



Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-19. The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect, the company's public news and information website.

Elsevier hereby grants permission to make all its COVID-19-related research that is available on the COVID-19 resource centre - including this research content - immediately available in PubMed Central and other publicly funded repositories, such as the WHO COVID database with rights for unrestricted research re-use and analyses in any form or by any means with acknowledgement of the original source. These permissions are granted for free by Elsevier for as long as the COVID-19 resource centre remains active.

Peut-on concrètement définir la notion de barrière d'espèce à la diffusion des pathogènes ?

MOTS-CLÉS : ZOONOSES/TRANSMISSION. SPÉCIFICITÉ ESPECE. LIGAND. RECOMBINAISON GÉNÉTIQUE.

How to define the species barrier to pathogen transmission ?

KEYS-WORDS (Index medicus) : ZOONOSES/TRANSMISSION. SPECIES SPECIFICITY. LIGANDS. RECOMBINATION, GENETIC.

Philippe SANSONETTI *

RÉSUMÉ

Les microorganismes pathogènes n'affectent en général qu'un nombre restreint d'espèces, voire une seule. Il existe certes bon nombre d'anthropozoonoses dont l'agent infectieux peut être transmis à l'homme directement (brucellose, rage), ou indirectement par des vecteurs (Maladie de Lyme, Virus West Nile). Cependant, en règle générale, les agents infectieux présents dans le monde animal ne sont pas capables de causer une infection transmissible à l'homme, et à fortiori de donner lieu à une transmission interhumaine. Cet obstacle, somme toute salutaire, se résume sous le nom de « barrière d'espèce », un concept simplificateur recouvrant en réalité une série complexe d'étapes dont le franchissement est nécessaire pour que s'effectue le passage : accès, multiplication, colonisation, invasion au niveau des surfaces, multiplication chez l'hôte, couplés à la résistance aux mécanismes de défenses immunitaires innés et spécifiques. Chacune de ces étapes implique des interactions ligands-récepteurs dont la modification est indispensable à l'adaptation requise pour permettre le franchissement de l'étape considérée. Le passage éventuel de la barrière d'espèce impliquerait donc un changement complet, une reprogrammation du « cahier des charges », nécessaire à la réalisation de l'ensemble des événements. Ces changements peuvent survenir à l'occasion de mutations, voire chez certains virus d'échanges génétiques par recombinaison ou réassortiment. Sous la pression sélective de la survie dans ce nouvel hôte, ces événements sélectionnés vont finalement amener à l'adaptation au nouvel hôte, en l'occurrence humain. Ce passage effectué, reste pour l'agent infectieux à être efficacement transmis d'homme à homme, sans quoi cet épisode restera sans lendemain et avortera. Cette transmission peut être liée à un ou plusieurs éléments supplémentaires d'adaptation encore mal connus.

* Unité de Pathogénie microbienne moléculaire, INSERM U786, Institut Pasteur, 28, rue du Docteur Roux 75724 Paris Cedex 15.

Tirés à part : Professeur Philippe SANSONETTI, même adresse.
Article reçu et accepté le 27 février 2006.

SUMMARY

A given microbial pathogen usually targets a restricted number of animal species. Some pathogens can be transmitted to humans from another animal species, either directly (rabies, brucellosis, etc.) or through a vector (Lyme's disease, West Nile fever, etc.). Few infectious agents with animal reservoirs infect humans, and even fewer are capable of human-human transmission. This is attributed to the "species barrier", a simplistic concept that in fact involves a series of conditions for successful inter-species transmission. These include access to an infectable surface, multiplication on that surface, colonisation, invasion, multiplication inside the new host, and resistance to innate and adaptive immune mechanisms. Each of these steps requires a specific ligand-receptor interaction. The full series of events must be "reprogrammed" for efficient implantation in a new host. These changes occur through mutations or genetic exchanges. Direct human-to-human transmission often requires additional adaptive modifications.

INTRODUCTION

Les microorganismes pathogènes, bactéries, virus, champignons et parasites, n'infectent, en général, qu'un nombre restreint d'espèces, souvent une seule [1]. Il existe certes nombre d'anthropozoonoses dont l'agent infectieux peut être transmis à l'homme directement (brucellose, rage), ou indirectement par des vecteurs (Maladie de Lyme, Virus West Nile). Cependant, en règle générale, les agents infectieux présents dans le monde animal ne sont pas capables de causer une infection transmissible à l'homme, et à fortiori de donner lieu à une transmission interhumaine. Il faut cependant modérer cette affirmation. En effet, les grands primates sont porteurs de virus et leur parenté avec l'espèce humaine facilite les passages, exigeant probablement un minimum d'adaptation de la part du pathogène pour sauter d'une espèce à l'autre. C'est le cas des VIH-1 et 2, des filoviridés comme le virus Ebola, et de la vaccine du singe. De plus, l'identification récente chez l'homme d'HépaDNAvirus et de nouveaux Herpes virus, à l'évidence d'origine simienne, prouve que le réservoir viral chez les primates est énorme et préoccupant et, de ce fait, représente une priorité de recherche si l'on désire à terme anticiper sur l'émergence de ces virus chez *Homo sapiens*[2].

Au-delà de cette situation particulière, des pathogènes émergent en permanence dans l'espèce humaine, suite à une contamination à partir d'un pool zoonotique non simien, transmis directement ou par des vecteurs, en particulier arthropodes. Il semble que la fréquence de ces événements d'émergence s'accroisse. La croissance soutenue de la population humaine est sans doute une des causes majeures, car la quête de nouveaux espaces vitaux entraîne naturellement l'augmentation des occasions de rencontre par l'homme d'espèces animales sauvages et d'insectes vecteurs. Les oiseaux sont aussi responsables de la transmission de virus, c'est le cas du virus West Nile, certes transmis par des arthropodes, mais largement maintenu et amplifié chez plusieurs espèces d'oiseaux. De plus, au cours du siècle écoulé, plusieurs

pandémies grippales ont décimé la population humaine, les virus responsables étant d'origine aviaire. Le réassortiment génétique nécessaire à cette émergence peut se faire chez un mammifère intermédiaire comme le porc, mais des épisodes récents montrent qu'il peut s'effectuer directement chez l'homme, comme ce fut le cas pour le virus H5N1 à Hong Kong en 1997 [3]. Dans ces situations où nous ne sommes plus dans le contexte d'un échange entre « proches cousins », une condition tout à fait particulière est requise pour que cet événement survienne : **le franchissement de la barrière d'espèce**. Ce fut le cas ces dernières années pour des virus comme le virus Hantaan transmis par les rongeurs, le virus de la Fièvre de la Vallée du Rift transmis par des arthropodes et des ongulés, le virus Nipah transmis de la chauve-souris au porc puis à l'homme et du Coronavirus du SRAS transmis de la civette à l'homme. Le franchissement de la barrière d'espèce est donc au centre du concept d'émergence des agents infectieux. Notons que ce n'est pas une problématique strictement humaine, les animaux sont eux aussi frappés par des infections nouvelles, comme ce fut le cas des infections à morbillivirus mortelles acquises par les populations d'otaries en Mer du Nord et de dauphins en Mer Méditerranée. Ces situations illustrent d'ailleurs le rôle probable des polluants chimiques immunotoxiques fragilisant ces animaux et les rendant sensibles à l'infection par des virus nouveaux. Le rôle de l'environnement dans la fragilisation de la barrière d'espèce est donc un domaine qui mérite une étude approfondie.

On peut envisager un certain nombre de conditions amenant le saut d'espèce :

- Mutations permettant l'utilisation de récepteurs alternatifs au sein de la nouvelle espèce : Parvovirus félins [4].
- Transmission à l'homme après exposition professionnelle : Hendravirus[5].
- Contact accru entre le nouvel hôte et l'espèce réservoir : Virus Hantaan [6].
- Évasion du système immunitaire par variation antigénique (« drift » et « shift ») : Virus Influenza [7].
- Introduction dans une nouvelle zone géographique, éventuellement par des oiseaux : Virus West Nile [8].

Ces conditions permettent de cerner la survenue des événements d'émergence, elles permettent aussi d'approcher la notion de barrière d'espèce, mais pas de la définir précisément. Le terme de barrière frappe certes l'esprit, mais apparaît relativement réducteur puisque l'on veut exprimer le fait qu'un virus hébergé chez l'animal, éventuellement mais pas obligatoirement responsable d'une zoonose

- est amené au contact de l'homme et lui est inoculé,
- passe efficacement les premières barrières de défense,
- est capable de se répliquer significativement chez cet hôte humain,
- est transmis efficacement d'homme à homme, directement ou indirectement, avec le potentiel de causer une épidémie voire une pandémie.

Ceci représente un « cahier des charges » multiple et complexe, l'échec de l'une quelconque de ces étapes faisant avorter l'ensemble du processus de passage inter-espèce. C'est de l'heureuse complexité de cette barrière d'espèce que traitera ce chapitre.

LA BARRIÈRE D'ESPÈCE

Comme mentionné dans l'introduction, un grand nombre de pathogènes humains présentent une spécificité d'espèce, ceci étant tout aussi vrai pour les autres espèces animales, voire pour les espèces végétales. Il semble donc que la spécificité d'espèce soit la règle plutôt que l'exception dans le domaine de l'interaction pathogènes-hôtes. Pour certains pathogènes humains, les bases moléculaires et cellulaires de la spécificité d'espèce ont été plus ou moins complètement déterminées. L'étape clé réside dans une interaction spécifique d'espèce entre ligand(s) microbien(s) et récepteur(s) respectifs chez l'hôte. Ceci a été clairement démontré pour des virus comme le poliovirus [9], le virus de la rougeole, le VIH [10, 11] et le HCV [12], ainsi que pour des bactéries comme *Neisseria meningitidis* et *Listeria monocytogenes* [13]. Un certain nombre de ces couples ligands-récepteurs assurant le tropisme d'espèce sont repris dans le tableau 1.

Tentative de définition générale.

La barrière d'espèce est donc par essence multifactorielle. On peut néanmoins tenter d'en définir les composants principaux et c'est l'étude précise des conditions du succès d'un événement de passage naturel, ou reconstitué au laboratoire dans un modèle animal, qui permettra d'en cerner précisément la nature. Il s'agit en fait de plusieurs barrières en une :

Barrière physico-chimique. Elle est commune à toutes les espèces, la température de l'hôte, par exemple, peut d'emblée représenter un facteur permissif ou restrictif très efficace.

Barrière moléculaire. Dans son périple complexe lui permettant de coloniser une surface muqueuse, de l'envahir puis de diffuser dans l'hôte, le microorganisme est amené à engager spécifiquement et avec une haute affinité un ou plusieurs récepteurs. L'absence de tels récepteurs, ou leur polymorphisme sous-tendant des différences majeures entre orthologues humains et animaux, fera avorter très tôt les possibilités de transmission inter-espèces.

Barrière métabolique. Certains microorganismes peuvent dépendre très étroitement de facteurs tissulaires susceptibles de varier d'une espèce à une autre.

Barrières immunologiques, innées et adaptatives.

La diversité des étapes et facteurs impliqués souligne la complexité de cette barrière et explique les difficultés rencontrées, en matière de modélisation, à tenter d'humana-

TABLEAU 1. — Spécificité d'espèce des pathogènes

Espèce microbienne d'espèce	Maladie humaine	Récepteurs spécif.
Entérovirus		
Poliovirus	Poliomyélite	CD155
Echovirus 1	Myocardite	VLA2
Coxsackievirus A21	Inf. respiratoires	ICAM1
Coronavirus SRAS	Inf. respiratoires	ACE2
		“ Angiotensin Conv. Enz.2 ”
Morbillivirus	Rougeole	CD46, SLAM
HCV	Hépatite C	CD81
VIH	SIDA	CD4, CCR5, cycline T1
		Trim5a, APOBEC
<i>Listeria monocytogenes</i>	Listériose	E-cadhérine
<i>Neisseria meningitidis</i>	Méningite	CD46, CD66
<i>Corynebacterium diphtheriae</i>	Diphthérie	proHB-EGF
Helicobacter pylori	Ulcère gastrique	Lewis ^b
<i>Streptococcus pyogenes</i>	Impetigo, scarlatine, ...	Plasminogène

D'après Lecuit et Cossart [13]

niser des animaux comme la souris pour les rendre sensibles à des agents infectieux humains. Il existe ainsi deux manières principales et complémentaires d'identifier et analyser la barrière d'espèce : — Analyser précisément au niveau du pathogène et de l'hôte les éléments moléculaires et cellulaires qui ont (ou non) permis l'émergence, il est en effet important de comprendre pourquoi un passage d'espèce peut rester partiel et ne pas donner lieu à une véritable explosion épidémique comme c'est actuellement le cas pour le virus influenza H5N1 de la grippe aviaire. — Définir chez la souris les éléments nécessaires à l'infection par un pathogène spécifiquement humain et construction sur ces bases d'une souris transgénique multiple humanisée supposée reproduire les détails de la maladie humaine. Bien qu'une telle approche ait d'ores et déjà permis d'identifier et de valider plusieurs éléments constituant la barrière « homme-souris », il n'existe actuellement aucun modèle murin transgénique reproduisant fidèlement les symptômes clinico-biologiques et mimant la physiopathologie et la réponse immunitaire retrouvées chez l'homme.

Définition de la barrière d'espèce par l'analyse d'événements naturels de passage total ou partiel.

Le défi est de suivre l'évolution d'un pathogène émergent et d'identifier les modifications génétiques cumulées qui ont permis le passage inter-espèce, en particulier de l'animal à l'homme. Il s'agit d'un travail multidisciplinaire de génétique et de médecine comparative particulièrement adapté à l'analyse des virus émergents.

On peut envisager un certain nombre d'exemples permettant de mieux percevoir la nature de cette barrière d'espèce en cernant les conditions qui ont permis à certains

virus d'émerger dans une nouvelle espèce. Les conditions qui sous-tendent le passage de la barrière d'espèce, la diversification des hôtes potentiels et l'établissement chez ces hôtes nouveaux dépend essentiellement de l'accumulation de modifications génétiques. Ce processus d'adaptation peut impliquer tout type de modification : mutation, recombinaison, réassortiment, qui peuvent affecter à peu près toutes les étapes du cycle viral. Il concerne virus ADN comme virus ARN.

En l'absence de mécanisme de correction d'erreurs, les virus ARN ont cependant environ un million de fois plus de chances d'acquérir et maintenir des mutations que les virus ADN, ce qui explique leur plus grande propension et rapidité à se modifier. Ceci a donné lieu au concept de quasi-espèce, une évidente opportunité de diversification d'hôtes [14]. Bien que le principal mécanisme sous-tendant l'adaptation soit l'accumulation de mutations, des modifications peuvent aussi survenir suite à des événements de recombinaison. Ce phénomène est plutôt caractéristique des virus ADN qui peuvent même acquérir ainsi des séquences de leur hôte [15]. Finalement, le réassortiment est un efficace mécanisme d'évolution chez les virus à ARN segmenté tels les virus influenza et les reovirus. Les réassortiments génèrent de nouveaux virus à large potentiel adaptatif permettant des sauts quantiques adaptatifs sans nécessité d'acquisition graduelle et progressive de mutations. C'est l'« outil » idéal pour le saut d'espèce [16]. On peut identifier un certain nombre d'exemples naturels d'adaptation de virus à un nouvel hôte par modification génétique.

Dans le cas de l'épidémie de SIDA, les souches simiennes initiales, qui ont pu passer la barrière d'espèce et donner lieu aux épidémies de VIH1 et VIH2, ont dû subir deux « coups de pouce » importants pour franchir cette barrière. L'un consistant en l'accumulation ultrarapide de mutations multiples ayant assuré l'adaptation, le second étant un événement ou une conjonction d'événements permettant la contamination rapide d'une large fraction de population assurant l'implantation des virus émergents. De ce fait, le VIH n'est peut-être pas l'exemple le plus « pédagogique » pour cerner la géométrie de la barrière d'espèce, ce d'autant que le saut s'est effectué entre espèces hôtes génétiquement proches. Le second exemple est sans doute plus clair.

Dans le cas des parvovirus des félidés, des mutations ont permis la reconnaissance d'un nouveau récepteur, donc la colonisation d'une nouvelle espèce hôte, le chien [4]. Dans les années 70, un parvovirus causant entérite et myocardite souvent mortelles est apparu chez le chien. Le virus fut nommé initialement CPV-2 (canine parvovirus 2). Son analyse phylogénique montra qu'il était en fait très proche des « parvovirus-like », en particulier le Feline Panleukemia Virus (FPV). On considéra donc que CPV-2 dérivait de FPV avec acquisition d'un nouvel hôte, le chien [17, 18]. La spécificité d'espèce des virus FPV et CPV-2 est déterminée par une protéine de capsid et les deux virus ne diffèrent que de deux amino-acides dans le gène de cette protéine de capsid. Ce changement très limité confère cependant au virus la capacité de se lier avec une haute affinité au récepteur canin de la transferrine, permettant ainsi à CPV-2 d'envahir l'intestin du chien et de causer la maladie. On

considère que des adaptations ultérieures ont fixé ce virus chez le chien, maintenant devenu réservoir, où il se multiplie activement, causant une véritable pandémie dans cette espèce [4]. Il n'est pas impossible qu'un hôte intermédiaire soit intervenu entre chat et chien et il est certain que d'autres mutations adaptatrices sont intervenues, permettant d'optimiser l'adaptation du virus à son nouvel hôte. N'en demeure pas moins que l'étape essentielle du saut d'espèce a tenu à deux mutations ponctuelles sur le gène de la capsid !

Très proche est l'observation selon laquelle la « Spike » protéine RBD du Coronavirus SRAS, qui reconnaît pour récepteur chez l'homme ACE2 (Angiotensin-converting enzyme 2), a subi seulement quatre modifications dans un domaine de 200 amino acides, par rapport aux souches isolées chez la civette, son hôte naturel. Cette modification relativement minime augmente cependant d'un facteur 1 000 l'affinité de RBD pour l'ACE2 [19]. D'autres modifications jouent probablement un rôle en matière de tropisme et de sévérité. Il semble cependant que cette modification *a minima* soit cruciale.

Le quatrième exemple est le virus Influenza. C'est sans doute le paradigme de la survenue naturelle d'un saut d'espèce, permettant ainsi d'affiner l'analyse des contours de la barrière d'espèce. La grippe à virus Influenza de type A est le résultat du passage chez l'homme de virus dont le réservoir est animal. Ces virus contiennent huit brins d'ARN négatifs codant pour huit protéines structurales et deux protéines non structurales. Les virus Influenza A sont divisés en sous-types sur la base de différences sérologiques et génétiques existant respectivement entre les protéines de surface et les gènes correspondants. Jusqu'à ce jour, quinze sous-types d'Hémagglutinines (HA) et neuf sous-groupes de Neuraminidases (NA) ont été identifiés. Chez les oiseaux aquatiques, toutes les combinaisons possibles de sous-type HA et de sous-groupe NA ont été observées. Chez l'homme, seules des combinaisons des sous-types H1-3 et sous-groupes N1 et 2 ont été identifiées. Ces virus sont donc considérés comme les virus influenza « humains » [20]. Dans la nature, de nouveaux virus Influenza émergent par deux mécanismes principaux : le « drift » antigénique, correspondant à l'accumulation de mutations entraînant des modifications des protéines HA et NA. Ce « drift » permet chaque année au nouveau virus d'échapper aux défenses immunitaires humaines et de donner lieu à une épidémie. Le « shift » antigénique est un événement plus drastique, lié à un événement de réassortiment génétique qui génère un nouveau variant antigénique, caractérisé par un tout nouveau segment de HA, associé ou non à une nouvelle NA [7]. S'attaquant à une population humaine sans aucune couverture immunitaire, un tel virus est potentiellement responsable d'une pandémie de conséquences catastrophiques. Le virus Influenza aviaire n'est pas virulent chez le canard et la poule d'eau, reflétant sa totale adaptation à ses hôtes. Par ailleurs, le virus Influenza aviaire ne se multiplie pas efficacement chez l'homme, de même, les virus Influenza humains ne se multiplient pas significativement chez les oiseaux, reflétant très clairement l'existence d'une barrière d'espèce mutuelle. Le tissu trachéal du porc contient par contre à la fois l'isoforme de l'acide sialique correspondant au récepteur pour le virus humain et

l'isoforme correspondant au récepteur du virus aviaire. Il est donc permissif aux deux types de virus Influenza A, ainsi qu'au virus Influenza du porc, ce qui fait que cet animal est généralement considéré comme le « fermenteur » au sein duquel peuvent survenir les réarrangements génétiques générant les souches pandémiques. Ce serait donc chez le porc que se ferait l'« apprentissage » nécessaire au passage de la barrière d'espèce, des réarrangements majeurs amenant l'expression d'HA et de NA de type aviaire. Ces virus peuvent ensuite accumuler un certain nombre de mutations ponctuelles améliorant leur adaptation à l'homme, car les changements massifs observés au niveau de HA et NA ont toute chance d'altérer le potentiel de transmission à l'homme plutôt que de le promouvoir. Ceci souligne la complexité du processus de passage de la barrière d'espèce qui requiert, quoi qu'il arrive, un long processus de maturation dû à un nombre limité de réassortiments, mais élevé de mutations dans divers gènes [20]. L'observation actuelle du caractère souvent grave, voire léthal, des rares infections humaines à virus H5N1 prouve que ce virus n'a pas (encore) atteint le niveau de maturation nécessaire à franchir avec succès toutes les étapes. L'analyse des virus responsables de l'épidémie de grippe de Hong Kong en 1997 et de la grippe espagnole en 1918 a montré l'existence d'un « patchwork » de gènes Influenza d'origine aviaire et humaine. La souche de 1918 reste cependant une énigme car son HA ne correspond à aucun gène aviaire connu et la séquence ne montre aucune évidence d'adaptation à l'homme [21]. C'est enfin l'épidémie de Hong Kong qui a permis de démontrer que la transmission directe d'un virus aviaire à l'homme pouvait survenir. Ce virus H5N1, sans évidence d'adaptation génétique préalable, est capable d'être transmis à l'homme comme déjà mentionné, mais est incapable de se transmettre secondairement entre êtres humains [22].

Au total, on peut conclure de ces deux modèles que la spécificité d'espèce est dictée par la reconnaissance de récepteurs spécifiques chez l'hôte. Dans le cas du virus grippal, HA joue un rôle majeur en se liant à l'acide sialique exprimé à la surface des cellules de l'hôte. HA de la souche aviaire se lie à l'isoforme d'acide sialique lié en alpha 2,3 au sucre (Galactose) de la glycoprotéine ou du glycolipide porteur. Cet isoforme est exprimé dans la partie haute de l'appareil respiratoire de la poule, mais pas chez l'homme où il n'est exprimé qu'à relativement faible niveau à la surface de l'épithélium trachéo-bronchique et plus abondamment à la surface de l'épithélium intestinal. La souche humaine, lie l'isoforme alpha 1, 6 exprimé à la surface des voies aériennes supérieures chez l'homme. Il est donc difficile de comprendre comment la souche H5N1 infecte l'homme, car une étape de répllication efficace est exigée au niveau des voies aériennes supérieures. On peut penser que ceci représente un élément important dans la non complétion du phénomène d'émergence. De plus, les cas démontrés de grippe aviaire humaine suggèrent que la voie intestinale pourrait jouer un rôle important, probablement en se contaminant oralement avec des poulets lourdement infectés. Ceci donnerait du sens au niveau élevé d'expression de l'isoforme 2,3 de l'acide sialique dans l'intestin humain. L'absence de transmission interhumaine est peut être liée à cette voie d'entrée non aéroportée ou au fait que le virus n'a pas encore suffisamment mûri pour franchir les étapes nécessaires [23]. Il

serait cependant erroné de se concentrer exclusivement sur HA. Si l'on considère les souches H5N1 responsables de cas humains mortels en 1997, d'autres modifications significatives ont été notées : — les souches humaines et aviaires contenaient toutes une délétion de 19 aa dans NA, diminuant très probablement l'activité de clivage de HA et affectant le pouvoir infectieux du virus. — Les souches les plus pathogènes présentaient par ailleurs une mutation Glu627Lys dans PB2, une sous-unité de l'ARN polymérase, donnant lieu à un phénotype hypervirulent associé à un fort potentiel de réplication et à une létalité plus élevée chez la souris. Un certain nombre des souches isolées au Viet Nam depuis 2004 ont cette même mutation Lys627. Cette observation est extrêmement importante, car elle n'est pas associée à un changement de tropisme pour un récepteur, mais à une plus grande capacité de se développer chez un hôte mammifère, souris ou homme. — Enfin, la souche H5N1 Hong Kong était inhabituellement résistante aux IFNs et au TNFalpha du fait de la présence d'une forme particulière d'un gène codant pour une protéine non structurale (NS1) capable de réguler la réponse innée à l'infection virale. Cette souche H5N1 est capable d'induire l'expression de taux plus élevés de cytokines pro-inflammatoires donnant lieu, particulièrement au niveau du poumon, à une maladie aux symptômes plus sévères.

Le déchiffrement moléculaire de la pathogénicité du virus H5N1 permet donc de clairement définir un certain nombre de paramètres dont la résultante contribue à tracer les contours de la barrière d'espèce : nécessité d'un couple ligand récepteur hautement spécifique, possible importance de la vitesse de maturation du ligand participant éventuellement à la rétention ou à la libération du virus, capacité de modifier la vitesse de réplication au sein du nouvel hôte essentielle au développement local et systémique efficace du virus. Par ailleurs, comme observé dans un certain nombre d'infections bactériennes, un paramètre essentiel de l'expression clinique est la capacité pro-inflammatoire du pathogène. Il est clair qu'une plus grande inflammation pulmonaire va certes contribuer à éradiquer ce pathogène, mais va dans un premier temps aboutir aussi à une déstabilisation du tissu, à une plus grande diffusion du pathogène et, bien sûr, à des dégâts irrémédiables chez l'hôte, ce qui est mortel pour un organe unique et vital comme le poumon [24].

Définition de la barrière d'espèce par humanisation de modèles animaux : génération de souris transgéniques reproduisant tout ou partie d'infections spécifiques de l'homme.

Il s'agit en fait de l'image expérimentale « en miroir » de l'approche précédente. Depuis de nombreuses années des groupes ont tenté, essentiellement par transgénèse, de créer des souris capables de développer une infection par des pathogènes viraux ou bactériens *a priori* spécifiques de l'homme, voire des grands primates. Ce type d'approche a permis de valider *in vivo* l'importance de certains couples ligands-récepteurs qui avaient été impliqués dans la génération de la spécificité dans des modèles *in vitro* d'interaction microbe-cellule. Elle permet aussi généralement de

montrer que cette seule étape de franchissement d'une barrière ou d'invasion d'une ou de plusieurs populations cellulaires n'est pas suffisante à reproduire l'ensemble de la maladie, confirmant la nature complexe et multifactorielle de cette barrière d'espèce. Les principaux modèles de souris humanisées sont marqués en caractères gras dans le Tableau 1. L'exemple historique fut la construction, dès 1990, d'un modèle de souris transgénique exprimant CD155 (hPVR), une molécule de la superfamille des immunoglobulines identifiée comme le récepteur humain du virus polio[25]. Ce modèle a permis de progresser considérablement dans la compréhension de la physiopathologie de la polio dans la mesure où l'inoculation intracérébrale des trois sous-types de virus permettait enfin de reproduire la maladie chez la souris : symptômes et létalité. Cependant, ces souris restaient réfractaires au développement de l'infection suivant une inoculation intestinale qui est pourtant la voie normale d'entrée du virus polio dans l'organisme humain, même si certains virus pouvaient se répliquer au sein des entérocytes. Vu sous l'angle de la question posée dans cette revue, une étape essentielle dans la définition de ce que peut être la barrière d'espèce, mais la démonstration par la négative que d'autres étapes sont indispensables et qu'au moins un autre système d'interaction moléculaire entre le virus et son hôte humain est nécessaire pour passer la barrière intestinale, disséminer systématiquement et passer la barrière hémato-encéphalique ou disséminer de manière neurogène dans le système nerveux central. Pour la poliomyélite, comme dans d'autres maladies, d'autres étapes doivent être identifiées par la combinaison d'approches *in vitro*/*in vivo* afin de générer des souris multi-transgéniques et reconstruire ainsi un système totalement humanisé cernant au plus près les contours de la barrière et le « cahier des charges » des étapes nécessaires à l'effacer. Des expériences similaires peuvent être rapportées pour d'autres virus tel le virus rougeoleux. Au moins trois modèles de souris transgéniques ont été générés, exprimant le récepteur humain CD46 sous le contrôle de différents promoteurs (naturel, ubiquitaire ou neuro-spécifique). Ces modèles reproduisent plus ou moins complètement certains aspects de la maladie, en particulier sa composante neurologique et immunosuppressive. Encore une fois, ils ne permettent pas de reconstituer l'intégralité de la maladie [26], soulignant la nécessité de développer, étape par étape, des modèles complexes. Cela fut le cas de l'analyse physiopathologique de l'infection VIH chez la souris. Des souris transgéniques exprimant à la fois le récepteur CD4 et le co-récepteur CCR5 humains ont été produites [27]. Elles sont permissives à l'infection par le virus, validant la fonction essentielle de ces deux récepteurs dans la phase précoce d'invasion. Elles sont par contre incapables d'assurer la réplication virale à un degré significatif. Il existe donc, à l'évidence, des barrières postérieures à la phase invasive initiale. L'association de Tat viral avec la cycline-T1 semble un facteur important de promotion de la réplication *in vitro*. Cependant, les triple transgéniques hCD4, hCCR5, et h-cycline-T1 ne permettent toujours pas de réplication efficace. Il est clair que seule une analyse détaillée des bases moléculaires et cellulaires de l'infection permettra de définir les facteurs additionnels devant être introduits.

Des approches similaires ont été poursuivies avec des bactéries comme *Listeria monocytogenes* où l'expression de la E-cadhérine identifiée *in vitro* comme le récepteur à l'Internaline A de la bactérie a permis de rétablir la phase d'invasion intestinale [28] et comme *Neisseria meningitidis* et *Neisseria gonorrhoeae* où la co-expression d'isoformes de hCD66 et de hCD46 restaure une partie de la maladie, en particulier sa phase invasive initiale [13].

CONCLUSION

Le monde vit dans la crainte justifiée d'une nouvelle pandémie dont l'irruption chez une population humaine essentiellement naïve pourrait donner lieu à une très forte mortalité. Sera-ce la grippe aviaire H5N1 [29] ? Cela aurait pu être le SRAS il y a trois ans et ce pourrait être demain un virus actuellement inconnu en train de passer la barrière d'espèce dans un point retiré de la planète. Il convient donc d'être prudents, de ne pas nécessairement se polariser sur les crises annoncées et de conserver une attitude proactive visant à anticiper et/ou détecter rapidement tout événement d'urgence. Dans cette approche, la veille au passage d'espèce deviendra sans doute l'un des outils essentiels, les zoonoses et le portage chronique viral chez l'animal représentant la source potentielle majeure d'infections émergentes chez l'homme. Pour ce faire, il convient aussi d'améliorer notre connaissance de cette barrière d'espèce dont le passage est source de catastrophes. Les progrès récents en microbiologie, immunologie et physiopathologie moléculaire et cellulaire des maladies infectieuses offrent un cadre favorable à l'analyse de cette barrière.

REMERCIEMENTS

Je tiens à remercier Gérard Orth pour ses avis éclairés et Marc Lecuit pour m'avoir fourni un certain nombre de références indispensables à la rédaction de cette revue.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] MORSE S.S. — Factors in the emergence of infectious diseases. *Emerg. Infect. Dis.*, 1995, 1, 7-15.
- [2] OSTERHAUS A.D.M.E. — Catastrophes after crossing species barriers. *Phil. Trans. R. Soc. B.*, (London), 2001, 356, 791-793.
- [3] DEJONG J.C., CLAAS E.C.J., OSTERHAUS A.D.M.E., WEBSTER M.G., LIM W.L. — A pandemic warning ? *Nature*, 1997, 389, 554.
- [4] HUEFFER K., PARKER J.S., WEICHERT W.S. *et al.* — The natural host range shift and subsequent evolution of canine parvovirus resulted from the virus-specific binding to the canine transferrin receptor. *J. Virol.*, 2003, 77, 1718-1726.
- [5] FIELD H., YOUNG P., YOB J.M. *et al.* — The natural history of Hendra and Nipah Virus. *Microbes Infect.*, 2001, 3, 7-14.

- [6] ENGETHALER, MOSLEY D.G., CHEEK, J.E. *et al.* — Climatic and environmental patterns associated with Hantavirus pulmonary syndrome. Four Corners region, United States. *Emerg. Infect. Dis.*, 1999, 5, 87-94.
- [7] WEBSTER R.G., BEVAN J., GORMAN D.T. *et al.* — Evolution and ecology of Influenza A Virus. *Microbiol. Rev.*, 1992, 56, 152-179.
- [8] RAPPOLE J.H., DERRICKSON, HUBALEK Z. *et al.* — Migratory birds and the spread of West Nile Virus in the Western Hemisphere. *Emerg. Infect. Dis.*, 2000, 6, 319-328.
- [9] OHKA S., NOMOTO A. — Recent insights into poliovirus pathogenesis. *Trends Microbiol.*, 2001, 9, 501-506.
- [10] DALGLEISH A.G. *et al.* — The CD4 (T4) antigen is an essential component of the receptor for the AIDS retrovirus. *Nature*, 1984, 312, 763-767.
- [11] ALKHATIB G. *et al.* — CC CKR5 : a RANTES, MIP-1alpha, MIP-1beta receptor as a fusion cofactor for macrophage-tropic HIV-1. *Science*, 1996, 272, 1955-1958.
- [12] PILERI P. *et al.* — Binding of Hepatitis C Virus to CD81. *Science*, 1998, 282, 938-941.
- [13] LECUIT M., COSSART P. — Genetically-modified-animal models for human infections : the *Listeria* paradigm. *Trends. Mol. Med.*, 2002, 8(11), 537-542.
- [14] EIGEN M. — On the nature of virus quasi-species. *Trends. Microbiol.*, 1996, 4, 216-218.
- [15] MEYERS G., RUMENAPFT T., TAUTZ N. *et al.* — Insertion of cellular sequences in the genome of bovine viral diarrhoea. *Arch. Virol. Suppl.*, 1991, 3, 133-142.
- [16] KILBOURNE E.D. — New viral diseases. A real potential problem without boundaries. *J. Am. Med. Assn.*, 1990, 264, 68-70.
- [17] PARRISH C.R., HAVE P., FOREYT W.J. *et al.* — The global spread and replacement of canine parvovirus strains. *J. Gen. Virol.*, 1988, 69, 1111-1116.
- [18] TRUYEN U., GEISSLER K., PARRISH C.R. *et al.* — No evidence for a role of modified live virus vaccines in the emergence of canine parvovirus. *J. Gen. Virol.*, 1998, 79, 1153-1158.
- [19] LI F., LI W., FARZAN M., HARRISON S.C. — Structure of SARS coronavirus spike receptor-binding domain complexed with receptor. *Science*, 2005, 309, 1864-1868.
- [20] NICHOLSON K.G., WOOD J.M., ZAMBON M., *et al.* — Influenza. *Lancet*, 2003, 362, 1733-1745.
- [21] REID A.H., TAUBENBERGER J.K., FANNING T.G. *et al.* — Evidence of an absence : the genetic origins of the 1918 pandemic Influenza virus. *Nat. Rev. Microbiol.*, 2004, 2, 909-914.
- [22] HATTA M., KAWAOKA Y. — The continued pandemic threat posed by avian influenza viruses in Hong Kong. *Trends. Microbiol.*, 2002, 10, 340-344.
- [23] HORIMOTO T., KAWAOKA Y. — Influenza : lessons from past pandemics, warnings from current incidents. *Nat. Review. Microbiol.*, 2005, 3, 591-600.
- [24] SANSONETTI P. — War and Peace at mucosal surfaces. *Nature. Reviews. Immunol.*, 2004, 4(12), 953-964.
- [25] REN R.B. *et al.* — Transgenic mice expressing the human poliovirus receptor : a new model for poliomyelitis. *Cell*, 1990, 63, 353-362.
- [26] MANCHESTER M., RALL G.F. — Model systems : transgenic mouse models for measles pathogenesis. *Trends. Microbiol.*, 2001, 1, 19-23.
- [27] BROWNING J. *et al.* — Mice transgenic for human CD4 and CCR5 are susceptible to HIV infection. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, 1997, 94, 14637-14641.
- [28] LECUIT M. *et al.* - A transgenic model for listeriosis : role of internalin in crossing the intestinal barrier. *Science*, 2001, 292, 1722-1725.
- [29] RIEDEL S. — Crossing the species barrier : the threat of an avian Influenza pandemic. *Trans. Bayl. Univ. Med. Coll.*, 2006, 19, 16-20.

DISCUSSION

M. Maurice TUBIANA

En ce qui concerne le passage du H5N1 à l'homme (constaté en Asie), quel est le rôle de la charge virale et celui d'autres facteurs éventuels génétique ou autre ?

Les pathogènes spécifiques de l'espèce humaine nécessitent le plus souvent un inoculum très faible pour causer une infection, idem pour les pathogènes spécifiques d'autres espèces. En l'absence d'adaptation à l'espèce, il est clair qu'un pathogène nécessite généralement un inoculum considérablement supérieur à celui de l'infection naturelle pour éventuellement causer tout ou partie d'une infection.

M. Jacques-Louis BINET

Je voudrais vous demander si ces études sur la barrière d'espèce n'ont pas déjà des conséquences thérapeutiques ? Vous avez montré que, dans la listériose, toute la spécificité repose sur un acide aminé. Cela ne pourrait-il pas être utilisé dans la prévention ou la vaccination ?

Pour l'instant, il est très difficile de répondre à cette question, bien sûr essentielle. Quoi qu'il en soit, une bonne connaissance des récepteurs des agents infectieux sera essentielle dans le futur au développement de stratégies anti-infectieuses innovantes visant à empêcher le pathogène de suivre des étapes clés de son cycle dans l'hôte.

M. Roger NORDMANN

Le virus H5N1 est actuellement essentiellement impliqué au niveau des espèces aviaires migratrices. Y a-t-il une barrière d'espèce qui empêcherait sa transmission aux espèces sédentaires, notamment aux pigeons, corbeaux, pies, etc. ou faut-il envisager que ces derniers soient également infectés par ce virus, ce qui impliquerait des mesures de prévention beaucoup plus étendues que celles préconisées actuellement ?

Il semble que H5N1 et les virus grippaux de type A en général, ne connaissent pas vraiment de barrière entre différentes espèces aviaires. Le réservoir potentiel est donc énorme. De plus, le fait que certains animaux (en particulier oiseaux aquatiques, comme les canards) soient porteurs souvent asymptomatiques rend la situation du dépistage encore plus complexe.

M. Christian NEZELOF

J'aimerais savoir si les animaux vecteurs (chauve-souris, rats, etc.) développent une réaction immune adaptative et des anticorps au demeurant indifférents vis-à-vis de ces agents infectieux ?

La réponse est oui, en tout cas dans les rares espèces où cela a été étudié.