

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

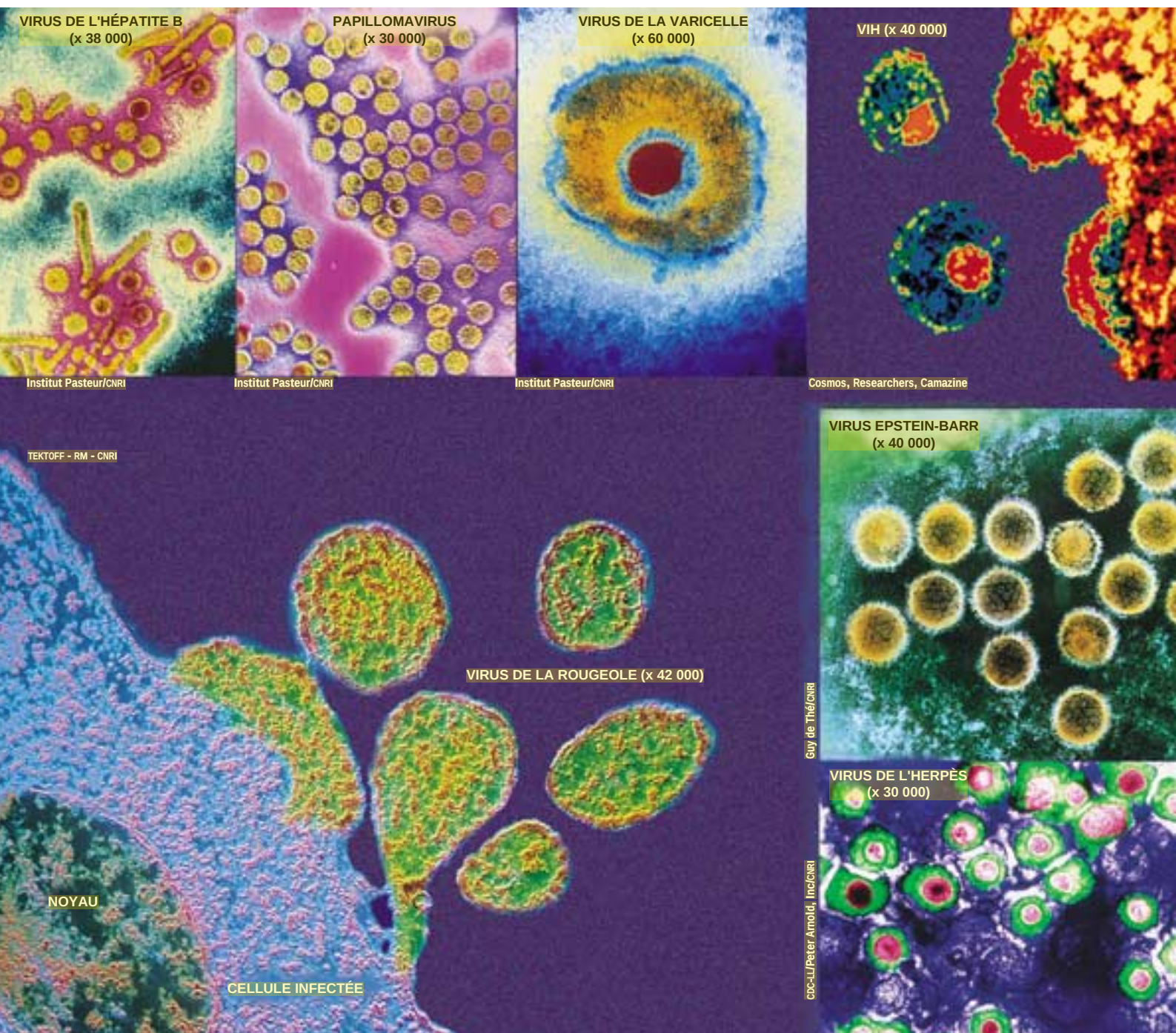
des différentes infections persistantes : quand l'ADN viral est intégré à l'ADN cellulaire, le virus est peu sensible aux agents thérapeutiques qui agissent sur la réplication virale ; au contraire, quand la pérennité du virus dans les cellules infectées dépend d'un mécanisme de réplication fondé sur 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 $TC D_4$, lesquels activent, à leur tour, les lymphocytes B et les lymphocytes $TC D_8$ 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.

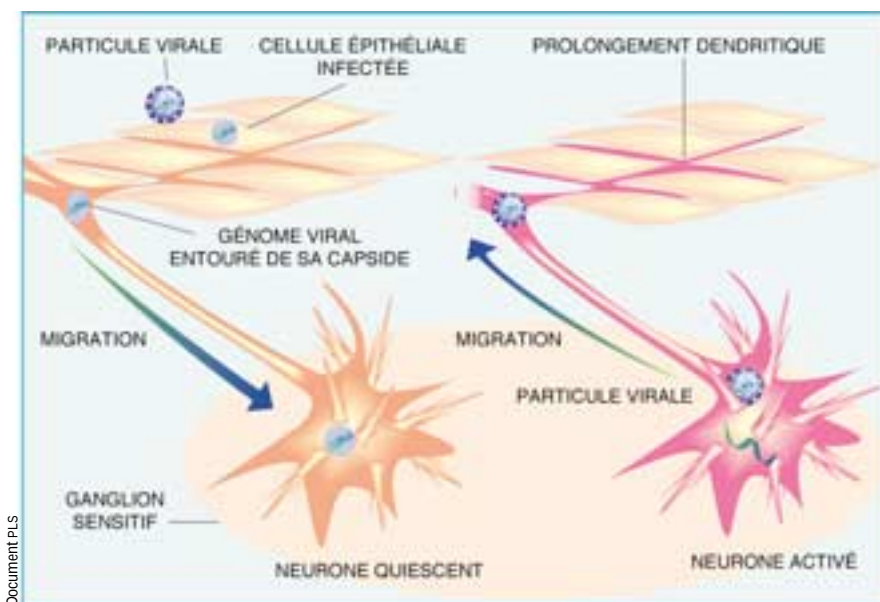
On distingue deux types de virus Herpès. Le virus HSV-1, qui se localise surtout dans la cavité buccale et dans les zones péri-buccales. Il se manifeste par des «boutons de fièvre», de petites vésicules localisées près de la bouche. Chez le jeune enfant, la primo-infection peut provoquer une gingivostomatite, 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 capside «remonte» l'axone jusqu'au noyau du neurone, localisé dans le ganglion sensitif. 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.