de latence clinique, permettraient au virus d'entrer en phase de latence.

Le virus de l'hépatite B

Chez cinq pour cent de personnes infectées, le virus de l'hépatite B persiste ; il est alors responsable d'une infection chronique pure. Le virus est transmis par l'intermédiaire de produits biologiques contaminés (sang, sperme). Il est également transmis de la mère au nouveau-né par voie

transplacentaire ou lors de l'accouchement. Chez 95 pour cent des adultes dont le système immunitaire est fonctionnel, l'infection évolue vers une guérison complète sans séquelles, le virus disparaissant de l'organisme. Chez les autres, le virus peut entraîner une infection chronique des cellules du foie. Pendant la phase de persistance virale, le virus se réplique dans les cellules hépatiques, mais son effet cytolitique est modéré. Les réactions immunitaires contre le virus déterminent, en grande partie, l'évolution de la primo-infection. La production d'anticorps dirigés contre les protéines de surface du virus jouent un rôle déterminant dans l'évolution de l'infection et dans la protection contre une infection ultérieure. Ces anticorps sont également produits chez les patients en phase chronique, mais ils seraient inactivés, parce que complexés par un excès d'antigènes viraux circulants (ces antigènes, produits en grande quantité, sont libérés dans le sang).

La physiopathologie de l'infection par le virus de l'hépatite B présente un aspect tout particulier lors des infections néonatales, parce que la plupart des enfants infectés deviennent porteurs chroniques. Une infection

virale précoce, survenant avant ou pendant la maturation du système immunitaire aboutirait à l'élimination des cellules cytotoxiques dirigées contre le virus, considéré alors comme un antigène du soi.

Nous verrons que ce virus responsable d'infections chroniques peut, dans quelques cas, favoriser l'apparition d'un cancer du foie.

Infection latente et infection chronique

Les papillomavirus, dont on a décrit plus de 30 types, sont de petits virus à ADN double brin non enveloppés. Ils sont généralement responsables de verrues cutanées, mais certains sont associés au cancer malin du col de l'utérus (papillomavirus de types 16 et 18). Le virus pénètre dans l'épithélium au gré de lésions cutanées et il gagne les cellules de la couche basale, les cellules qui, après plusieurs divisions, donnent les cellules superficielles de l'épithélium, les kératinocytes. Toutefois, les cellules basales n'assurent pas la réplication du virus, et seuls quelques gènes viraux précoces y sont exprimés. Néanmoins, ces protéines viraux peuvent stimuler la division des cellules basales et assurer la réplication et le maintien

du génome viral sous forme extra-chromosomique.

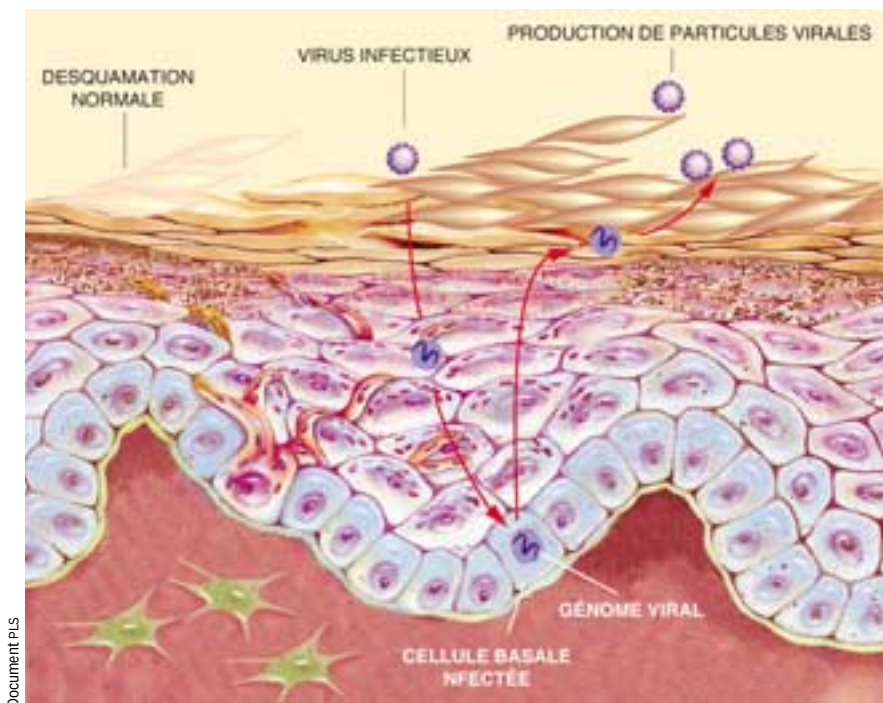
Lors de la différenciation des cellules basales en kératinocytes, les cellules assurent la réplication du génome viral et la production de particules virales matures. Les cellules finissent par être détruites. Cette phase lytique aboutit à la libération des virions infectieux dans les couches superficielles de la peau. Bien que la réaction cytotoxique contribue sans doute au contrôle des infections à papillomavirus, on ignore pourquoi le système immunitaire ne parvient pas à éliminer totalement le virus. De surcroît, l'infection productive a lieu dans les couches superficielles de l'épithélium, dans des sites inaccessibles aux cellules cytotoxiques.

Ainsi les papillomavirus engendrent-ils une infection persistante située à mi-chemin entre infection latente (infection abortive dans la couche basale) et infection chronique (dans les couches superficielles).

Infections persistantes et cancer

Il y a une trentaine d'années, on a commencé à supposer que les infections virales ont un rôle dans le genèse des cancers humains. Dans les années 1950, Denis Burkitt, un chirurgien missionnaire anglais exerçant en Afrique, s'intéresse à une forme de lymphomes (proliférations anormales de lymphocytes), particulièrement fréquente dans toute l'Afrique équatoriale. En 1965, Tony Epstein et Yvonne Barr, de l'Université de Londres, démontrent que ces lymphomes sont systématiquement associés à un virus de la famille des Herpesviridae, le virus Epstein-Barr.

Au cours des années qui ont suivi, plusieurs équipes ont établi que ce virus immortalise remarquablement bien les lymphocytes B, *in vitro*, c'est-à-dire que les cellules infectées se divisent indéfiniment, tandis que les cellules non infectées meurent après quelques divisions. Le virus Epstein-Barr est associé à plusieurs pathologies tumorales chez l'homme : le lymphome de Burkitt, endémique en Afrique équatoriale ; le carcinome du nasopharynx, en Afrique du Nord et en Chine du Sud ; la maladie de Hodgkin, des lymphomes des lymphocytes T et B chez les patients immunodéprimés.



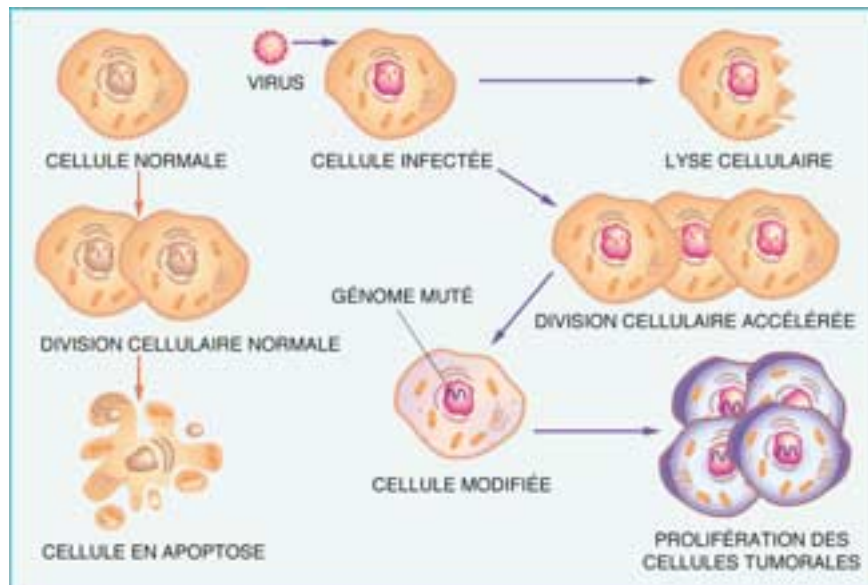
5. LE PAPILOMAVIRUS pénètre dans l'épiderme, et le génome viral gagne les cellules basales. Ces cellules n'assurent pas la réplication du virus, qui y persiste sous forme latente. Au contraire, les kératinocytes, issus de la différenciation des cellules basales, assurent la réplication du génome viral ; ils finissent par être détruits et par libérer des particules virales. Ainsi, dans les couches superficielles de l'épiderme, l'infection est chronique, avec production de virus.

Comment un virus peut-il participer aux mécanismes tumoraux ? Tous les gènes viraux requis pour l'immortalisation des lymphocytes B et pour leur transformation sont des gènes exprimés durant la latence. On en a identifié 11, et, parmi eux, cinq jouent un rôle direct ou indirect dans l'immortalisation cellulaire : EBNA2, EBNA3A, EBNA3C, EBNA5 et LMP-1. Une autre protéine, EBNA1, est nécessaire au maintien du génome viral durant la division des lymphocytes B infectés de façon latente, puisqu'elle assure la réplication synchrone de l'ADN viral et de l'ADN cellulaire durant la mitose. La protéine EBNA2 est indispensable à la transformation tumorale : c'est une protéine nucléaire qui active plusieurs gènes cellulaires, notamment le proto-oncogène *c-fgr* (un proto-oncogène est un gène cellulaire qui, activé, devient un oncogène, un gène du cancer). La protéine EBNA2 active la division des cellules infectées et empêche leur apoptose (normalement, l'apoptose oblige les cellules anormales à se « suicider »).

La protéine EBNA5 empêcherait les gènes suppresseurs de tumeurs *p53* et *Rb* d'agir. Ces protéines agissent en synergie pour activer la division des lymphocytes B infectés et empêcher leur mort par apoptose. La conjugaison de ces mécanismes provoque une prolifération incontrôlée des lymphocytes et favorise l'émergence de mutations dans le génome cellulaire. Les mécanismes tumoraux se mettent progressivement en place dans la cellule modifiée, laquelle se multiplie au détriment des cellules environnantes.

Chez les personnes immunodéprimées, par exemple chez les patients infectés par le VIH ou ayant reçu une greffe d'organe, les lymphocytes contenant le virus Epstein-Barr se multiplient sans être éliminés par le système immunitaire. Toutefois, on s'interroge : comment un lymphome peut-il se développer chez une personne qui n'est pas immunodéprimée ? Le virus Epstein-Barr agirait comme un interrupteur, activant temporairement la division des cellules infectées au gré d'une immunodépression passagère, par exemple. L'évolution de cette prolifération déclenchée par un virus vers un mécanisme tumoral requiert nécessairement plusieurs étapes au cours desquelles un ou plusieurs proto-oncogènes cellulaires sont activés et plusieurs anti-oncogènes inhibés.

Le virus de l'hépatite B et les papillomavirus peuvent aussi participer à



6. APRÈS S'ÊTRE DIVISÉE plusieurs fois, une cellule normale finit par s'autodétruire, par un mécanisme d'apoptose. Lorsqu'une cellule est infectée par un virus, elle est généralement détruite par un mécanisme de lyse. Toutefois, des cellules infectées peuvent persister. Quand le virus active la division cellulaire et bloque les mécanismes d'apoptose, des mutations du génome cellulaire risquent de se produire, et les cellules modifiées peuvent survivre : quand une cellule dont le génome est muté se multiplie de façon incontrôlée, une tumeur apparaît.

l'apparition de cancers. L'infection chronique par le virus de l'hépatite B prédispose au cancer du foie. La régénération intensive des cellules hépatiques, due à l'élimination des cellules infectées par les lymphocytes cytotoxiques, serait à l'origine de la genèse des tumeurs.

L'infection persistante due au papillomavirus peut aussi jouer un rôle déterminant dans l'émergence de pathologies tumorales : dans le cas des cancers du col de l'utérus associés aux papillomavirus de types 16 et 18, l'intégration accidentelle du génome viral dans l'ADN cellulaire peut déclencher une expression renforcée des protéines virales *E₆* et *E₇*. Parce qu'elles neutralisent les deux gènes suppresseurs de tumeurs *p53* et *Rb*, ces deux protéines entraînent la cellule vers une prolifération incontrôlée et favorisent le développement d'un cancer.

Ainsi, les infections virales persistantes, dont l'expression clinique reste longtemps silencieuse, sont parfois le lit d'affections plus graves qui témoignent soit de l'action cancérigène du virus, soit de son action délétère sur une population cellulaire particulière. Les infections chroniques ou latentes se manifestent cliniquement quand l'équilibre entre le virus et l'hôte est rompu. Le traitement des infections persistantes repose sur des agents thérapeutiques qui enrayent le cycle répli-

catif de ces virus sans perturber la physiologie des cellules saines.

Ces traitements inhibent temporairement les réactivations virales et réduisent la quantité de virus produit lors des infections chroniques, ce qui diminue à la fois le potentiel contagieux des patients infectés et les effets du virus sur l'organisme. Cependant, la spécificité d'action de ces molécules explique l'émergence de variants viraux résistants, et l'échec, à long terme, des traitements disponibles aujourd'hui.

Jean-Claude NICOLAS dirige le Service de virologie de l'Hôpital Rothschild, à Paris. Avec Vincent MARÉCHAL, il mène des recherches sur les mécanismes de tumorigenèse déclenchée par les virus chez les patients immunodéprimés.

Virus et cancer humain, sous la direction de J.-Cl. Nicolas et V. Maréchal, in *Revue française des laboratoires*, vol. 265, 1994.

J. M. MCCUNE, *Viral Latency in HIV Disease*, in *Cell*, vol. 82, pp. 183-188, 1995.

Le virus Epstein-Barr, biologie et clinique, sous la direction de J.-Cl. Nicolas et V. Maréchal, in *La lettre de l'infectiologue*, tome X, n° 5, 1995.

R. AHMED, L.A. MORRISON, D.M. KNIPE, *Persistence of Viruses*, in *Fields Virology*, third edition, pp. 219-249, 1996.

La dynamo stellaire

ELISABETH NESME-RIBES • SALLIE BALIUNAS
DMITRY SOKOLOFF

Les cycles des taches sombres observées sur le Soleil et sur d'autres étoiles aident les astronomes à comprendre les cycles d'activité magnétique du Soleil et leur impact sur le climat de la Terre.

En 1801, méditant sur les caprices du climat anglais, l'astronome William Herschel observa une relation entre le prix du blé et la disparition des taches solaires. Toutefois, cette relation ne dura pas, de sorte que les scientifiques la reléguèrent parmi les nombreux mythes d'une correspondance entre événements terrestres et solaires. Les variations de l'éclat du Soleil et l'action du Soleil sur le climat de la Terre n'étaient pas démontrées.

Aussi, lorsque trois satellites d'étude du Soleil révélèrent simultanément une diminution du rayonnement solaire, au milieu des années 1980, les astronomes crurent d'abord à une panne fortuite des trois détecteurs. Cependant, lorsque la mesure du rayonnement augmenta conjointement dans les trois appareils, il fallut admettre que le hasard devenait excessif : le Soleil se refroidissait et s'échauffait proportionnellement au nombre de taches visibles à sa surface.

Ces dernières années, l'un de nous (S. Baliunas) a observé que d'autres étoiles ont également un éclat variable. Ces études affinent notre compréhension de la «dynamo» qui produit le champ magnétique du Soleil et des autres étoiles. De surcroît, elles ont révélé un lien entre les «taches stellaires» et la luminosité, confirmant les découvertes effectuées dans le cas du Soleil. Toutefois, la signification des cycles solaires et leur influence sur le climat terrestre restent débattues.

Les taches solaires

Il y a 2 000 ans, les astronomes chinois avaient déjà observé les taches solaires à l'œil nu. Cependant, il fallut l'invention de la lunette astronomique, au début du XVII^e siècle, pour que David Fabricius, Thomas Harriot, Christoph Scheiner et Galilée fissent une étude systématique de ces taches. En 1843, l'astronome allemand Samuel Heinrich Schwabe détecta une périodicité d'environ dix ans dans le nombre de taches solaires. Puis, au début du XX^e siècle, George Hale, de l'Observatoire du mont Wilson, en Californie, découvrit que ces taches sombres étaient le siège de champs magnétiques dont l'intensité était des milliers de fois supérieure à celles du champ magnétique terrestre.

Les taches solaires ont un aspect sombre, car leur température est de 2 000 degrés inférieure à celle de la surface solaire environnante ; sur un fond noir, elles apparaîtraient rouge orangé. Ces taches sont des lieux d'intenses champs magnétiques. Comme le mouvement ascendant (de convection) du gaz évite les zones magnétiques, le transport de chaleur provenant de l'intérieur du Soleil est bloqué localement, là où le champ magnétique est intense. C'est pourquoi il se forme des régions froides et sombres : les taches. Les lignes de champ magnétique émergent à la surface du Soleil sous la forme de boucles, les deux «pieds» d'une boucle correspondant à une paire de taches. Autour

1. LE CHAMP MAGNÉTIQUE à la surface du Soleil est délimité, sur cette photographie en rayons X, grâce aux contours incurvés des éruptions solaires. Les lignes des champs magnétiques qui émergent de la surface solaire chauffent les gaz de la couronne environnante jusqu'à 25 millions de degrés, ce qui les rend brillantes. Les éruptions sont plus fréquentes lorsque les taches solaires sont nombreuses.

IBM Research and Smithsonian Astrophysical Observatory