

Réponse immune précoce et contrôle de l'infection par le virus Ebola

Le virus Ebola est l'un des plus dangereux pathogènes de l'homme. Il se transmet par simple contact et induit une fièvre hémorragique, le plus souvent mortelle, 5 à 10 jours après l'apparition des premiers symptômes (*m/s* 1999, n° 8/9, p. 1015). Cependant, 25 % à 35 % des patients survivent à l'épisode aigu et évoluent spontanément vers la guérison. Le rôle crucial du système immunitaire dans le contrôle de l'infection a été récemment mis en évidence chez l'homme et des études chez l'animal montrent qu'une approche vaccinale est envisageable. Après avoir brièvement rappelé quelques généralités sur la fièvre hémorragique à virus Ebola, nous nous intéresserons plus particulièrement à la pathogénie de l'infection et aux réponses immunes observées en fonction de l'issue de la maladie, pour conclure sur les perspectives vaccinales et thérapeutiques.

La fièvre hémorragique à virus Ebola

Le virus Ebola est un virus à ARN de polarité négative, non segmenté et enveloppé, de la famille des *Filoviridae*, dont il existe à ce jour 4 sous-types: Zaïre, Soudan, Côte d'Ivoire et Reston (*m/s* 1998, n° 5, p. 659). Son génome de 19000 bases comprend 7 gènes codant pour 8 protéines: la glycoprotéine (produite sous 2 formes, l'une de 120-150 kDa membranaire et l'autre de 50-70 kDa soluble [1]), les protéines virales de 40 kDa (VP40), de 35 kDa (VP35), de 30 kDa (VP30) et de 24 kDa (VP24), la nucléoprotéine (NP, 90-110 kDa) et l'ARN-polymérase (L) [2]. Le virus Ebola a été initialement décrit en 1976 lors des épidémies de Yambuku (République Démocratique du Congo) et de Nzara (Soudan). Récemment, plusieurs épidémies de fièvre

hémorragique à virus Ebola sont survenues en République Démocratique du Congo (Kikwit, 1995, 315 cas) [3] et au Gabon (Mékouka, 1994, 45 cas; Mayibout, 1996, 29 cas et Booué, 1996, 60 cas) [4]. Le réservoir naturel du virus Ebola n'est pas encore connu, mais l'homme se contamine souvent par l'intermédiaire de primates non humains infectés, eux-mêmes très sensibles à la maladie. L'infection se transmet ensuite par simple contact d'une personne avec les liquides biologiques (sueur, sang, vomissures, fèces) de sujets infectés en phase symptomatique. Après une période d'incubation de 5 à 7 jours apparaissent les premiers symptômes, communs à tous les patients quelle que soit l'issue de la maladie: température élevée, asthénie, arthralgie, myalgie, diarrhée, douleurs abdominales, rash cutané et hyperhémie conjonctivale. Des signes hémorragiques surviennent en phase terminale, évoquant le plus souvent une issue fatale: gingivorragie, épistaxis, pétéchies, méléna, hématurie [5].

Le seul moyen actuel de contrôle des épidémies, en l'absence de vaccin et de traitement spécifiques, est l'isolement des patients et le port de tenues protectrices par les personnels soignants.

Pathogénie et réponse immune défectueuse lors de l'infection fatale

De nombreux modèles animaux (primates non humains, cobaye, souris) sont sensibles à l'infection par le virus Ebola et reproduisent une pathologie similaire à celle qui est observée chez l'homme. Cependant, la nécessité de manipuler ces modèles en laboratoire à sécurité maximale (BSL4) a été un frein majeur aux études expérimentales et a limité la compréhension de la physiopathogénie de l'infection.

Les macrophages sont les premières et principales cibles virales, permettant ainsi la dissémination du virus dans la rate, les ganglions lymphatiques, le foie et les poumons où il se réplique activement. La survenue des premiers symptômes est étroitement corrélée à l'apparition de la virémie. Enfin, l'infection se généralise à d'autres cellules (fibroblastes, hépatocytes, cellules endothéliales) et induit des changements physiopathologiques sévères (atteinte hépatique, troubles de la coagulation, hypotension, choc hypovolémique et hémorragies multiples) aboutissant à la mort des patients [6-8].

Parallèlement aux effets cytopathogènes directement liés à la réplication virale, l'infection par le virus Ebola, lorsqu'elle est fatale, s'accompagne de profondes altérations du système immunitaire. Ainsi, nous avons montré récemment que, dans le cas d'infections mortelles, seul un tiers des patients parvient à produire de faibles taux d'IgM spécifiques du virus Ebola et aucune réponse IgG spécifique n'est détectée jusqu'à la mort, suggérant que la réponse humorale est altérée chez ces patients [9] (*figure 1*). Des ARN messagers (ARNm) codant pour l'interféron γ (IFN γ), ligand de Fas (FasL) et perforine sont présents dans les cellules mononucléées du sang périphérique dès l'apparition des symptômes, et des concentrations croissantes d'IFN γ sont détectées dans le plasma pendant la maladie, suggérant l'activation de cellules cytotoxiques [9, 10]. Ces marqueurs, ainsi que d'autres ARNm transcrits spécifiquement par les lymphocytes T comme le CD3 et le CD8, disparaissent toutefois de la circulation 2 ou 3 jours avant le décès [9]. Des quantités croissantes d'ADN fragmenté et d'une protéine de matrice nucléaire

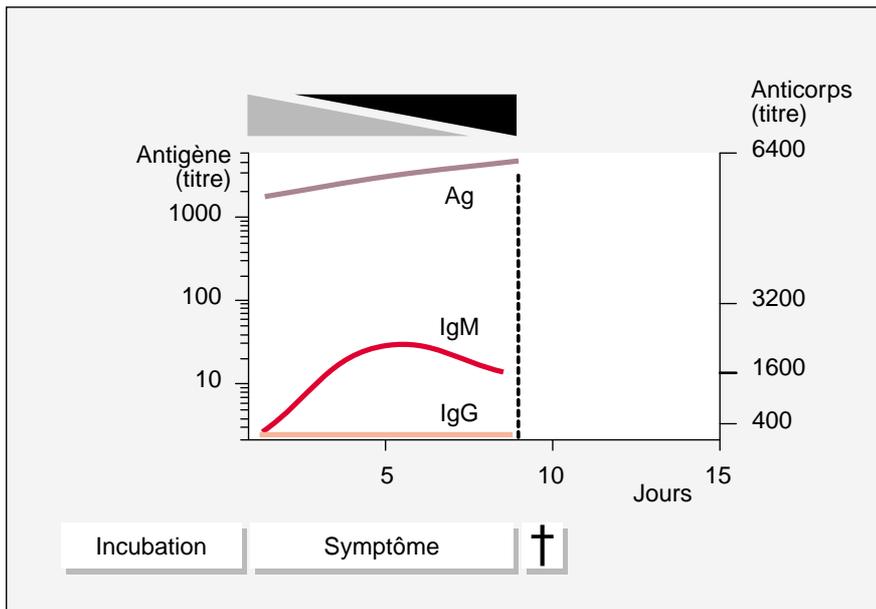


Figure 1. **Antigénémie et réponse immune lors de l'infection fatale.** L'antigénémie (Ag) et les réponses IgM et IgG spécifiques sont représentées en fonction du nombre de jours après l'apparition des symptômes. La présence de lymphocytes cytotoxiques activés dans la circulation est figurée par le triangle gris au-dessus du graphique et l'apoptose intravasculaire par le triangle noir. La ligne pointillée indique le moment du décès.

(NMP 41/7) sont retrouvées dans le sang circulant les 5 derniers jours avant la mort, indiquant que les stades terminaux de la maladie se caractérisent par un processus massif d'apoptose cellulaire [9] (figure 1). Ces résultats suggèrent que les lymphocytes T sont majoritairement touchés par l'apoptose, mais d'autres cellules comme les lymphocytes B, les macrophages et les cellules endothéliales peuvent également être impliquées. De même, les infections expérimentales du cobaye, du macaque et du babouin se caractérisent par une déplétion lymphocytaire sévère des organes lymphoïdes (rate, ganglions lymphatiques) et une lymphopénie détectable 48h après l'infection. De plus, aucune réponse immune cellulaire ne semble se mettre en place dans ces modèles, à l'exception d'une neutrophilie précoce [7, 11-13]. Aucune évidence de réplication virale n'étant observée dans les lymphocytes [12], cette destruction cellulaire résulte probablement de l'infection massive du macrophage, qui peut, par l'intermédiaire de certaines cytokines ou protéines de surface, être responsable des altérations

observées dans les organes lymphoïdes. Certaines protéines virales, comme la glycoprotéine (GP) qui existe sous forme membranaire ou soluble (sGP), peuvent également être impliquées dans cet effondrement du système immunitaire. En effet, une récente publication a montré que la sGP, présente en grande quantité dans le sang des malades [14], se fixerait à la surface des neutrophiles *via* le CD16b (FcγRIIIb) et inhiberait leur activation [15]. En outre, la GP possède dans son extrémité carboxy-terminale une région homologue à une séquence immunosuppressive contenue dans les protéines d'enveloppes de plusieurs rétrovirus oncogènes [16]. Enfin, le tropisme privilégié du virus pour le macrophage peut avoir un rôle important dans la pathogénie. En effet, l'infection du macrophage induit une activation cellulaire et une sécrétion de molécules pro-inflammatoires comme le TNF- α [10, 17] qui peuvent ensuite agir sur les cellules endothéliales et provoquer une augmentation de la perméabilité vasculaire et une diminution de la pression sanguine, ce qui, associé aux

effets cytopathogènes liés à la réplication dans les cellules endothéliales, peut expliquer les changements physiopathologiques observés en phase terminale [18].

L'interaction précoce du virus Ebola avec le système immunitaire, par l'intermédiaire des macrophages, semble donc induire une réponse immune défectueuse et une destruction massive de cellules immunitaires. Cet effondrement des défenses de l'hôte permet non seulement au virus de se propager sans entraves, mais semble être également impliqué dans les changements physiopathologiques conduisant à la mort.

Réponse immune précoce et contrôle de l'infection

Malgré l'extrême pathogénicité du virus Ebola, 25 % à 35 % des patients survivent à l'épisode aigu et guérissent de l'infection en l'absence de tout traitement. Chez ces patients, le mode de contamination et la période d'incubation sont semblables à ceux des sujets qui succombent. Ces patients ne se distinguent pas non plus sur le plan clinique au début de la maladie. En effet, durant cette période, ils présentent les mêmes symptômes que les patients décédés (fièvre, asthénie, diarrhée, douleurs et vomissements), tandis que certains signes hémorragiques (hématurie, méléna) sont souvent observés [5]. Il en est de même sur le plan virologique, puisque l'antigénémie et la virémie sont semblables les deux premiers jours de la phase symptomatique. Cependant, 3 à 5 jours après l'apparition des symptômes, l'antigénémie et la charge virale circulante commencent à diminuer pour devenir indétectables au moment de la convalescence (figure 2) [9, 19]. Ces observations, associées à l'extrême stabilité génétique du virus entre les différents types de patients et au cours du temps [20], suggèrent que la protection résulterait d'une réaction de l'hôte plutôt que de l'infection par une souche virale déficiente ou atténuée.

Nous avons montré [9], ainsi que d'autres [21], que ces patients présentent une réponse immune radicalement différente de celle qui est

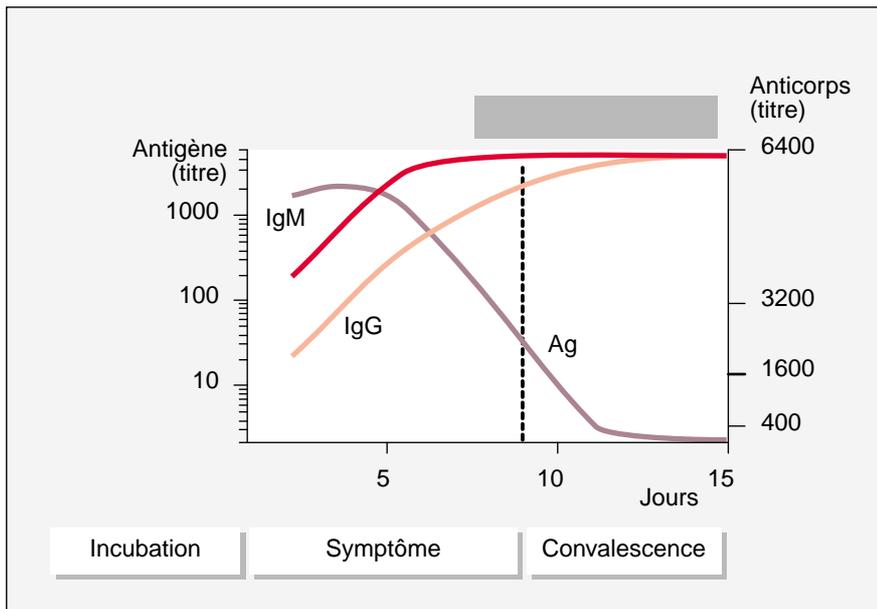


Figure 2. **Antigénémie et réponse immune chez les survivants.** L'antigénémie (Ag) et les réponses IgM et IgG spécifiques sont représentées en fonction du nombre de jours après l'apparition des symptômes et pendant la proche convalescence (à droite de la ligne pointillée). Le rectangle gris représente la période pendant laquelle des lymphocytes T cytotoxiques activés sont détectés dans la circulation.

observée si l'infection est fatale. La réponse humorale se met en place très précocement, puisque des taux significatifs d'IgM spécifiques du virus Ebola sont présents dès l'apparition des symptômes. Les IgG spécifiques apparaissent également dès le début de la phase symptomatique et atteignent rapidement des titres élevés (figure 2) [9, 21]. Ces IgG sont principalement dirigées contre la NP, mais la VP40 et la VP35 sont également reconnues [9]. Des ARNm, représentatifs de l'activation des lymphocytes T cytotoxiques (IFN γ , FasL, perforine, CD28), sont détectés dans les cellules mononucléées au moment de la disparition de la charge virale et pendant la première semaine de convalescence (figure 2). Cette réponse cellulaire se distingue de celle observée lors de l'infection fatale par son apparition plus tardive et l'absence de sécrétion massive d'IFN γ en dépit d'une forte expression de l'ARNm dans les cellules mononucléées [9]. La chute de l'antigénémie étant corrélée à l'apparition des IgG spécifiques, ces anticorps semblent avoir un rôle primordial dans le contrôle de l'infection,

tandis que la réponse cellulaire cytotoxique serait probablement impliquée dans l'élimination des cellules infectées. Comme la production d'anticorps IgG requiert l'interaction entre les lymphocytes B et les lymphocytes T auxiliaires spécifiques, la présence d'IgG anti-Ebola une semaine environ après l'infection suggère l'activation de lymphocytes T quelques jours après le contact infectieux. La survie des patients semble donc dépendre de l'induction très précoce d'une réponse immune à composante humorale et cellulaire. Il n'y a, chez ces patients, aucun phénomène de mort cellulaire par apoptose pendant la phase symptomatique et la proche convalescence, ce qui renforce l'hypothèse d'une altération majeure des fonctions immunitaires lorsque l'infection est fatale. Ces résultats montrent donc que, pour des raisons encore inconnues, l'évolution de la maladie est déterminée de façon irréversible très peu de temps après l'infection virale. Étant donné l'importance de la réponse inflammatoire dans l'induction de la réponse immune et le rôle de certaines molécules pro-inflammatoires

dans l'activation des fonctions cytotoxiques du macrophage et l'inhibition de la réplication virale [22, 23], il est possible qu'une réponse inflammatoire précoce ait un rôle déterminant dans l'installation de cette immunité et le contrôle de l'infection par le virus Ebola.

Perspectives vaccinales et thérapeutiques

Même si les mécanismes précoces menant à l'induction *in vivo* d'une réponse immune protectrice ne sont pas encore connus, ces résultats, associés à la grande stabilité génétique du virus Ebola [20], montrent qu'une approche immunoprophylactique est envisageable chez l'homme. Cependant, les nombreuses études vaccinales réalisées chez l'animal indiquent qu'il est difficile d'obtenir une protection croisée contre les différents sous-types de virus Ebola [24], tandis que l'immunisation avec des antigènes viraux ou du virus entier inactivé n'est pas efficace. Ainsi, l'inoculation de souris BALB/c avec une souche virale non adaptée, n'induisant pas de pathologie sévère, protège contre une infection par le virus devenu pathogène après de multiples passages, mais il n'y a pas de protection si le premier virus inoculé est inactivé [25]. Il semble donc que la transcription de gènes viraux et/ou la réplication virale, probablement pour des raisons de présentation d'antigène, soient indispensables à l'induction d'une immunité protectrice. Une publication récente a d'ailleurs montré que l'injection intramusculaire de plasmides exprimant uniquement la GP ou la NP protège contre une infection létale chez le cobaye [26]. La protection est liée à une forte réponse humorale dirigée contre la GP ou la NP, mais dépend également de l'activation des lymphocytes T cytotoxiques. Cette approche prometteuse confirme que l'induction d'une réponse immune à composante humorale et cellulaire est indispensable au contrôle de l'infection. De nombreux essais de sérothérapie par transfert passif d'anticorps spécifiques ont été réalisés aussi bien chez l'animal que chez l'homme. Les résultats préliminaires obtenus chez

ce dernier sont difficilement interprétables à ce jour [27], mais les études réalisées chez le babouin et chez le cobaye indiquent que, pour être efficace, cette thérapie doit être mise en route très peu de temps après l'infection, c'est-à-dire avant l'apparition de la virémie [28]. Par ailleurs, des résultats récents révèlent que l'injection d'IFN α n'a pas d'incidence sur la mortalité malgré ses propriétés antivirales [29]. Enfin, une équipe a montré qu'un inhibiteur de la Sadénosylhomocystéine hydrolase (3-déazaadénosine carbocyclique) inhibe *in vitro* la réplication virale et protège les souris BALB/c lors d'une infection létale [30].

Bien que les avancées obtenues ces dernières années dans la compréhension de la physiopathogénie et des mécanismes conduisant au contrôle de l'infection par le virus Ebola soient très encourageantes, la récente réémergence du virus Ebola en Afrique Centrale, mais également la présence d'autres virus comme Marburg (qui est réapparu en République Démocratique du Congo il y a quelques mois), Lassa ou Rift Valley dans d'autres régions d'Afrique font des fièvres hémorragiques virales un grave problème de santé publique auquel il est urgent d'apporter une réponse thérapeutique ou prophylactique ■

RÉFÉRENCES

- Sanchez A, Yang ZY, Xu L, Nabel GJ, Crews T, Peters CJ. Biochemical analysis of the secreted and virion glycoproteins of Ebola virus. *J Virol* 1998; 72: 6442-7.
- Sanchez A, Kiley MP, Holloway BP, Auperin DD. Sequence analysis of the Ebola virus genome: organization, genetic elements, and comparison with the genome of Marburg virus. *Virus Res* 1993; 29: 215-40.
- Khan AS, Tshioko FK, Heymann DL, et al. The reemergence of Ebola hemorrhagic fever, Democratic Republic of the Congo, 1995. *J Infect Dis* 1999; 179 (suppl I): S76-86.
- Georges AJ, Leroy EM, Renaut AA, et al. Ebola hemorrhagic fever outbreaks in Gabon, 1994-1997: epidemiologic and health control issues. *J Infect Dis* 1999; 179 (suppl I): 65-75.
- Bwaka MA, Bonnet MJ, Calain P, et al. Ebola hemorrhagic fever in Kikwit, Democratic Republic of the Congo: clinical observations in 103 patients. *J Infect Dis* 1999; 179 (suppl I): S1-7.
- Zaki SR, Shieh W-J, Greer PW, et al. A novel immunohistochemical assay for the detection of Ebola virus in skin: implications for diagnosis, spread, and surveillance of Ebola hemorrhagic fever. *J Infect Dis* 1999; 179 (suppl I): S36-48.
- Fisher-Hoch SP, Platt GS, Neild GH, et al. Pathophysiology of shock and hemorrhage in a fulminating viral infection (Ebola). *J Infect Dis* 1985; 152: 887-94.
- Schnittler HJ, Feldmann H. Molecular pathogenesis of filovirus infections: role of macrophages and endothelial cells. *Curr Top Microbiol Immunol* 1999; 235: 175-204.
- Baize S, Leroy EM, Georges-Courbot MC, et al. Defective humoral responses and extensive intravascular apoptosis are associated with fatal outcome in Ebola virus-infected patients. *Nat Med* 1999; 5: 423-6.
- Villinger F, Rollin PE, Brar SS, et al. Markedly elevated levels of interferon (IFN)- γ , IFN- α , interleukin (IL)-2, IL-10, and tumor necrosis factor- α associated with fatal Ebola virus infection. *J Infect Dis* 1999; 179 (suppl I): S188-91.
- Baskerville A, Fisher-Hoch SP, Neild GH, Dowsett AB. Ultrastructural pathology of experimental Ebola haemorrhagic fever virus infection. *J Pathol* 1985; 147: 199-202.
- Connolly BM, Steele KE, Davis KJ, et al. Pathogenesis of experimental Ebola virus infection in guinea pigs. *J Infect Dis* 1999; 179 (suppl I): S203-17.
- Ryabchikova EI, Kolesnikova LV, Luchko SV. An analysis of features of pathogenesis in two animal models of Ebola virus infection. *J Infect Dis* 1999; 179 (suppl I): S199-202.
- Sanchez A, Ksiazek TG, Rollin PE, et al. Detection and molecular characterization of Ebola viruses causing disease in human and nonhuman primates. *J Infect Dis* 1999; 179 (suppl I): S164-9.
- Yang Z-Y, Delgado R, Xu L, et al. Distinct cellular interactions of secreted and transmembrane Ebola virus glycoproteins. *Science* 1998; 279: 1034-7.
- Volchkov VE, Blinov VM, Netesov SV. The envelope glycoprotein of Ebola virus contains an immunosuppressive-like domain similar to oncogenic retroviruses. *FEBS Lett* 1992; 305: 181-4.
- West E, Schnittler HJ, Sprenger H, Klenk HD, Feldmann H. Filoviral replication in human macrophages. In: Abstract book, 15th annual meeting of the American Society for Virology. London, Ontario-Canada: American Society for Virology, 1996; W14-3: 107.
- Feldmann H, Bugany H, Mahner F, Klenk HD, Drenckhahn D, Schnittler HJ. Filovirus-induced endothelial leakage triggered by infected monocytes/macrophages. *J Virol* 1996; 70: 2208-14.
- Ksiazek TG, Rollin PE, Williams AJ, et al. Clinical virology of Ebola hemorrhagic fever (EHF): virus, virus antigen, and IgG and IgM antibody findings among EHF patients in Kikwit, Democratic Republic of the Congo, 1995. *J Infect Dis* 1999; 179 (suppl I): S177-87.
- Rodriguez LL, De Roo A, Guimard Y, et al. Persistence and genetic stability of Ebola virus during the outbreak in Kikwit, Democratic Republic of the Congo, 1995. *J Infect Dis* 1999; 179 (suppl I): S170-6.
- Rowe AK, Bertolli J, Khan AS, et al. Clinical, virologic, and immunologic follow-up of convalescent Ebola hemorrhagic fever patients and their household contacts, Kikwit, Democratic Republic of the Congo. *J Infect Dis* 1999; 179 (suppl I): S28-35.

Sylvain Baize*

Eric M. Leroy*

Centre international de recherches médicales de Franceville (CIRMF), BP 769, Franceville, Gabon.

Marie-Claude Georges-Courbot

Institut Pasteur, 25, rue du Docteur Roux, 75724 Paris Cedex 15, France.

Monique Capron

Inserm U. 167, Institut Pasteur de Lille, 1, rue du Professeur-Calmette, BP 245, 59019 Lille Cedex, France.

Joseph Lansoud-Soukate

Centre international de recherches médicales de Franceville (CIRMF), BP 769, Franceville, Gabon.

Alain J. Georges

Hôpital Desgenettes, 108, boulevard Pinel, 69998 Lyon Cedex, France.

* Ces auteurs ont contribué pour une part égale à ce travail.

TIRÉS À PART

S. Baize.

RÉFÉRENCES

22. Bancroft GJ, Sheehan KC, Schreiber RD, Unanue ER. Tumor necrosis factor is involved in the T cell-independent mechanism of macrophage activation in SCID mice. *J Immunol* 1989; 143: 127-30.
23. Nokta M, Matzke D, Jennings M, Schlick E, Nadler PI, Pollard R. *In vivo* administration of tumor necrosis factor-alpha is associated with antiviral activity in human peripheral mononuclear cells. *Proc Soc Exp Biol Med* 1991; 197: 144-9.
24. Fisher-Hoch SP, McCormick JB. Experimental filovirus infections. *Curr Top Microbiol Immunol* 1999; 235: 117-43.
25. Bray M, Davis K, Geisbert T, Schmaljohn C, Huggins J. A mouse model for evaluation of prophylaxis and therapy of Ebola virus hemorrhagic fever. *J Infect Dis* 1998; 178: 651-61.
26. Xu L, Sanchez A, Yang ZY, et al. Immunization for Ebola virus infection. *Nat Med* 1998; 4: 37-42.
27. Mupapa K, Massamba M, Kibadi K, et al. Treatment of Ebola hemorrhagic fever with blood transfusion from convalescent patients. *J Infect Dis* 1999; 179 (suppl I): S18-24.
28. Kudoyarova-Zubavichene NM, Sergeyev NN, Chepurnov AA, Netesov SV. Preparation and use of hyperimmune serum for prophylaxis and therapy of Ebola virus infection. *J Infect Dis* 1999; 179 (suppl I): S218-23.
29. Jahrling PB, Geisbert TW, Geisbert JB, et al. Evaluation of immune globulin and recombinant interferon- $\alpha 2b$ for treatment of experimental Ebola virus infection. *J Infect Dis* 1999; 179 (suppl I): S224-34.
30. Huggins J, Zhang Z-X, Bray M. Antiviral drug therapy of filovirus infections: S-Adenosylhomocysteine hydrolase inhibitors inhibit Ebola virus *in vitro* and in a lethal mouse model. *J Infect Dis* 1999; 179 (suppl I): S240-7.

■■■■ BRÈVES ■■■■

■■■■ **Base génétique de la susceptibilité aux infections.** Pourquoi le méningocoque, *Neisseria meningitidis*, saprophyte inoffensif d'une fraction non négligeable de la population, est-il chez certains individus responsable de maladies graves, potentiellement mortelles? La différence de virulence des souches s'est avérée une explication insuffisante, et c'est du côté de l'hôte qu'on est amené à chercher des différences de réaction immunitaire. On sait que l'incidence maximale des méningites se situe vers l'âge de six mois, quand diminue la concentration des anticorps maternels, avec parfois un regain à l'adolescence. Étant donné le délai de 1 à 4 semaines nécessaire à l'élaboration de nouveaux anticorps, un autre facteur protecteur, sans doute génétique, semble bien impliqué dans la différence de susceptibilité, entraînant la destruction des méningocoques par activation du complément. La *mannose-binding protein*

(MBP, appelée aussi MBL) est une lectine plasmatique qui se lie aux sucres des surfaces microbiennes, et, par le jeu de sérine protéases associées, active la voie du complément. Sa concentration, génétiquement déterminée, est corrélée à l'existence de différents allèles, mutants du premier exon ou de la région promotrice du gène *MBP*. Le rôle spécifique de ces variants de la MBP sur l'incidence de la méningite à méningocoques a été récemment étudié par un groupe du *St Mary's Hospital* à Londres [1]. Cette étude, menée sur des séries importantes de patients et de témoins, montre une fréquence des variants de la MBP très significativement plus élevée chez les patients. D'après cette étude, la voie de la MBP est un déterminant majeur d'une susceptibilité à la maladie méningococcique, et le tiers des cas de méningite dans cette cohorte est survenu chez des patients porteurs de variants géné-

tiques. Les auteurs suggèrent aussi que cette observation pourrait s'appliquer à d'autres germes incluant *Streptococcus pneumoniae* et *Haemophilus influenzae*. Cependant, une étude française récente, menée à Paris chez des enfants drépanocytaires dont on connaît la susceptibilité particulière aux infections par ces deux pathogènes (mais aussi par des salmonelles) trouve au contraire une association inverse entre variants de la MBP et accidents infectieux [2]. L'analyse des bases génétiques de la susceptibilité à l'infection est particulièrement importante car ses conclusions peuvent déboucher sur des applications tout à fait pratiques dans la prise en charge de maladies infectieuses graves.

[1. Hibberd ML, et al. *Lancet* 1999; 353: 1049-53.]

[2. Neonato MG, et al. *Eur J Hum Genet* 1999; 7: 679-87.]

SRD