



Du rejet à la symbiose. Théorie générale de la physiologie et de la pathologie liées aux relations hôte humain-monde infectieux. Contribution de la médecine tropicale.

Francis Parc, Didier Vitrac, Jean-Pierre Cambus

► **To cite this version:**

Francis Parc, Didier Vitrac, Jean-Pierre Cambus. Du rejet à la symbiose. Théorie générale de la physiologie et de la pathologie liées aux relations hôte humain-monde infectieux. Contribution de la médecine tropicale.. 2012. hal-01475009

HAL Id: hal-01475009

<https://hal.science/hal-01475009>

Preprint submitted on 23 Feb 2017

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Du rejet à la symbiose. Théorie générale de la physiologie et de la pathologie liées aux relations hôte humain-monde infectieux. Contribution de la médecine tropicale.

Francis PARC †(1), Didier VITRAC (2)*, Jean-Pierre CAMBUS (3)

(1) Docteur en médecine, Biologiste du service de santé des armées, Anatomopathologiste. Unité de biologie. Institut Louis Malardé. 98713 Papeete. Polynésie Française.

(2) Pharmacien, Biologiste médical, Documentaliste médical. Centre hospitalier universitaire Sud Réunion. B.P 350. 97448 Saint Pierre Cedex. France

(3) Docteur en médecine, Hématologiste, Maître de conférence des universités. Centre hospitalier universitaire de Rangueil. 1, avenue du Pr Jean Poulhès 31059 Toulouse Cedex, France

*Auteur correspondant: Didier VITRAC. Centre hospitalier universitaire Sud Réunion. B.P 350. 97448 Saint Pierre Cedex, France

Tel. +262 692 09 32 59. Fax. +262 262 27 26 47. Courriel. vitracdi@yahoo.fr

Résumé

Pour les auteurs le mot symbiose, du grec *sumbiōsis* retrouve son sens originel et regroupe toutes les formes du « vivre ensemble » qu'elles soient bénéfiques, neutres ou néfastes pour l'hôte (mutualisme, commensalisme, parasitisme). La symbiose est omniprésente dans le monde vivant. Elle est observée entre les agents infectieux, chez les vecteurs des maladies tropicales, chez l'homme dans notre physiologie et nos pathologies. La symbiose immunodépendante des agents infectieux et de l'hôte est le versant contraire et complémentaire de l'immunité de défense et de rejet. Cette dualité est commune dans les fonctions biologiques.

Notre théorie globale, cohérente et fertile apporte une vue d'ensemble des différentes localisations et des mécanismes de la symbiose impliquant les agents infectieux et l'hôte humain. Elle s'inscrit dans un continuum évolutionniste à quatre dimensions complémentaires. Un mouvement déterministe qui conduit progressivement de la symbiose phénotypique comprenant l'exosymbiose (métazoaires, protozoaires, levures, bactéries, virus) suivie de l'endosymbiose tissulaire (métazoaires, levures), cytoplasmique et nucléaire (protozoaires, levures, bactéries, virus à ARN), à l'endosymbiose génomique (ADN mitochondrial, virus à ADN, rétrovirus, éléments transposables) qui est le but final de l'évolution symbiotique, conduisant aux gènes humains. En conséquence la barrière entre phénotype et génotype serait perméable. Un processus immunologique qui va de l'immunopathologie inflammatoire à l'état immunophysiologique non inflammatoire. Un processus qui conduit du parasitisme initial au commensalisme et mutualisme jusqu'à l'apparition de nouvelles espèces.

Etayé par l'expérience et les observations du premier auteur en médecine tropicale associée à une recherche bibliographique poussée, sont définies chez l'homme avec un nouveau regard et de nombreux exemples, les différentes formes de symbioses physiologiques et pathologiques. Les mécanismes généraux de contrôle de la symbiose sont étudiés. Ils comprennent l'immunologie de rejet et de tolérance. L'immunité innée comporte une hypothèse concernant les mécanismes évolutionnistes de reconnaissance du « matériel inné » et l'immunité adaptative de tolérance une hypothèse sur le rôle de l'antibody dependent cell tolerance (ADCT) faisant intervenir les anticorps facilitants cytophiles dans le processus de la symbiose immunodépendante. Ils comprennent ensuite l'action primordiale des facteurs de croissance et de différenciation dans les mécanismes de symbiose. Dans ce contexte, nous énumérons dix voies de recherches et d'applications en science fondamentale (« soi génomique », « matériel inné »), en épidémiologie, en prévention (endomembrane nucléaire, vaccination symbiogène) et en thérapeutique (dont les thérapies par différenciation) sous l'angle de notre théorie, pouvant mobiliser les internistes, infectiologues, oncologistes, biologistes, immunologistes, généticiens, épidémiologistes, nutritionnistes, botanistes, évolutionnistes.

INTRODUCTION

Pour les auteurs le mot symbiose, du grec *symbiōsis* retrouve son sens originel, et regroupe toutes les formes du « vivre ensemble » qu'elles soient bénéfiques, neutres ou néfastes pour l'hôte (mutualisme, commensalisme, parasitisme). La symbiose est omniprésente dans le monde vivant. La théorie « Du rejet à la symbiose » et le concept de la symbiose immunodépendante que nous exposons incluant le mécanisme supposé de l'antibody-dependent cell-mediated tolerance (ADCT) est le résultat des observations du premier auteur et d'une recherche bibliographique approfondie. Cette dualité est commune dans les fonctions biologiques. Dans les populations africaines et océaniques, massivement infectées [1,2] les tableaux cliniques sont souvent moins sévères ou différents de ceux observés chez les sujets neufs des pays tempérés [3]. Parmi ces grandes endémies, l'hépatite virale B, en Polynésie Française fut une simple découverte de laboratoire (communication personnelle). Le paludisme en Afrique présente des formes létales d'autant moins fréquentes que sa transmission est plus intense et permanente [4]. Ces paradoxes traduisent une tolérance acquise par ces populations, et transmise phylogénétiquement depuis des millénaires. Cet exposé d'observations cliniques vécues en milieu tropical accompagné d'interprétations logiques et novatrices en biologie, immunologie, épidémiologie, émaillé de considérations ontogéniques et phylogénétiques, a quatre objectifs. (a) Valider notre théorie générale de la physiologie et de la pathologie liée aux relations hôte humain-monde infectieux, basée sur le concept de la dualité synchrone et/ou successive du rejet et de la symbiose. Cette dernière est dans un premier stade une exosymbiose cutanéomuqueuse. Par leur tropisme vers l'hôte, ces exosymbiotes, selon leur nature, deviennent endosymbiotes tissulaires, cytoplasmiques, nucléaires et génomiques. (b) Démontrer le rôle essentiel des différents stades de symbiose dans la physiologie et la pathologie. Les mécanismes connus ou vraisemblables sont exposés. Les modifications phénotypiques et génotypiques des agents infectieux et de l'hôte sont décrites. (c) Valider l'omniprésence de la tolérance immune de différenciation. (d) Définir de nouvelles stratégies de recherche et développer les applications sous le

regard de la symbiogenèse. En définitive, notre théorie globale, cohérente et fertile conduisant à plusieurs hypothèses logiques s'inscrit dans un continuum évolutionniste à quatre dimensions complémentaires.

a) Continuum de la symbiose des agents infectieux dans l'espèce humaine

Exosymbiose-----> Endosymbiose Tissulaire cytoplasmique nucléaire ----->Endosymbiose génomique
 Metazoaires----->Metazoaires
 Protozoaires----->Protozoaires
 Levures----->Levures
 Bactéries----->Bactéries----->ADN mitochondrial
 Virus----->Virus----->Virus/Eléments transposables

b) Continuum de l'état phénotypique à l'état génotypique des agents infectieux dans l'espèce humaine

Etat phénotypique----->Etat phénotypique----->Etat génotypique (Au moins pour les structures bactériennes codées dans le génome hôte/Virus/Elements transposables)

c) Continuum du statut immunologique de l'espèce humaine vis à vis des agents infectieux

Rejet----->Contrôle de la multiplication----->Tolérance
 Immunopathologie aigüe----->Immunopathologie chronique(+)------>Etat immunophysiologique
 Inflammation(+++)----->Inflammation(+)------>Pas d'inflammation
 (F. de croissance(+++))----->F. De croissance(+)------>F. de croissance(+)-)
 (Differentiation(+)-)-----> Differentiation(+) ----->Differentiation (+++))

d) Continuum dans le relation espèce/agents infectieux

Parasitisme aigüe----->Parasitisme chronique(+)------>Commensalisme mutualisme----->Sous espèce/Espèce

Fig 1. Symbiose. Continuum évolutionniste à quatre dimensions complémentaires a,b,c,d, conduisant à l'apparition de nouvelles espèces.

SYMBIOSE ENTRE LES AGENTS INFECTIEUX CHEZ L'HOMME

- Ces symbioses sont observées chez les parasites [5] les bactéries [6] les virus et les vecteurs d'agents infectieux. Elles permettent de mieux comprendre certaines modifications du pouvoir pathogène d'un agent. L'immunodépression lymphocytaire T accompagnant l'accès palustre simple [7] conditionne les réactions de l'hôte à une infection concomitante à Epstein barr virus (EBV) qui est à l'origine du lymphome de Burkitt [8]. Notons également les synergies pathogènes salmonelles/schistosomes et VHB/virus delta. Les bactéries du genre *Wolbachia* vivent à l'état de symbiose dans le cytoplasme du nématode *Onchocerca volvulus* [9] et de nombreuses autres filaires pathogènes [10]. Chez les protozoaires parasites apicomplexan (*Plasmodium falciparum*, *Toxoplasma gondii*, *Cryptosporidium parvum*), l'apicoplaste serait une bactérie vestigiale du cytoplasme. Chez toutes les bactéries, des transferts horizontaux de caractères nouveaux sont véhiculés par des plasmides ou des bactériophages.

Ces transferts d'endosymbiotes bactériens sont le support de nombreuses résistances aux antibiotiques. Les endosymbiotes viraux infectent l'ensemble des agents précédents [11]. Les symbiotes des agents infectieux peuvent être la cible de traitements en particulier antibiothérapeutiques [12,13]. • Symbiose chez les vecteurs. Les vecteurs des parasitoses (paludisme, filarioses, etc.) tolèrent un cycle tissulaire complexe de l'agent infectieux, [14]. Celui ci devient spécifique du vecteur. Ce dernier, en devenant anthropophile accessoire puis strict, assure le passage direct du parasite chez l'hôte au stade intratissulaire.

SYMBIOSE NON PATHOGENE CHEZ L'HOMME

Dans la symbiose physiologique la relation agent infectieux-hôte n'est préjudiciable ni à l'un ni à l'autre. Au mieux, ils en tirent mutuellement bénéfice.

Exosymbiose • Chez les métazoaires. Dans l'intestin, certains cestodes (*Railletina celebensis*, *Taenia saginata*, *Taenia solium*) et quelques némathelminthes (*Trichiuris trichiura*, *Enterobius vermicularis*) sont le plus souvent bien tolérés. • Chez les protozoaires. En milieu tropical, la flore intestinale habituelle comprend des amibes dont *Entamoeba coli*, qui n'est jamais pathogène. • Les levures du genre Candida ont plusieurs espèces saprophytes de la flore cutanée, vaginale ou intestinale (*Candida albicans*, *Candida tropicalis*, etc.). *Malassezia furfur*, responsable du pityriasis versicolor, est un saprophyte cutané, surtout tropical. La composante immunologique de cette exosymbiose est révélée par la dermatose seborrhéique [15] chez le sujet infecté par le virus de l'immunodéficience humaine-1 (VIH-1). • Chez les bactéries. Sur la peau, de nombreuses bactéries sont présentes (*Staphylococcus aureus*, *S. epidermidis*, etc.). Elles sont potentiellement pathogènes, mais participent également à l'eutrophie de l'organe. La muqueuse oropharyngée accueille une flore bactérienne diversifiée (streptocoques du groupe A, *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis*, *Haemophilus influenzae*, corynébactéries, etc.). Des cofacteurs locaux ou généraux sont nécessaires pour entraîner les pathologies dues à ces germes après une effraction de la barrière muqueuse. Dans le tube digestif, les bactéries sont très abondantes. Elles assurent la synthèse de nutriments indispensables (facteurs vitaminiques) ; participent à la digestion des aliments ; ont un rôle de protection contre les infections par compétition avec les nouveaux arrivants et sécrètent des

bactériocines. Ces différentes fonctions sont celles d'un véritable organe supplémentaire. Pour prix de l'hospitalité, ces bactéries abandonnent leur liberté de reproduction, régie hors contrôle par la seule présence d'éléments nutritifs. Cette liberté devient limitée, adaptée. Une sélection des espèces apparaît. La variété de celles-ci s'adapte à l'alimentation. Cette exosymbiose fonctionnelle est soumise à un contrôle du système immunitaire depuis la muqueuse. Les cellules dendritiques des plaques de Peyer interviennent dans la sélection, ainsi que les IgA sécrétoires [16]. La flore vaginale normale est elle aussi plurimicrobienne. • Chez les virus, les cavités naturelles renferment de nombreuses espèces à l'état saprophyte (entérovirus, rotavirus, etc.).

Endosymbiose phénotypique, dans les tissus, le cytoplasme et le noyau des cellules • Chez les helminthes tropicaux *Mansonella perstans* est l'exemple d'une endosymbiose tissulaire parfaite. Les adultes sont intradermiques, les microfilaires sanguicoles. Aucune pathologie notable n'est reliée à cette symbiose [17]. On est en présence d'une xénogreffe tissulaire réussie, aussi bien des adultes que des embryons. • Chez les protozoaires, le portage asymptomatique de gamétocytes de *P. falciparum* chez le sujet immunisé vivant en zone d'endémie est une endosymbiose cytoplasmique [18,19]. Cet état paraphysiologique est acquis durant la vie du sujet. Celui-ci est le seul réservoir de virus du cycle de transmission. En échange de ce portage, l'hôte est épargné des manifestations pathologiques [20].

• Chez les bactéries. Un exemple d'endosymbiose cytoplasmique réussie sont les bactéries vestigiales retrouvées dans le cytoplasme de toute cellule eucaryote, sous forme de mitochondries. Leur nombre est en moyenne de 1500 par cellule chez l'homme. Elles apportent des fonctions essentielles à la cellule-hôte : respiration, potentiel enzymatique important. Elles sont dotées de leur propre ADN. Selon certains auteurs l'ADN manquant à ces vestiges a rejoint l'ADN de la cellule hôte [21,22,23]. Il s'agit là d'un cas d'évolution de l'endosymbiose cytoplasmique vers l'endosymbiose génomique. • Chez les virus. L'endosymbiose nucléaire se voit chez les virus à ADN à simple brin et à double brin, qui se répliquent dans leur grande majorité dans le noyau de l'hôte à l'extérieur du génome. Le Circovirus (ADN simple brin) est présent et asymptomatique chez la plupart des humains dans leurs principaux organes. Parmi les

virus à ADN à double brin, nous classons le VHB selon le mode de réplication de son génome en endosymbiote nucléaire ou son ADN n'intègre pas l'ADN de l'hôte (90% des cas) et en endosymbiote génomique lorsque son ADN intègre l'ADN de l'hôte (moins de 10% des cas). L'endosymbiose nucléaire du VHB dans les états de porteur du virus en tolérance immunitaire ou en portage inactif se caractérise par l'absence de signes cliniques. Nous faisons référence dans ce cadre à une étude épidémiologique sur le VHB initiée en 1978 par le premier auteur en Polynésie Française [3]. Menée sur la population de trois îles l'étude comportait l'analyse des traceurs sériques disponibles à l'époque (AgHbs, AcHbs, AgHbe, AcHbe, AcHbc) ainsi que l'analyse de l'immunité cellulaire in vitro et des phénotypes HLA [24]. L'île de Rapa montrait un statut particulier où la prévalence massive de l'infection atteignait 96 % sans signe clinique ou immunopathologique dans la majorité de cette population. Les porteurs de l'AgHbs s'élevaient à 65 % de la population. Les sujets porteurs de l'AgHbe et donc présumés infectieux (30 % des sujets porteurs de l'AgHbs) étaient également indemnes de manifestation clinique ou immunopathologique. Aucune corrélation significative n'était trouvée avec les tests d'immunité cellulaire ou les marqueurs HLA. Un sous type particulier du VHB suggérant une atténuation de la souche virale par modification phénotypique a été décrit ultérieurement dans cette population [25]. Il s'agit d'un état de tolérance immunitaire généralisé au VHB dans cette population et donc certainement d'un état d'endosymbiose nucléaire très répandu et inoffensif avec un sous type particulier du VHB. Une tolérance à ce virus est transmise de la mère à l'enfant selon toute vraisemblance avec le passage transplacentaire de l'AgHbe ; antigène qui favoriserait la tolérance immunitaire au virus [26].

Endosymbiose génomique • Virus. Chez l'homme nous mentionnons le cas des sujets contrôleurs du rétrovirus VIH (ARN simple brin) sans signe clinique décelable [27].

- Eléments transposables (ET). La découverte initiale des éléments mobiles du génome par Barbara McClintock en 1956 permit l'établissement de la grande famille des ET. Les ET auraient une origine infectieuse et nous en avons la conviction. Ils sont devenus les vestiges actifs de virus ancestraux à ADN [28] et à ARN [29] qui se sont symbiosés au sein de notre ADN et ont perdu ou inactivé dans leur

ensemble leur gène d'enveloppe env [30]. L'ADN génomique humain est constitué d'environ 45% d'ET transmissibles à la descendance car inscrits dans la lignée germinale [31] ; notre ADN codant (euchromatine) ne représentant que 1.2 % et se composant d'environ 20 000 gènes [32]. La classification la plus récente des ET de 2007 [33] propose chez les eucaryotes les éléments de classe I appelés Retrotransposons et les éléments de classe II appelés DNA transposons.

Pour les auteurs la logique biologique de la transposition et donc de la mobilité des ET au sein du génome qui comprend une répllication indépendante de celle de l'ADN génomique, est infectieuse et symbiotique. Ces éléments envahissent leur biotope unique qui est le génome au même titre que les virus et les bactéries envahissent une niche écologique. Ces éléments initialement étrangers ont pour finalité une insertion ultime au sein de notre ADN génomique comme gène actif à part entière et ne la trouve qu'avec difficulté. Ils sont donc obligés de se multiplier et de se mouvoir le plus souvent au hasard par transposition dans le génome, dans cette tentative d'insertion ultime longuement renouvelée. Au fil des transpositions, ils peuvent perdre tout ou partie de leur matériel nucléotidique par délétion, voire disparaître. Nous pensons que ce mécanisme de transposition est sous tendu au sein de notre génome hôte par un système de reconnaissance non immunologique du «soi génomique » [34] et du « non soi génomique », qui reconnaît un vrai gène humain par rapport à une entité génique étrangère qui cherche à s'insérer dans un locus. Ce système doit utiliser des senseurs, des signaux, qui permettent cette reconnaissance. Les séquences des ET qui présentent une étrangeté jusqu'aux quasi gènes peu divergents des gènes humains sont l'objet de mécanismes qui favorisent leur transposition. Cette assertion est corroborée par Sabot et al qui pense que la transposition des retrotransposons Long terminal repeat (LTR) s'effectue même en l'absence de séquences Open reading frame (ORF) permettant la dimérisation, le packaging, et l'intégration, utilisant alors des signaux encore inconnus [35]. Pour d'autres auteurs le système de reconnaissance des acides nucléiques des ET fait intervenir la voie épigénétique des petits ARN avec le phénomène de l'ARN interférence (RNA i) [36]. Dans le processus d'endogénisation certainement multifactoriel qui conduit vers le « soi génomique », nous pensons que la co évolution des

séquences palindromiques du génome et de celles des extrémités des éléments transposables est un facteur à prendre en considération. Une fois que l'endogénisation de l'ET est complète et qu'il est reconnu comme « soi » le phénomène de la transposition dans le génome disparaît définitivement. Il apparaît alors sous forme d'introns muets le plus souvent ou d'exons codants avec une moindre fréquence.

- Quelle est l'importance biologique des ET dans notre génome ? De nombreuses activités nécessaires à la vie sont maintenant connues pour être codées par des gènes qui sont des séquences domestiquées d'ET [37]. Nous portons une attention particulière aux télomères situés à l'extrémité des bras chromosomiques dont on connaît l'importance du raccourcissement progressif dans le vieillissement de la cellule et de l'organisme [38], dans l'apoptose cellulaire [39], dans l'apparition des maladies liées à l'âge (maladies cardiovasculaires, neurodégénérescences) et les cancers [40]. Ces séquences télomériques sont chez la drosophile une répétition de non LTR retrotransposons, Het-A et TART [41]. La télomérase, enzyme de la synthèse des télomères est une transcriptase inverse, obligatoire chez les rétrovirus et les retrotransposons, signant une filiation quasi certaine entre les ET et la télomérase chez les eucaryotes et donc chez l'homme [42]. L'interaction télomères/télomérase/endomembrane nucléaire nous intéresse particulièrement. Les télomères et la télomérase ont une cinétique vers l'enveloppe nucléaire qui nous fait penser au phénomène de l'export nucléaire des virus ou se produit une interaction avec les membranes phospholipidiques de l'enveloppe du noyau. Les télomères migrent vers la périphérie du noyau et l'enveloppe nucléaire [43]. Chez la levure, la formation du bouquet chromosomique est conditionnée par l'ancrage des télomères au feuillet interne de la membrane nucléaire [44]. Il existe une fixation et une interaction des télomères avec l'endomembrane nucléaire faisant intervenir différentes protéines ((Ku, Silent information regulator2 (Sir2), Sir3, Sir4, establishes silent chromatin (Esc1)) [45]. Le complexe enzymatique télomérase qui permet l'élongation des télomères pendant la phase S de la mitose migre en grande partie vers la périphérie du noyau au niveau de l'enveloppe nucléaire, là où sont fixés et ancrés les télomères [46]. Nous pensons que la synthèse des télomères et l'activité de la télomérase qui font

intervenir l'interaction avec l'endomenbrane nucléaire, sont conditionnées par une intégrité de cette membrane. Dans cette logique, les auteurs proposent un régime diététique régulier à quatre composants favorisant potentiellement l'intégrité fonctionnelle de l'endomenbrane nucléaire et en conséquence celle des télomères et de la télomérase limitant possiblement leur raccourcissement. Les premiers sont les acides gras Oméga 3 d'origine marine ; Acide éicosapentaénoïque (EPA) et Acide docosahexaénoïque (DHA), trouvés dans les poissons gras, connus pour ralentir le raccourcissement des télomères par une action anti oxydante et pour augmenter l'activité de l'enzyme télomérase dans les cellules normales [47]. Les second sont les isoflavones naturelles, daidzéine et génistéine, trouvées en quantité dans le soja et le kudzu (*Pueraria lobata*) connues pour favoriser la stabilité des télomères et participer à la réduction potentielle du risque de cancers de la tête, du cou, du poumon, du sein et de la prostate [48]. Le troisième est le resveratrol, polyphénol antioxydant trouvé dans les vins rouges [49] avec un siège d'action au niveau du feuillet interne de la membrane nucléaire [45], connu comme activateur naturel de l'enzyme Sir2 avec une activité NAD(+)-dépendante deacetylase qui maintien intact la chromatine télomérique. Le quatrième est la vitamine E trouvée dans les huiles, dont la forme α -tocopherol se localise en certains points des membranes cellulaires et inhibe l'effet déstabilisant des produits de l'hydrolyse lipidique que sont les lysophospholipides et les acides gras libres et ainsi stabilise les deux couches lipidiques membranaires, empêche leur fusion et participe ainsi à l'intégrité et à la fonctionnalité de ces membranes [50]. Par ailleurs la vitamine E possède dans ses formes α -tocopherol et γ -tocopherol une activité anti-oxydante pour protéger les lipides membranaires polyinsaturés et une activité antiapoptotique [51].

- Avec les ET, la barrière séparant le matériel infectieux acquis du matériel génétique inné est franchie [52]. L'organisme serait en partie la résultante d'une symbiose fonctionnelle millénaire et toujours active comprenant l'exosymbiose cutanéomuqueuse, l'endosymbiose phénotypique, tissulaire, cytoplasmique et nucléaire et l'endosymbiose génomique. Chez l'homme aussi, nos accumulations d'histoires infectieuses perdurent aujourd'hui et participent à notre évolution.

SYMBIOSE PATHOGENE CHEZ L'HOMME

L'immunopathologie est le support de la clinique. L'anatomie pathologique des réactions inflammatoires varie du rejet aigu à la symbiose. Les agents infectieux responsables sont engagés dans la voie de la symbiose.

Exosymbiose • Le trichocéphale, nématode à développement intraluminal bénin peut devenir pathogène lors d'une infestation massive. C'est le cas aussi de protozoaires (*Giardia intestinalis*, *Cryptosporidium*, microsporidies), de levures, de bactéries (shigelles, vibrions,...) et de virus (rotavirus, adénovirus,...).

Endosymbiose phénotypique, dans les tissus, le cytoplasme et le noyau des cellules • Métazoaires. Dans les filarioses lymphatiques, les vers adultes sont dans les vaisseaux lymphatiques et les microfilaires dans le sang. L'endosymbiose tissulaire des adultes est plus ou moins longue et invalidante suivant les espèces (genre *Brugia* ou *Wuchereria*) et les individus. L'intensité clinique est relativement modérée pour *Wuchereria bancrofti* var. *pacifica*, signe d'une tolérogenèse.

• Protozoaire en endosymbiose cytoplasmique : *Plasmodium falciparum* est intracellulaire dans les hépatocytes et dans les hématies. Les facteurs de croissance et de différenciation jouent un rôle primordial dans le cycle parasitaire. La multiplication des trophozoïtes jusqu'au stade rosace chez le sujet neuf fait intervenir vraisemblablement des facteurs de croissance ubiquitaires de type insulín-growth factor (IGF) [53] ou plus spécifiques de type granulocyte macrophage-colony stimulating factor (GM-CSF) [54], libérés en présence de *P. falciparum* par les globules blancs périphériques. Lorsque l'immunité s'installe, le mécanisme de rejet qui comprend pour l'essentiel l'erythrophagocytose splénique, l'interféron [55] et l'antibody dependent cellular inhibition (ADCI) [56] permet de diminuer la masse parasitaire. Parallèlement le mécanisme ADCT, spécifique des antigènes de surface des hématies parasitées par les trophozoïtes (knobs), permet la libération de facteurs de différenciation par les globules blancs qui activent la gamétocytogénèse [57,58]. Le contrôle du cycle schizogonique erythrocytaire se fait progressivement et conduit à une gamétocytémie isolée qui est une endosymbiose cytoplasmique. Cette endosymbiose nécessite une immunité active [59]. La perte partielle de cette immunité par arrêt prolongé

des infections ou par immunodéficience intercurrente est suivie d'un nouveau cycle schizogonique. Elle se traduit par un accès palustre bénin. La variation phénotypique des antigènes exoerythrocytaires est concomitante de l'installation de l'endosymbiose [60,61]. L'endosymbiose cytoplasmique gamétocytaire, avec portage sain indemne de signes cliniques est, pour les deux antagonistes initiaux (hôte et parasite), une issue naturelle possible caractérisée par une masse gamétocytaire contrôlée dans les hématies, compatible avec la survie des cellules et l'homéostasie de l'hôte (figure 2).

- Bactéries. Exosymbiotes habituels de la peau et des muqueuses, les bactéries obéissent à un tropisme vers une endosymbiose cytoplasmique. Celle ci passe par une phase intermédiaire immunologique et inflammatoire. Elles vont dès lors créer une immunopathologie, aiguë, chronique et/ou auto-immune qui va jalonner leur insertion cytoplasmique définitive. Ce tropisme cellulaire final est variable selon le germe. Il est connu pour *Mycobacterium leprae* qui gagne les cellules de Schwann et pour *Chlamydia trachomatis* qui gagne les cellules épithéliales de l'urètre et de la conjonctive. L'adaptation à l'hôte s'accompagne d'une perte progressive de la rusticité des microorganismes et d'une adaptation de plus en plus étroite à l'espèce.
- Virus. Le VHB est en état d'endosymbiose nucléaire dans 90 % des cas. Les formes cliniques aiguës de rejet sont exceptionnellement fulminantes et, de manière générale, ictériques simples. L'évolution vers les formes chroniques est classique. Ces pathologies hépatiques fréquentes dénotent la prééminence du conflit immunopathologique dans les zones où la fréquence des porteurs chroniques du VHB est faible. En 2010, la prévalence AgHbs est faible (< 2%) dans les Amériques, Europe de l'ouest et Pacifique ouest développé. L'AgHbe considéré comme un inducteur de la tolérance immunitaire au VHB est aussi de faible prévalence (5.7 % des sujets AgHbs +). Par contre dans les zones à forte endémie VHB (Afrique, Pacifique ouest en développement) une forte prévalence de l'AgHbs (> 8 %) s'accompagne d'une forte prévalence de l'AgHbe (25 % des sujets AgHbs+) [62]. Il s'agit certainement dans ces zones géographiques d'un état d'endosymbiose du VHB plus avancé que dans les zones tempérées.

Endosymbiose génomique • Virus. L'intégration de l'ADN viral dans le génome de la cellule est définitive pour les rétrovirus. Le VHB dans moins de 10 % des cas d'infection intègre le génome de la cellule hôte, ce qui est l'accomplissement ultime de tout les processus symbiotiques. Cependant, cet état d'endosymbiose génomique est instable et va du portage inactif jusqu'à l'apparition du carcinome hépatocellulaire (CHC). Cette instabilité associée à certains génotypes du virus (génotype C) et à des co-facteurs carcinogènes variés (alcool, tabac, aflatoxine, co-infection hépatite C) conduit plus rapidement au CHC.

- Parmi les ET les plus complexes, les virus endogènes human teratocarcinoma-derived virus/Human endogenous retrovirus-K (HTDV/HERV-K) sont responsables du tératocarcinome humain d'origine virale [63].

Interprétation sur les maladies autoimmunes d'origine virale et les infections virales persistantes

- L'autoimmunité d'origine virale (virus ARN, ADN) accompagnée de signes immunopathologiques est un état d'endosymbiose incomplète avec une expression phénotypique incomplète. Les virus s'expriment uniquement à la surface de la cellule hôte sous forme d'antigènes membranaires présentés au système lymphoïde par le complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) ou interviendraient préférentiellement les lymphocytes T helper17 (Th17) [64]. Ils vont entraîner successivement des réponses de rejet en phase aiguë de l'infection, de contrôle, puis d'endosymbiose incomplète ou interviennent les mécanismes de molecular mimicry, bystander activation et persistent viral infection [65]. L'expression incomplète permanente ou transitoire des agents viraux crée ainsi un certain nombre de maladies autoimmunes. La réaction inflammatoire mononuclée se retrouve dans le diabète de type 1, les thyroïdites autoimmunes, la parotidite de Gougerot-Sjögren, la maladie d'Addison et le lupus érythémateux aigu disséminé [66,67].

- L'état pathogène du aux infections virales chroniques est celui d'une endosymbiose génomique immunodépendante instable avec une activation virale. L'expression phénotypique virale créera l'apparition d'une réaction inflammatoire, comme dans l'hépatite B chronique. Dans d'autres cas, l'activation virale se traduit simplement par une expression de protéines virales retrouvée dans l'expression exclusive de l'AgHbs rencontrée dans l'infection à VHB. Cette étiopathogénie est évoquée

dans la sclérose en plaques [68]. De fait, une étiologie virale en endosymbiose génomique instable devient l'hypothèse retenue pour l'ensemble des maladies de système rencontrées en neurologie, en rhumatologie, en angiologie.

- L'état initial des virus latents est une endosymbiose génomique immunodépendante stabilisée. Comme pour l'ensemble des Herpesvirus, le Human herpesvirus8 (HHV8) dans le sarcome de Kaposi [69] ne recouvre son expression phénotypique que lors d'une immunodépression comme dans le cas d'une infection par le VIH. Dans le diabète de type 2, l'étiologie autoimmune est généralement écartée au profit d'une prédisposition plurigénique. Cependant la thèse inflammatoire pour expliquer la pathogénie du diabète de type 2, de la résistance à l'insuline et de l'athérosclérose est défendue par Dandona et al [70]. L'étiologie non évoquée par ces auteurs apparaît logiquement représentée par les virus et bactéries isolés à partir des lésions endothéliales, en particulier le Cytomégalovirus [71] et qui deviennent le primum movens de l'affection.

Agents viraux et oncogénèse ● Etiologie virale des tumeurs : Le rôle des virus est prouvé dans la genèse de 15 à 20 % des cancers dans le monde en zone tempérée et tropicale [72]. Les virions sont en endosymbiose génomique, incorporés de manière relativement stable à l'ADN de l'hôte. On les retrouve dans le génome des cellules tumorales à l'état de fragments incomplets [73], sous forme de véritables gènes oncogènes [74] producteurs d'onco-proteines [75]. Les rétrovirus Human T-lymphotropic virus 1 et 2 (HTLV-1 et 2) ont une répartition en micro-foyers hyperendémiques atteignant 20 à 50 % de prévalence en Afrique Noire, en Mélanésie, en Asie, en Amérique du Sud et aux Caraïbes [76]. Dans des cas relativement rares, HTLV-1 est responsable de leucémie à lymphocyte T [77] et de troubles neurologiques. Ces endémies à HTLV sont considérées comme très anciennes, datant de plusieurs millénaires. Le virus aurait perdu progressivement dans ces foyers tropicaux une grande partie de son pouvoir pathogène et oncogène surtout dans sa forme HTLV-2 [78].

- Transformation maligne des cellules par les virus : Les virus transformants intégrés à l'ADN des cellules de l'hôte en endosymbiose génomique chronique ou latente codent des oncoprotéines interactives

avec les protéines cellulaires dans le but d'augmenter la réplication virale [79]. Dans ce processus d'oncogénèse du à une déstabilisation dans l'endosymbiose génomique, interviennent des facteurs immunitaires spécifiques participant à la symbiose virale [80], et d'autres spécifiques ou non appartenant à la cellule elle-même (interférons [81], défensines [82], protéines kinases [83], interleukines [84,85]). Ces oncoprotéines d'origine virale se comportent en facteurs de croissance ciblés [86,87].

- Le processus carcinomateux est l'équivalent d'un processus de cicatrisation ; une cicatrice, non contrôlée par les facteurs de différenciation. Tous les schémas accentuant le déséquilibre entre les trois stades successifs d'une cicatrisation (croissance, arrêt de croissance, différenciation) seront source d'oncogénèse. Devenus insensibles aux facteurs de croissance, les tissus atrophiques rencontrés en pathologie ne sont en général plus le siège d'un processus malin. Nous interprétons la carcinogenèse comme un véritable «engorgement» de la machinerie physiologique de renouvellement des tissus. L'apport de matériel cellulaire nouveau indifférencié et permanent est assuré par les facteurs de croissance. L'insertion fonctionnelle de ces cellules néoformées dans l'organe est le rôle des facteurs de différenciation. Ce processus est perturbé par l'arrivée des virus [88]. L'apparition de ce matériel nouveau perturbe la cicatrisation alors que les facteurs de différenciation ne sont plus suffisants pour assurer leur rôle.

CONSIDERATION SUR LE TROPISME SYMBIOTIQUE DES AGENTS INFECTIEUX ET LEURS TRANSFORMATIONS PHENOTYPIQUES

Les agents précédents ont en commun un tropisme pour la symbiose avec l'hôte sélectionné. • Les nématodes intestinaux tel l'ascaris, dont l'adulte est un exosymbiote de la flore intestinale, manifeste son tropisme endosymbiotique tissulaire par un cycle intra-tissulaire. • Entamoeba histolytica minuta protozoaire intestinal assure parfaitement sa reproduction. L'apparition de la forme *histolytica histolytica* est une tentative, pour l'instant encore avortée, d'évolution vers l'endosymbiose tissulaire.

- Chez les bactéries, de nombreux exemples d'exosymbiose fonctionnelle sur la peau et les muqueuses ne suffisent plus à l'agent infectieux (pneumocoque, méningocoque, entérobactéries, salmonelles). Elles évoluent vers une endosymbiose tissulaire, premier stade vers l'endosymbiose cytoplasmique.
- Chez les virus, les poliovirus par leur migration intra tissulaire en sont l'exemple type. Plus avant dans la symbiose, nous voyons l'apparition de rétrovirus qui pour se rapprocher de l'ADN de l'hôte, acquièrent une reverse-transcriptase qui leur permet à terme de s'intégrer dans l'ADN sous forme de rétrotransposons. Toutes les étapes intermédiaires de cette symbiose sont jalonnées d'une perte progressive de l'intégrité de l'agent infectieux, qui devient vestigial. En physiologie, les mitochondries ont perdu une grande partie de la structure phénotypique et génotypique des bactéries ancestrales (paroi, cytoplasme, ADN) [89]. La partie manquante de leur ADN a rejoint celui de l'hôte [90]. Les virus intégrés au génome de l'hôte ont perdu de manière générale leur pouvoir de transcription tel les rétrotransposons.
- L'agent infectieux lors de sa phase initiale de multiplication échappe au rejet immunologique par des mutations [91], traduisant la plasticité de son patrimoine génétique [92]. En pathologie tropicale la cinétique de mutation est très rapide pour les antigènes exoerythrocytaires de *P. falciparum* et les virus à ARN (virus grippal). Elle est plus lente pour les microorganismes s'intégrant à l'ADN de l'hôte (VIH, HTLV). Sur le plan de l'évolution, tous les mutants des agents infectieux présentent un pouvoir pathogène atténué par rapport à la souche dont ils sont issus [93]. Cette sélection immune est orientée vers la préservation du soi de l'hôte et de l'espèce. L'intégration définitive à l'état de symbiote stable est un processus biologique de longue durée. Celle des mitochondries des eucaryotes date des formes primitives unicellulaires de la vie sur terre. Les intégrations encore incomplètes des HTLV durent depuis plusieurs millénaires. Tous les candidats d'aujourd'hui ne sont peut être pas assurés de leur réussite définitive.

MECANISMES GENERAUX DE CONTROLE

Le principal mécanisme de défense classique contre un agent infectieux est le système immunitaire avec ses composantes innée et adaptative qui restent en alerte tout au long de la vie de l'hôte. Une inter relation

biologique constante appelée « cross talk » s'exerce entre un microorganisme vivant et le système immunitaire de l'hôte dans un sens immunogénique ou tolérogénique. Un mécanisme effecteur omniprésent est le couple facteurs de croissance/facteurs de différenciation, qui intervient également dans tous les types de relation hôte-agent infectieux.

L'immunité innée. Hypothèse évolutionniste sur l'élaboration du « matériel inné » chez l'homme

- On sait maintenant que ces mécanismes ancestraux, départ de l'immunité adaptative, possèdent une voie immunogénique et une voie tolérogénique ou les cellules dendritiques ont un rôle majeur [94]. Le bras humoral de l'immunité innée comprend des protéines actives et solubles (lysozyme, complément, défensines). Pour les auteurs, le « matériel inné » serait la conséquence de deux évolutions successives et complémentaires.

- Les acides sialiques (AS), molécules vestigiales actives d'origine bactérienne, utilisés comme marqueurs du « matériel inné » chez l'homme et comme ligands chez les microorganismes.

Ces molécules particulières à neuf atomes de carbone, variées, réactives, à forte charge électronégative, dérivées de l'acide neuraminique, sont impliquées dans de nombreux processus biologiques. Très versatiles avec les sialisations et désialisations, elles sont présentes dans la partie distale des polysaccharides membranaires (membrane plasmique et glycocalix), ce qui les met en première place dans l'interaction organisme/environnement au niveau immunologique. Bishop et al recensent des motifs communs conservés restreints aux bactéries et aux vertébrés dont l'homme (acides sialiques, glycoaminoglycanes, acide hyaluronique) [95]. Le mimétisme moléculaire dans la synthèse des AS par les bactéries avec ceux de l'hôte est décrit [96]. Certaines bactéries utilisent par un phénomène de scavenging les AS de l'hôte pour se camoufler de son système immunitaire [97]. L'extension aux autres règnes de ces motifs AS doit être envisagé (virus, champignons, protozoaires et métazoaires) compte tenu du phylum au moins pour les trois derniers règnes. Les AS, présents chez l'homme en surface cellulaire, inscrits dans notre lignée germinale, seraient une mémoire moléculaire active de notre lointaine origine bactérienne, expliquant un certain partage de notre « matériel inné » avec les ligands de surface des

microorganismes. En conséquence, au cours de l'interaction biologique (cross talk) qui se produit lors d'une infection par un microorganisme, un mécanisme de reconnaissance des AS selon leur degré d'homologie doit orienter l'immunité innée vers la voie immunogénique ou vers la voie tolérogénique. Ce mécanisme de reconnaissance fait intervenir les ligands sialiques du microorganisme et les pattern recognition receptors (PRRs) des cellules de l'hôte ou interviennent leurs carbohydrates recognition domains (CRDs) respectifs [98]. Un exemple possible de ces similarités moléculaires bactéries/homme orientant vers la tolérance et la symbiose est la présence d'un nombre restreint de phylas bactériens dans notre flore intestinale. Sur une cinquantaine de phylas seulement trois sont présents dans l'intestin de l'homme (*Bacteroidetes*, *Firmicutes*, *Actinobacterias*). Il est probable qu'une certaine identité entre les AS des bactéries intestinales et ceux de l'homme oriente cette sélection tolérogénique.

- L'activité des récepteurs de reconnaissance de l'immunité innée dans l'organisme au regard de l'évolution vers la multicellularité et l'action inhibitrice des AS sur ces récepteurs.

Nos précurseurs unicellulaires seraient les protozoaires amiboïdes sociaux qui auraient conduit dans un processus symbiotique aux eucaryotes multicellulaires [99]. Parmi eux les « sentinel cells » possèdent une activité innée d'immunophagocytose comportant la reconnaissance immunologique du « non soi » (bactéries) à l'aide de molécules sous membranaires de reconnaissance appartenant au Toll/IL-1R-like domain (TIR domain) [100], et son traitement par activation de la motilité pseudopodique et de la phagocytose. En effet, Chen et al (2007) et Sillo et al (2008) décrivent chez l'amibe *Dictyostelium discoideum*, une régulation ou deux gènes (tirA et tirC) codants pour la synthèse de protéines cytosoliques appartenant probablement au TIR domain sont activés lors d'un processus d'immunophagocytose [101,102]. Dans le prolongement Crespo et al (2009) constatent qu'une clairance des AS de surface des cellules dendritiques humaine par la neuraminidase induit une maturation et une activation du CMH avec réponse pro inflammatoire de type T helper1 (Th1) [103]. Jenner et al constatent une augmentation de l'alpha2,6-sialisation de PRRs ((Sialic acid binding Ig-like lectins (SIGLECs)) à la surface des cellules effectrices de la tolérogénèse ((cellules dendritiques périphériques immatures et lymphocytes T

régulateurs (Tregs)) [104]. D'autres publications vont dans le même sens [105,106]. Une sialisation des PRRs induirait une répression d'origine génique de la motilité pseudopodique et de la phagocytose. En conséquence, le phénomène délétère de cannibalisme général entre cellules chez les eucaryotes multicellulaires n'est plus possible. Chez l'homme, les cellules fixes des tissus et celles à mobilité non pseudopodique (ex : globules rouges) expriment de manière modérée des PRRs du type Toll like receptors (TLRs) découverts par Jules Hoffmann et collaborateurs. Par contre Takeda et al retrouvent une expression variable des TLRs sur les cellules ayant une motilité pseudopodique à l'état normal ou après activation (macrophages, monocytes, granulocytes, cellules dendritiques, Lymphocytes B et T, cellules natural killer, mastocytes, cellules microgliales, astrocytes, cellules épithéliales et cellules endothéliales) [107]. Parmi ces cellules, témoins de notre lointaine origine amibienne, classées essentiellement dans les cellules de l'immunité innée, les cellules dendritiques comportent des TLRs et d'autres PRRs particulièrement actifs, qui en font les principales cellules effectrices de l'immunité innée [108].

- En conclusion la voie vers la tolérance d'un microorganisme chez l'hôte au regard du « matériel inné » peut emprunter deux axes sialiques complémentaires. D'une part la similarité entre ASs du micro-organisme et de l'hôte. D'autre part une voie plus cinétique et quantitative ou une augmentation de la sialisation de la surface cellulaire et des PRRs conduit à laisser les cellules dendritiques périphériques dans leur état immature, donc tolérogène. Que la tolérance pour une bactérie conduise à un état commensal ou mutualiste et même à un état avec exacerbation de la pathogénicité est une question qui fait intervenir uniquement des facteurs intrinsèques présents chez elle comme les pathogenicity islands ou les symbiosis islands qui font parti des genomic islands [109].

L'immunité innée. La voie tolérogénique de l'immunité innée ● Dans cette voie l'introduction d'un microorganisme portant ses pathogen-associated molecular patterns (PAMPs) ou l'apparition endogène de damage associated molecular pattern (DAMPs) selon le « danger model » de Polly Matzinger [110] n'induit pas par l'intermédiaire des PRRs une maturation des cellules dendritiques périphériques. Ces cellules en état tolérogène, dans le cadre d'un phénomène de « cross tolérance » avec absence d'un signal

de costimulation activateur des lymphocytes T naïfs (signal 2), induit un état tolérogène chez les lymphocytes. La voie de l'inflammation du Nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells (NF- κ B) n'est pas activée.

L'immunité adaptive. La voie tolérogénique de l'immunité adaptive • Elle est caractérisée en amont par l'absence de maturation des cellules dendritiques. Lors d'une sollicitation immunologique, certains sous groupes de cellules dendritiques immatures périphériques, sensibilisées vers la tolérogénèse induiraient une activation des Tregs et des lymphocytes T helper2 (Th2) dans le cadre d'une coopération cellulaire ou des facteurs du micro environnement exogènes (microorganismes) et endogènes auraient aussi leur importance. D'autres facteurs interviendraient comme les molécules HLA-G du CMH de classe I [111] et les T-cell immunoglobulin domain and mucin domain 3 et 4 (TIM-3 et 4) [112]. Il se produirait alors un switch des cellules Th2 de la voie immunogénique vers la voie tolérogénique [113]. Ces cellules Th2 tolérogéniques induiraient la synthèse d'anticorps facilitants notre tolérance et la symbiose au moins a certains micro-organismes. Ils seraient différents de ceux impliqués dans les deux mécanismes immunologiques similaires que sont l'antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity (ADCC), l'antibody-dependent cellular inhibition (ADCI) et de ceux impliqués dans l'antibody-dependent enhancement (ADE), pour la bonne raison qu'ils conduisent à une contention raisonnable et contrôlée des symbiotes dans une cellule hôte qui reste fonctionnelle. Ces anticorps tolérogènes seraient les anticorps investis dans le phénomène de l'ADCT.

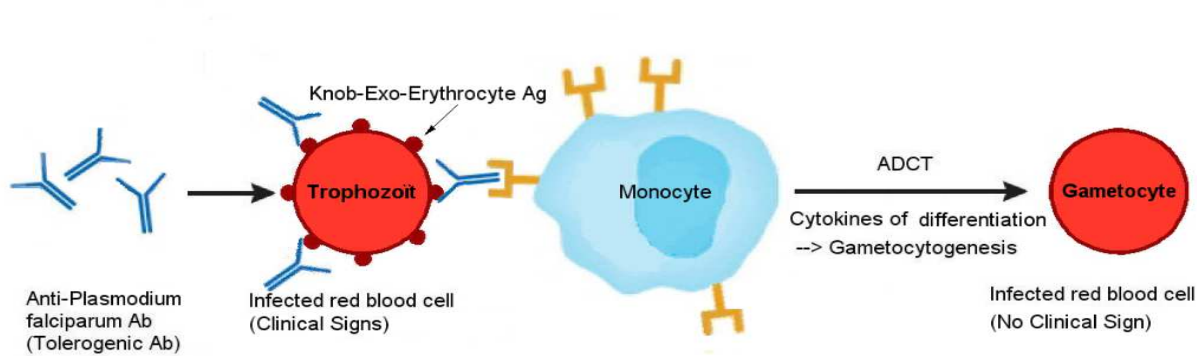


Fig 2. Mecanism of Antibody dependent cell mediated tolerance (ADCT) - e.g. Plasmodium falciparum

Ils seraient pour leur majorité cytophiles. Il est étonnant de rappeler que le premier auteur, le docteur Francis Parc, avait constaté dans les années 1970, il y a plus de quarante ans l'action tolérogénique d'anticorps cytophiles induisant une multiplication contrôlée de la forme non pathogène de *P. falciparum* que sont les gamétocytes alors qu'il était chercheur aux Instituts Pasteur du Sénégal et de Côte d'Ivoire, dans le cadre d'une étude dont l'objectif était d'étudier la capacité des anticorps protecteurs à initier un mécanisme d'inhibition de la croissance parasitaire monocyte-dépendant, en vue de l'étude d'un vaccin contre *P. falciparum* [114]. Cette constatation l'avait amené au concept de la symbiose immuno-dépendante. Cette action immunotoléro-gène est retrouvée dans les filarioses [115]. Elle est évidente dans de nombreuses infections virales [116].

- En fin de compte, la pathologie est parfois le résultat d'une réponse inadéquate de l'organisme, génératrice d'une réaction inflammatoire inappropriée. C'est elle qui peut tuer par excès (syndrome malin, maladies aiguës). Dans les maladies prolongées, la persistance et la nature des éléments mobilisés, conditionne l'anatomo-clinique (tuberculose, lèpre, chlamydias, etc.).

Transmission ontogénique et phylogénétique des mécanismes immunologiques de symbiose

La symbiose et l'immunologie de symbiose qui la sous-tend sont relativement discrètes. La transmission phylogénétique est évidente pour les mécanismes d'immunologie innée, qui sont strictement génétiques. La transmission de l'immunité adaptative de symbiose comporte deux mécanismes complémentaires, l'un ontogénique transplacentaire et l'autre phylogénétique. La transmission transplacentaire est évidente pour *P. falciparum*. Une étude de la gamétocythémie en zone d'endémie palustre dans l'est pakistanais montre que les plus jeunes enfants, de deux mois ou moins ayant encore les anticorps maternels présentent une gamétocythémie plus dense et que celle-ci diminue avec l'âge [117]. Des mécanismes analogues existent aussi pour les bactéries et les virus. La large tolérance des populations polynésiennes au VHB ne peut être seulement reliée à l'infection précoce. Une tolérance ontogénique immune au VHB est transmise par voie transplacentaire au fœtus avec pour point de départ la transmission de la mère au fœtus de l'AgHBe [118].

La défervescence du pouvoir pathogène est directement reliée à l'ancienneté millénaire de l'endémie virale dans ces populations, comme également pour les HTLV dans les zones hyper endémiques tropicales. Des anticorps tolérogènes participent à la transmission transplacentaire des agents infectieux présents dans la circulation maternelle comme dans l'exemple du VIH-1 [119]. Ces travaux ramènent à l'ADCT dont la transmission transplacentaire peut être assurée par les IgG. Cette initiation tolérogène permet à l'embryon de mettre en place ses propres mécanismes. Progressivement l'agent transmis par voie transplacentaire au fil des générations se rapproche de la symbiose et lorsque l'immunologie de symbiose pour cet agent est inscrite génétiquement dans la lignée germinale, la transmission devient phylogénétique.

Facteurs de croissance et de différenciation

- Les mécanismes de croissance/différenciation des cellules de l'hôte, actifs dans les processus de symbiose sont similaires à ceux retrouvés dans l'embryogénèse et conduisent à des états physiologiques.

Ils diffèrent de ceux présents dans la carcinogénèse ou interviennent uniquement les processus de croissance cellulaire.

- Les facteurs de croissance, nombreux, sont des facteurs mitogènes qui interviennent durant l'ontogénèse, dans le renouvellement permanent des tissus et leur cicatrisation [120] et dans les processus de symbiose. Leur importance majeure en carcinologie [121] est l'objet des travaux de l'International Society of Differentiation (ISD) [122]. La majorité d'entre eux ont une fonction ambivalente de croissance et de différenciation ou intervient entre autre le facteur soluble Wnt dans le switch croissance/différenciation au niveau cellulaire.
- Les processus de différenciation inhibent les mécanismes de multiplication [123] et permettent à la cellule d'exprimer l'ensemble du phénotype nécessaire à sa fonction. Par définition, leur action ne peut qu'aboutir à un tissu normal. Leur action sur les agents infectieux accompagne l'abandon de leur autonomie de reproduction. Les processus de différenciation sont, par excellence les processus de la symbiose.

- Facteurs endogènes circulants : ils comprennent les facteurs endogènes non spécifiques, tels que les Insulin-like Growth Factor 1 et 2 (IGF 1 et 2) [124] ; les facteurs endocriniens plus spécialisés comme l'hormone de croissance hypophysaire [125], l'insuline, œstrogènes, hormones stéroïdes [126] ; les facteurs spécifiques de lignée sanguine (erythropoïétine; Granulocyte-Colony Stimulating Factors (G-CSF). L'activité anti-inflammatoire de l'insuline est maintenant connue [127].
- Facteurs endogènes propres aux cellules : des cytokines régulent l'expression de la réponse immune, la nature et le nombre des différentes lignées mobilisées en présence de l'agent pathogène. Dans l'immunité innée, macrophages et cellules dendritiques secrètent les interleukines pro inflammatoires IL-1, IL-6, IL-8, TNF-alpha ; les cytokines IL-12 et IFN-gamma, orientant la balance Th1/Th2 vers le pôle Th1. Dans l'immunité adaptative les lymphocytes T activés secrètent les IL-2, IL-4, IL-5, IFN-gamma, Transforming growth factor-beta (TGF-beta), IL-13, lymphotoxins. Les gènes proto-oncogènes expriment des facteurs de croissance ((transforming growth factor (TGF)) [128] dont l'action n'est pas contrebalancée par des facteurs de différenciation inhibiteurs de la croissance cellulaire. Les protéines kinases constituent un réseau de messages participant à la régulation de la prolifération, différenciation, migration et à l'apoptose des cellules [129] agissant en synergie avec les signaux diffusibles précédemment décrits (facteurs endogènes circulants et hormones, cytokines). Leur exploration et leur modulation font l'objet de nombreux travaux par l'ISD.
- Facteurs de croissance et de différenciation exogènes : • L'inositol phosphoglycane, est à la fois exogènes et endogènes. Cet oligosaccharide, dérivé d'un glycolipide membranaire, joue un rôle important dans le contrôle de l'expression des propriétés cellulaires [130], augmente la sécrétion d'insuline [131], est un facteur de croissance et de différenciation [132]. Un équivalent a été retrouvé dans *Plasmodium yoelii* de la souris [133]. L'inositol phosphoglycane est largement répandu dans le monde des eucaryotes [134], chez les plantes, les protozoaires et les mammifères. • Les facteurs rétinoides sont issus du métabolisme de la vitamine A. Leur utilisation en oncothérapie est prometteuse selon l'ISD. Des succès sont obtenus dans le traitement de la leucémie aiguë promyélocytaire [135] et du cancer du col

utérin du aux papillomavirus [136]. En pathologie infectieuse, la supplémentation alimentaire en vitamine A permet la disparition des syndromes malins de la rougeole chez l'Africain [137], réduit la létalité du neuropaludisme, espace les accès palustres de réinfections, et accélère l'acquisition de la prémunition. La parasitémie initiale, réduite de 68 % chez les enfants de 12 à 36 mois, objective l'inhibition de la multiplication [138]. L'exploration immune de ces sujets montre une activation des mécanismes classiques de rejet (phagocytose, ADCI, activation des CD 36) [139], mais aucune recherche directe sur l'évolution de la gamétocytogénèse n'a encore été réalisée. L'intensité des mécanismes de rejet est rapidement contrebalancée par une activation des mécanismes de différenciation. • La vitamine D, en particulier le calcitriol, est utilisée dans la prévention et le traitement par différenciation des cancers du colon [140] et de la prostate [141]. Les premiers résultats sont moins évidents que pour les facteurs retinoïdes et restent à confirmer. • La génistéine, phytohormone du type phyto-œstrogène, faisant partie des polyphénols isoflavones est connue comme facteur de différenciation ayant une action anti tumorale dans certains cancers [142]. • Le resveratrol, autre polyphénol d'origine végétale est aussi un agent de différenciation bien connu pour son activité cardioprotectrice. Il agirait dans le glioblastome humain [143].

- Place des facteurs de croissance et de différenciation dans la pathologie : les facteurs précités sont les médiateurs de la réaction immune et partant, de la composition des granulomes inflammatoires. En parallèle, ils sont les médiateurs de la réplication et de la multiplication des agents pathogènes. Leur effet est régulé. Initialement agents de croissance, ils deviennent agents de différenciation. Les cytokines sélectionnent les lymphocytes et les monocytes impliqués dans les réactions granulomateuses ou folliculaires ganglionnaires. Dans les centres clairs, les cytokines de différenciation vont s'opposer à la multiplication lymphocytaire et différencier les lymphocytes mémoire [144].

- Place des facteurs de croissance et de différenciation dans l'évolution symbiotique : La phase de différenciation est phase tolérogène. La tolérance est minime dans les maladies aiguës. Elle gagne en importance avec l'intimité de symbiose entre l'hôte et l'agent. Tous les agents infectieux confient

progressivement leur reproduction à l'hôte. Les métazoaires libèrent leurs œufs dans les lumières des cavités naturelles ou leurs embryons dans les tissus (filarioses). Les protozoaires, dans les mêmes sites, libèrent leurs œufs dans les lumières (amibes) ou leurs gamètes dans les tissus (*Plasmodium*, *Trypanosoma*). Les bactéries suivent un processus analogue. En phase initiale, leur reproduction strictement autonome utilise les nutriments disponibles. En phase intratissulaire, elles deviennent progressivement dépendantes de facteurs de croissance de l'hôte [145]. En phase d'affection chronique, leur multiplication contenue sera contrôlée par les facteurs de différenciation. A l'extrême de l'endosymbiose phénotypique, la phase ultime est le stade mitochondrial. Ce dernier stade permet une cicatrisation complète et une reproduction conjointe du nouveau couple formé (symbiote + hôte). Chez les virus, les mêmes phases sont retrouvées. Celle de réplication intense avec cytolysse des cellules infectées, est remplacée par un contrôle de cette multiplication. A l'extrême, le virus se reproduira avec le génome de la cellule hôte.

- L'immunopathologie, expression des actions de tous les acteurs précédents, est en fait l'histoire progressive de l'adoption dans la cicatrisation normale d'un élément étranger. Celui-ci doit être façonné, modifié, contrôlé, pour que la xénogreffe soit réussie.

DOMAINES DE RECHERCHE ET D'APPLICATION

Considérations sur l'évolution biologique des espèces et leur adaptation au milieu. Nous pensons avec Corning que l'adaptation et l'évolution des espèces au milieu environnant est un phénomène intégratif (holistic darwinism) [146], plus rapide qu'on ne le pensait [147], incluant les mutations, les processus de symbiose, les phénomènes épigénétiques (DNA methylation, non-coding RNAs, transposable éléments) [148] et les phénomènes de horizontal gène transfert bien connus chez les bactéries et soupçonnés chez les animaux [149], l'ensemble apportant une plasticité insoupçonnée dans l'adaptation des espèces au milieu environnant. La pression symbiotique étant selon nous universelle dans

la nature, nous soulignons l'importance des processus de symbiose dans la complexification du vivant chère au naturaliste Jean baptiste De Lamarck. Nous relevons également l'importance de la maintenance du patrimoine dans la phylogénie. Nos acides sialiques semblent remonter des bactéries à l'homme et nos endocannabinoïdes aux précurseurs unicellulaires des animaux et des plantes [150]. Enfin, quel est l'impact de l'utilisation mondialisée et justifiée pour notre longévité individuelle, des antibiotiques et de la vaccination sur l'écologie de la symbiose ?

Echelle étio-immuno-pathologique des agents infectieux. Chaque agent infectieux de toute nature est à un stade plus ou moins avancé de symbiose avec l'hôte cible. Tous s'engagent dans cette voie, en obéissant à un tropisme biologique évolutif (acquisition de structures compatibles avec des récepteurs de l'hôte). Une échelle de pathogénicité de chaque agent en fonction de son état de relation (profondeur d'intimité avec l'hôte) peut être établie.

- L'agent rustique, nouveau pathogène pour l'espèce (virus de la grippe espagnole, virus Ebola), sera responsable d'une maladie suraiguë avec disparition de l'agent et souvent de l'hôte. Dans ce cas, les facteurs de croissance ont été pratiquement seuls en jeu ; les agents infectieux se multiplient parallèlement aux cellules de défense. L'apparition d'une nouvelle souche pathogène anthropophile obéit à la loi des mutations de cet agent initialement zoophile. La création de structures moléculaires reconnues par les récepteurs humains signe sa nouvelle pathogénicité. L'apparition rapide de facteurs de différenciation acquis conditionnera la forme aiguë simple sans létalité.

- Dans la maladie chronique, la cohabitation est longue. La réaction inflammatoire est souvent le mécanisme pathologique. L'agent insuffisamment symbiosé présente encore une incompatibilité rémanente avec le système HLA. La mobilisation du système lymphoïde avec juxtaposition de rejet inefficace, de contrôle incomplet, de multiplication de l'agent et d'insuffisance de différenciation, crée l'immunopathologie. Durant cette cohabitation, l'agent est devenu spécifique de l'espèce de l'hôte.

- La cohabitation deviendra définitive avec la symbiose parfaite. Elle est intégration définitive à bénéfice mutuel et sans pathologie. Cette échelle étio-immuno-pathologique s'ajoute à la notion classique de virulence. L'ensemble introduit une véritable relativité dans l'appréciation du pouvoir pathogène.

Orientations dans la recherche en biologie.

- Une plus grande implication dans la recherche des mécanismes de reconnaissance du « soi génomique » et du « non soi génomique » au niveau de l'implantation des ET dans le génome peut être envisagée (phénomènes épigénétiques ?, évolution des séquences palindromiques du génome et de celles des extrémités des ET que nous soupçonnons ?). Ces investigations pourraient avoir une importance dans les phénomènes qui régissent certains processus de carcinologie et d'immunopathologie.
- Activités télomériques et endomembrane nucléaire. L'interaction biologique importante qui caractérise les télomères et l'endomembrane nucléaire nous semblent redevable d'une exploration plus importante. Le maintien d'une physiologie optimale de l'endomembrane nucléaire par les apports diététiques (oméga 3, vitamine E, génistéine, daidzéine, resvératrol) est aussi un sujet de recherche.
- Une étude plus poussée de la biologie des acides sialiques dans le cadre de la reconnaissance du « matériel inné » peut aussi être envisagée.
- Une étude de la nature des anticorps tolérogènes et du mécanisme de l'ADCT doit être conduite.

Thérapeutique anti-infectieuse par la lutte anti-symbiotes. Les endosymbiotes des agents infectieux sont indispensables à leur survie. Les bactéries sont les cibles de l'antibiothérapie antifilarienne. Les apicoplastes des *Plasmodium* sont détruits par la doxycycline [151], ceux du toxoplasme par la spiramycine. Les acidocalcisomes sont les cibles de la chloroquine [152]. La mitochondrie chez l'homme offre par antibiothérapie une perspective de traitement anti-cancéreux [153,154]. Cette stratégie déjà féconde doit être poursuivie. Une vaccinologie anti-symbiote est une voie potentielle.

La stratégie vaccinale tolérogène. Le concept général de symbiose immunodépendante pourrait être une voie d'abord des vaccins et de la vaccinothérapie. Les vaccins actuels sont tous conçus sur le rejet immun ou la concurrence d'exosymbioses fonctionnelles comme le vaccin vivant antipoliomyélitique Sabin qui rend impossible l'exosymbiose fonctionnelle intestinale des poliovirus pathogènes. La vaccination

tolérogène antipalustre est une priorité [114,155,156]. Celle-ci est d'autant plus souhaitable que les multiples candidats vaccins proposés depuis plus de vingt ans sont des échecs relatifs. Son développement ouvrirait à lui seul une voie nouvelle à la vaccinologie. Le fait qu'il s'agisse d'un vaccin antieucaryote augmente encore son importance. Son principe est une immunisation par antigène plasmodique vaccinal induisant spécifiquement l'apparition durable d'anticorps tolérogènes impliqués dans le phénomène de l'ADCT. Lors d'une contamination ultérieure par *P. falciparum*, il y aurait chez le vacciné une accélération du processus naturel de la symbiose avec l'installation d'une gamétocythémie inoffensive bien que toujours contaminante. En culture *in vitro*, l'induction de la gamétocyto-genèse dépend de facteurs environnementaux tels que la parasitémie, le stress oxydatif et l'action de certains antipaludiques (chloroquine). Cette stratégie immunologique d'accélération de la symbiose doit être proposée et explorée pour les rétrovirus. Ils sont trop proches de la symbiose pour être éliminés par un rejet. La recherche de fractions antigéniques virales [157,158] induisant une symbiose analogue à l'image de la tolérogénèse antipalustre est un sujet de recherche prioritaire dans le cadre de l'épidémie au VIH. Il s'agit, en fait, d'explorer et de reproduire le processus naturel d'endosymbiose sans signe clinique, retrouvé chez les sujets contrôleurs du VIH. Des recherches en vaccinologie symbiogène sont envisageables pour d'autres infections. Enfin le processus d'immunité passive sous forme d'immunothérapie tolérogène peut être envisagé.

Thérapies et prévention par différenciation. Nous avons montré plus haut l'importance des processus de différenciation cellulaire omniprésents dans les symbioses et lors de l'embryogénèse, conduisant à des états physiologiques et le déficit de ces processus dans la carcinogénèse. Il n'est donc pas étonnant de vouloir élargir le champ des pathologies bénéficiaires d'une thérapie par facteurs de différenciation. Le champ potentiel d'application est très vaste. Les résultats dans les syndromes infectieux aigus sont remarquables. L'atténuation du syndrome malin de la rougeole chez l'africain [159,160] et du neuropaludisme [161,162,163] par les facteurs rétinoïdes est de première importance. L'étude dans le paludisme associant supplémentation alimentaire en vitamine A et évolution de la gamétocyto-genèse n'a

pas été entreprise. Cette stratégie thérapeutique doit être étendue aux maladies dues aux infections virales chroniques et également aux maladies immunopathologiques dans leur ensemble. Leur usage nourrit de grands espoirs en carcinologie [164,165,166,167,168,169,170,171,172,173,174,175,176,177,178,179,180,181]. La résistance dans les tumeurs solides aux rétinoïdes naturels (acide rétinoïque) pourrait être combattue par la fabrication de rétinoïdes synthétiques non soumis aux processus métaboliques d'inactivation rencontrés dans ces tumeurs [182].

D'autres facteurs exogènes, devraient être les premiers employés en protocoles, car les plus accessibles. Le bénéficiaire potentiel le plus répandu est le diabète. En effet l'inositolphosphoglycane est un correcteur de l'insulinémie. Il est aussi facteur de croissance et de différenciation. Il est une voie prometteuse de contrôle de cette maladie dans sa forme de type 2 [183].

L'infectiologie gagnerait à se rapprocher davantage de l'International society of differentiation (ISD). Les démarches sont complémentaires. Le continuum étiologique infectiologie-immunopathologie-carcinologie conduit logiquement à un continuum stratégique thérapeutique.

Applications à la recherche en biologie végétale et en phytothérapie. Les facteurs de croissance et de différenciation exogènes (vitamine A, vitamine D, génistéine, resveratrol, etc.) sont très répandus dans le monde végétal. Ce constat impose la recherche orientée de nouvelles sources de molécules ayant des fonctions semblables. Les molécules végétales à activité endocrinienne phytohormones (phytoestrogènes, insuline-like, Abscissic acid [184], etc.) sont une priorité. La génistéine par exemple est un polyphénol phytoestrogène du soja et du kudzu (*Pueraria lobata*) qui s'oppose par une activité antityrosine kinase à l'action des facteurs de croissance des cellules endothéliales capillaires. Elle s'oppose par ce mécanisme à l'angiogénèse dans les tumeurs et donc à leur développement. Cette molécule pourrait également s'opposer à la participation des cellules endothéliales à l'angiopathie diabétique. Des molécules insuline-like sont retrouvées dans des plantes et utilisées en phytothérapie traditionnelle antidiabétique comme *Eugenia jambolona* Thomson à Madagascar. Le développement de la

consommation de végétaux riches en rétinoïdes dans le monde tropical n'est pas insurmontable. L'existence d'analogues des molécules précédentes chez les êtres supérieurs est vraisemblable.

Apports à l'épidémiologie moléculaire • Chez les agents infectieux, les variations phénotypiques d'adaptation symbiotique sont générales : variations antigéniques, apparition de sous espèces puis de espèces. La cinétique de ces variations dans une population naïve commence par une phase d'envahissement concomitante de la mise en route du rejet immunologique global suivi d'une phase de défervescence épidémique et d'endémisation [185] concomitante de l'installation de la symbiose globale qui s'accompagne d'une élévation de cette variation. • La pandémie mondiale du VIH-1 composée essentiellement du groupe M comporte de multiples variants génétiques avec les sous-types de A à K, des sous sous types, les circulating recombinant forms (CRFs) et les unique recombinant forms (URFs) [186]. Il existe une inter relation biologique constante (cross talk) entre le virus VIH et le polymorphisme HLA local. L'ensemble module de manière importante la cinétique épidémique par l'intermédiaire, au niveau individuel, de la pression sélective due à l'action des cytotoxique T lymphocytes (CTLs) liés aux allèles HLA de classe I [187] . La phase d'invasion et d'expansion épidémique comporte un appariement associant la séquence de consensus circulante du virus et les allèles HLA les plus fréquents dans une population ciblée [187, 188]. Il y a dans ce cas un certain monomorphisme dominant dans les phénotypes circulants du VIH-1. C'est le cas vraisemblablement de l'épidémie sud africaine qui est due presque exclusivement au sous type viral C (année 2007) [189, 190].

Cette phase d'expansion est suivie de la phase de défervescence épidémique et d'endémisation ou conformément à notre logique le processus symbiotique d'échappement immunitaire associé ou non aux allèles HLA devient majeur [191]. L'endémisation due à la pression HLA/CTL dépendante sélectionnant les phénotypes d'échappement immunitaire s'accompagne d'une augmentation du polymorphisme des phénotypes du VIH (variants d'échappement immunitaire, formes de reversion vers le virus ancestral) qui sont plus appariés au polymorphisme HLA local [187,192]. C'est le cas de l'Afrique centrale où l'on retrouve en proportion similaire les sous types A,C,D,G,H ainsi que le CRF02_AG et d'autres CRFs et

URFs (année 2007) [190]. Cette multiplication des sous-types et des autres variants est vraisemblablement un signe d'évolution favorable de l'épidémie dans cette région.

La baisse du fitness de réplication généralement admise pour les formes virales d'échappement immunitaire sont logiquement un signe supplémentaire d'évolution symbiotique favorable évitant un envahissement viral trop meurtrier tant au niveau de l'individu hôte, qu'au niveau d'une population [187,193]. Il faut noter la temporalité de la cinétique épidémique du VIH-1 ou la modélisation porte sur des espaces de dizaines voire de centaines d'années [191]. Au fil des générations, des mutations, les variants du VIH-1 deviennent moins pathogènes [194]. Cette règle peut s'appliquer dans la logique symbiotique d'adaptation à l'hôte à l'ensemble des microorganismes. • Remarque : Les pandémies grippales mondiales dont la défervescence est particulièrement rapide, ne permettent l'émergence que d'un seul type viral. Au niveau individuel et en fonction du microorganisme, la variabilité phénotypique est changeante. Elle est rapide au niveau des antigènes exoérythrocytaires de *P. falciparum* [195]. Inversement les virus de la dengue sont moins sujets à variance [196]. • Interprétation sur les infections sexuellement transmissibles. Ces maladies correspondent à des agents en état de symbiose avancée avec une utilisation de l'organe de reproduction de l'hôte et ils sont donc très dépendants de celui-ci, comme *Treponema pallidum* strictement humain et le gonocoque fragile dans le milieu extérieur. Le VHB et le VIH empruntent également et préférentiellement la voie sexuelle pour leur transmission. L'hypothèse d'une transmission sexuelle d'autres maladies, comme la sclérose en plaque [197], en sort renforcée.

Allogreffes et thérapie génique • L'étude de la xénogreffe réussie de *Mansonella perstans* chez l'homme pourrait être féconde. • L'utilisation de facteurs de différenciation dans les allogreffes peut logiquement apporter une aide au contrôle des problèmes de rejet [198]. • La thérapie génique est un protocole d'endosymbiose génomique artificiel qui utilise un virus vecteur de gènes réparateurs à transférer dans le génome des cellules de l'hôte. La pérennité du maintien des caractères acquis artificiels par ce protocole est largement conditionnée par la symbiose stable dans l'ADN du receveur que nous avons abordé dans l'étude sur les ET. Les effets colatéraux sur certains gènes natifs du génome

(oncogènes) dus aux vecteur viraux et conduisant à des états leucémiques, sont difficiles à combattre. Cependant parmi les retrovirus que nous avons caractérisé dans leur ensemble en état naturel d'endosymbiose génomique avancé, les virus HTLVs que nous avons défini plus haut comme endosymbiotes génomiques millénaires devenus peu pathogènes, pourraient être des candidats vecteurs viraux moins délétères que les autres [199].

Immunoallergologie L'immunoallergie fait partie de l'immunopathologie générale. Elle mobilise essentiellement les IgE, les polynucléaires basophiles et les mastocytes dans son expression de rejet suraiguë lors du choc anaphylactique. L'effecteur moléculaire principal est l'histamine. Dans les formes aiguës ou chroniques, d'autres éléments cellulaires interviennent dont les lymphocytes et les monocytes. Les agents responsables sont exogènes. Ils sont naturels (nutriments, pollens, champignons, acariens, etc.) ou d'origine synthétique (chimie, médicaments, etc.). La tolérance chez les sujets normaux se manifeste par l'absence de signes allergiques, qui sont l'équivalent d'un rejet immunologique. Ces allergènes étant généralement ubiquitaires, la réponse immune tolérogène aux antigènes ubiquitaires hétérophiles de type Forssman peut être un modèle d'étude intéressant [200]. Cette tolérance physiologique peut servir de guide à la mise en place des désensibilisations.

La stratégie de différenciation, utilisant les Inducible T-Cell Co-Stimulator Protein (ICOS) orientant la différenciation vers la voie tolérogénique des Tregs [201], sera comme pour les maladies infectieuses une voie pour la prévention et la thérapeutique des états et des maladies allergiques.

CONCLUSION

La symbiose entre les êtres vivants est très probablement une loi naturelle universelle qui s'applique aussi aux organismes possédant un système immunitaire et à laquelle l'être humain est soumis. Lynn Margulis, en pionnière, a élaboré dans les années 60 la théorie de l'origine des cellules eucaryotes issu de l'endosymbiose entre les formes primitives de la vie, conduisant des procaryotes aux eucaryotes et confortant le rôle fondamental de la symbiose dans l'évolution des cellules [202]. Actuellement, de plus

en plus d'adeptes conçoivent la part importante des phénomènes symbiotiques dans l'évolution des espèces.

La plupart des immunologistes et l'ensemble du monde médical a toujours considéré le système immunitaire comme un système de défense et de rejet et ce n'est que depuis les deux dernières décennies qu'une intensification des recherches sur l'immunologie de tolérance est apparue. Notre théorie globale, cohérente et fertile « Du rejet à la symbiose » participe grandement à cette mouvance. Elle suppose que la barrière entre le phénotype et le génotype est perméable dans le sens d'un continuum évolutionniste qui va du phénotype au génotype. En effet, les maladies acquises peuvent devenir à terme des caractères héréditaires. La validation du rôle primordial de la symbiose immunodépendante dans nos observations de pathologie infectieuse tropicale, permet une approche synthétique de l'immunopathologie. L'immunologie de défense et de rejet malgré d'immenses succès, atteint ses limites. Elle n'explique pas le comportement des grandes endémies. Elle ne suffit plus à concevoir de nouveaux vaccins. Nous proposons dans ce contexte des concepts et applications nouvelles pouvant mobiliser les internistes, infectiologues, oncologistes, biologistes, immunologistes, généticiens, épidémiologistes, nutritionnistes, botanistes et évolutionnistes. Nous éclairons d'un nouveau regard des applications en cours de développement comme les thérapies et la prévention par différenciation. Des succès partiels par vaccins ou immunothérapies tolérogènes, écrêtant les formes létales des maladies infectieuses dont le paludisme, seraient de grandes victoires, pour ceux qui connaissent et ont combattu ces pathologies meurtrières en Afrique et en Océanie.

Conflit d'intérêt

Non déclaré

Remerciements

Nous remercions les professeurs Michel Le Bras, Pierre Aubry, Jean Roux, Yves Buisson, Michel Abbal et André Capron pour leurs conseils tout au long de ce travail et Dany Marie Jonso pour sa collaboration technique.

“A la mémoire du Docteur Francis Parc”

Bibliographie

- [1] Niyongabo T, Mlika-Cabanne N, Barihuta T, Henzel D, Aubry P, Larauzé B. Malnutrition, tuberculosis and HIV infection in Burundi. *AIDS*. 1994; 6:851-2.
- [2] Aubry P. Reemergence of infectious diseases: example of viral diseases (from variola to Kaposi sarcoma). *Arch Inst Pasteur Madagascar*. 1996;63:48-52.
- [3] Lewis BD. Hepatitis B virus infection among native inhabitants of French Polynesia: a seroepidemiological and genetic analysis. In: Thesis. USA: University of Yale; 1981
- [4] Müller I, Genton B, Rare L, et al. Three different *Plasmodium* species show similar patterns of clinical tolerance of malaria infection. *Malar J*. 2009 ;14:158.
- [5] Slatko BE, Taylor MJ, Foster JM. The *Wolbachia* endosymbiont as an anti-filarial nematode target. *Symbiosis*. 2010;51:55-65.
- [6] Levin BR. The accessory genetic elements of bacteria: existence conditions and (co)evolution. *Curr Opin Genet Dev*. 1993;3:849-54.
- [7] Urban BC, Roberts DJ. Inhibition of T cell function during malaria: implications for immunology and vaccinology. *J Exp Med*. 2003;197:137-41.
- [8] Capdevielle P, Darie H, Barabé P. Etiological factors in Burkitt's disease. *Med Trop (Mars)*. 1983;43:227-33.
- [9] Kozek WJ, Marroquin HF. Intracytoplasmic bacteria in *Onchocerca volvulus*. *Am J Trop Med Hyg*. 1977;26:663-78.
- [10] Bandy C, Slatko B, O'Neill SL. *Wolbachia* genomes and the many faces of symbiosis. *Parasitol Today*. 1999;15:428-9.
- [11] Kent BN, Bordenstein SR. Phage WO of *Wolbachia*: lambda of the endosymbiont world. *Trends Microbiol*. 2010;18:173-81.
- [12] Hoerauf A, Specht S, Büttner M, et al. *Wolbachia* endobacteria depletion by doxycycline as antifilarial therapy has macrofilaricidal activity in onchocerciasis: a randomized placebo-controlled study. *Med Microbiol Immunol*. 2008;197:295-311.
- [13] Wiesner J, Reichenberg A, Heinrich S, Schlitzer M, Jomaa H. The plastid-like organelle of apicomplexan parasites as drug target. *Curr Pharm Des*. 2008;14:855-71.
- [14] Failloux AB, Vazeille-Falcoz M, Mousson L, Rodhain F. Genetic control of vectorial competence in *Aedes* mosquitoes. *Bull Soc Pathol Exot*. 1999;92:266-73.
- [15] Pechère M, Krischer J, Remondat C, Bertrand C, Trellu L, Saurat JH. *Malassezia* spp carriage in patients with seborrheic dermatitis. *J Dermatol*. 1999;26:558-61.
- [16] Tezuka H, Abe Y, Asano J, et al. Prominent role for plasmacytoid dendritic cells in mucosal T cell-independent IgA induction. *Immunity*. 2011;34:247-57.
- [17] Baird JK, Neafie RC, Lanoie L, Connor DH. Adult *Mansonella perstans* in the abdominal cavity in nine Africans. *Am J Trop Med Hyg*. 1987;37:578-84.
- [18] Buckling A, Read AF. The effect of partial host immunity on the transmission of malaria parasites. *Proc Biol Sci*. 2001;268:2325-30.
- [19] Smalley ME, Brown J. *Plasmodium falciparum* gametocytogenesis stimulated by lymphocytes and serum from infected Gambian children. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 1981;75:316-7.
- [20] Vanham G, Bisalinkumi E. Immunology of human *Plasmodium falciparum* malaria. *Ann Soc Belg Med Trop*. 1995;75:159-78.
- [21] Dimijian GG. Evolving together: the biology of symbiosis, part 1. *Proc (Bayl Univ Med Cent)*. 2000;13:217-26.
- [22] Dimijian GG. Evolving together: the biology of symbiosis, part 2. *Proc (Bayl Univ Med Cent)*. 2000;13:381-90.
- [23] Kleine T, Maier UG, Leister D. DNA transfer from organelles to the nucleus: the idiosyncratic genetics of endosymbiosis. *Annu Rev Plant Biol*. 2009;60:115-38.
- [24] Kostyu D, Dawson D, Ciftan E, et al. HLA in two islands of French Polynesia. *Tissue Antigens*. 1984;23:217-28.
- [25] Roux JF, Courouze-Pauty AM, Durand JP, Parc F. The HBs antigen carriage in blood donors of French Polynesia A new antigenic sub-type. *Med Trop (Mars)*. 1980;40:383-7.
- [26] Chang MH. Hepatitis B virus infection in children: epidemiology, natural course and prevention in Taiwan. *J Formos Med Assoc*. 1996;95:593-8.
- [27] Bello G, Velasco-de-Castro CA, Bongertz V, et al. Immune activation and antibody responses in non-progressing elite controller individuals infected with HIV-1. *J Med Virol*. 2009;81:1681-90.
- [28] Pritham EJ, Putliwala T, Feschotte C. Mavericks, a novel class of giant transposable elements widespread in eukaryotes and related to DNA viruses. *Gene*. 2007;390:3-17.
- [29] Sugimoto J, Schust DJ. Review: human endogenous retroviruses and the placenta. *Reprod Sci*. 2009;16:1023-33.
- [30] Hansen CN, Heslop-Harrison JS. Sequences and Phylogenies of Plant Pararetroviruses, Viruses and Transposable Elements. *Adv.Bot.Res*. 2004;41:165-93.
- [31] Biémont C, Vieira C. The influence of transposable elements on genome size. *J Soc Biol*. 2004;198:413-7.
- [32] International Human Genome Sequencing Consortium. Finishing the euchromatic sequence of the human genome. *Nature*. 2004;431:931-45.
- [33] Wicker T, Sabot F, Hua-Van A, et al. A unified classification system for eukaryotic transposable elements. *Nat Rev Genet*. 2007;8:973-82.
- [34] Misteli T. Self-organization in the genome. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009;106:6885-6.
- [35] Sabot F, Schulman AH. Parasitism and the retrotransposon life cycle in plants: a hitchhiker's guide to the genome. *Heredity*. 2006;97:381-8.
- [36] Malone CD, Hannon GJ. Small RNAs as guardians of the genome. *Cell*. 2009;136:656-68.
- [37] Volff JN. Turning junk into gold: domestication of transposable elements and the creation of new genes in eukaryotes. *Bioessays*. 2006;28:913-22.
- [38] Sahin E, Depinho RA. Linking functional decline of telomeres, mitochondria and stem cells during ageing. *Nature*. 2010;464:520-8.
- [39] Rodriguez-Brenes IA, Peskin CS. Quantitative theory of telomere length regulation and cellular senescence. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010;107:5387-92.
- [40] Murnane JP. Telomere loss as a mechanism for chromosome instability in human cancer. *Cancer Res*. 2010;70:4255-9.
- [41] Pardue ML, DeBaryshe PG. *Drosophila* telomeres: two transposable elements with important roles in chromosomes. *Genetica*. 1999;107:189-96.
- [42] Cech TR, Nakamura TM, Lingner J. Telomerase is a true reverse transcriptase. A review. *Biochemistry (Mosc)*. 1997;62:1202-5.
- [43] Gartenberg MR. Life on the edge: telomeres and persistent DNA breaks converge at the nuclear periphery. *Genes Dev*. 2009;23:1027-31.
- [44] Chikashige Y, Yamane M, Okama K, et al. Membrane proteins Bqt3 and -4 anchor telomeres to the nuclear envelope to ensure chromosomal bouquet formation. *J Cell Biol*. 2009;187:413-27.
- [45] Pandita TK, Hunt CR, Sharma GG, Yang Q. Regulation of telomere movement by telomere chromatin structure. *Cell Mol Life Sci*. 2007;64:131-8.
- [46] Tomlinson RL, Ziegler TD, Supakorndej T, Terns RM, Terns MP. Cell cycle-regulated trafficking of human telomerase to telomeres. *Mol Biol Cell*. 2006;17:955-65.
- [47] Farzaneh-Far R, Lin J, Epel ES, Harris WS, Blackburn EH, Whooley MA. Association of marine omega-3 fatty acid levels with telomeric aging in patients with coronary heart disease. *JAMA*. 2010;303:250-7.
- [48] Zhang JL, Fu Y, Zheng L, et al. Natural isoflavones regulate the quadruplex-duplex competition in human telomeric DNA. *Nucleic Acids Res*. 2009;37:2471-82.

- [49] Pallàs M, Verdaguer E, Tajés M, Gutierrez-Cuesta J, Camins A. Modulation of sirtuins: new targets for antiageing. *Recent Pat CNS Drug Discov*. 2008;3:61-9.
- [50] Quinn PJ. Is the distribution of alpha-tocopherol in membranes consistent with its putative functions? *Biochemistry (Mosc)*. 2004;69:58-66.
- [51] Park SK, Page GP, Kim K, et al. alpha- and gamma-Tocopherol prevent age-related transcriptional alterations in the heart and brain of mice. *J Nutr*. 2008;138:1010-8.
- [52] Frendo JL, Olivier D, Cheynet V, et al. Direct involvement of HERV-W Env glycoprotein in human trophoblast cell fusion and differentiation. *Mol Cell Biol*. 2003;23:3566-74.
- [53] Mizushima Y, Kato H, Ohmae H, Tanaka T, Bobogare A, Ishii A. Prevalence of malaria and its relationship to anemia, blood glucose levels, and serum somatomedin c (IGF-1) levels in the Solomon Islands. *Acta Trop*. 1994;58:207-20.
- [54] Owhashi M, Kirai N, Asami M. Temporary appearance of a circulating granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in lethal murine malaria. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. 1996;27:530-4.
- [55] McCall MB, Sauerwein RW. Interferon- γ -central mediator of protective immune responses against the pre-erythrocytic and blood stage of malaria. *J Leukoc Biol*. 2010;88:1131-43.
- [56] Chimma P, Roussilhon C, Sratongno P, et al. A distinct peripheral blood monocyte phenotype is associated with parasite inhibitory activity in acute uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria. *PLoS Pathog*. 2009;5:e1000631.
- [57] Smalley ME, Brown J. *Plasmodium falciparum* gametocytogenesis stimulated by lymphocytes and serum from infected Gambian children. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 1981;75:316-7.
- [58] Milon G, David PH. Transmission stages of *Plasmodium*: does the parasite use the one same signal, provided both by the host and the vector, for gametocytogenesis and sporozoite maturation? *Parassitologia*. 1999;41:159-62.
- [59] Buckling A, Read AF. The effect of partial host immunity on the transmission of malaria parasites. *Proc Biol Sci*. 2001;268:2325-30.
- [60] Saul A. The role of variant surface antigens on malaria-infected red blood cells. *Parasitol Today*. 1999;15:455-7.
- [61] Dodoo D, Staalsoe T, Giha H, et al. Antibodies to variant antigens on the surfaces of infected erythrocytes are associated with protection from malaria in Ghanaian children. *Infect Immun*. 2001;69:3713-8.
- [62] Merrill RM, Hunter BD. Seroprevalence of markers for hepatitis B viral infection. *Int J Infect Dis*. 2011;15:e78-121.
- [63] Bieda K, Hoffmann A, Boller K. Phenotypic heterogeneity of human endogenous retrovirus particles produced by teratocarcinoma cell lines. *J Gen Virol*. 2001;82:591-6.
- [64] Stockinger B, Veldhoen M. Differentiation and function of Th17 T cells. *Curr Opin Immunol*. 2007;19:281-6.
- [65] Fujinami RS, von Herrath MG, Christen U, Whitton JL. Molecular mimicry, bystander activation, or viral persistence: infections and autoimmune disease. *Clin Microbiol Rev*. 2006 Jan;19(1):80-94.
- [66] von Herrath MG, Oldstone MB. Virus-induced autoimmune disease. *Curr Opin Immunol*. 1996;8:878-85.
- [67] Getts MT, Miller SD. 99th Dahlem conference on infection, inflammation and chronic inflammatory disorders: triggering of autoimmune diseases by infections. *Clin Exp Immunol*. 2010;160:15-21.
- [68] Goodman AD, Mock DJ, Powers JM, Baker JV, Blumberg BM. Human herpesvirus 6 genome and antigen in acute multiple sclerosis lesions. *J Infect Dis*. 2003;187:1365-76.
- [69] Aubry P. Reemergence of infectious diseases: example of viral diseases (from variola to Kaposi sarcoma). *Arch Inst Pasteur Madagascar*. 1996;63:48-52.
- [70] Dandona P, Aljada A. A rational approach to pathogenesis and treatment of type 2 diabetes mellitus, insulin resistance, inflammation, and atherosclerosis. *Am J Cardiol*. 2002;90:27G-33G.
- [71] Lin TM, Chen WJ, Chen HY, Wang PW, Eng HL. Increased incidence of cytomegalovirus but not *Chlamydia pneumoniae* in atherosclerotic lesions of arteries of lower extremities from patients with diabetes mellitus undergoing amputation. *J Clin Pathol*. 2003;56:429-32.
- [72] Boccardo E, Villa LL. Viral origins of human cancer. *Curr Med Chem*. 2007;14:2526-39.
- [73] Ou J, Rutter WJ. Hybrid hepatitis B virus-host transcripts in a human hepatoma cell. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1985;82:83-7.
- [74] Abelev GI, Eraiser TL. On the path to understanding the nature of cancer. *Biochemistry (Mosc)*. 2008;73:487-97.
- [75] Saha A, Kaul R, Murakami M, Robertson ES. Tumor viruses and cancer biology: Modulating signaling pathways for therapeutic intervention. *Cancer Biol Ther*. 2010;10:961-78.
- [76] Gessain A, Mahieux R. Epidemiology, origin and genetic diversity of HTLV-1 retrovirus and STLV-1 simian affiliated retrovirus. *Bull Soc Pathol Exot*. 2000;93:163-71.
- [77] Raphaël M. T-cell leukemia-lymphoma in adults and other blood diseases in HTLV-I infection. *Ann Med Interne (Paris)*. 1996;147:582-5.
- [78] Azran I, Schavinsky-Khrapunsky Y, Priel E, Huleihel M, Aboud M. Implications of the evolution pattern of human T-cell leukemia retroviruses on their pathogenic virulence (Review). *Int J Mol Med*. 2004;14:909-15.
- [79] Dayaram T, Marriott SJ. Effect of transforming viruses on molecular mechanisms associated with cancer. *J Cell Physiol*. 2008;216:309-14.
- [80] Schirmacher V, Muerkoster S, Bucur M, Umansky V, Rocha M. Breaking tolerance to a tumor-associated viral superantigen as a basis for graft-versus-leukemia reactivity. *Int J Cancer*. 2000;87:695-706.
- [81] Zhang J, Yamada O, Kawagishi K et al. Human T-cell leukemia virus type 1 Tax modulates interferon-alpha signal transduction through competitive usage of the coactivator CBP/p300. *Virology*. 2008;379:306-13.
- [82] Kesting MR, Loeffelbein DJ, Hasler RJ et al. Expression profile of human beta-defensin 3 in oral squamous cell carcinoma. *Cancer Invest*. 2009;27:575-81.
- [83] Al-Beiti MA, Lu X, Liu XS. Correlation of HIPK2 expression with HPV infection and apoptosis in cervical cancer. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi*. 2009;31:434-7.
- [84] Xie J, Pan H, Yoo S, Gao SJ. Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus induction of AP-1 and interleukin 6 during primary infection mediated by multiple mitogen-activated protein kinase pathways. *J Virol*. 2005;79:15027-37.
- [85] Kobayashi A, Weinberg V, Darragh T, Smith-McCune K. Evolving immunosuppressive microenvironment during human cervical carcinogenesis. *Mucosal Immunol*. 2008;1:412-20.
- [86] Li B, Li X, Li Y et al. The effects of hepatitis C virus non-structural protein 3 on cell growth mediated by extracellular signal-related kinase cascades in human hepatocytes in vitro. *Int J Mol Med*. 2010;26:273-9.
- [87] Tsai WL, Chung RT. Viral hepatocarcinogenesis. *Oncogene*. 2010;29:2309-24.
- [88] Pereira R, Quang CT, Lesault I, Dolznig H, Beug H, Ghysdael J. FLI-1 inhibits differentiation and induces proliferation of primary erythroblasts. *Oncogene*. 1999;18:1597-608.
- [89] Delbart C. Les mitochondries : biologie et incidences physiopathologiques. Paris: Ed. Médicales internationales; 2000
- [90] Adcock GJ, Dennis ES, Easteal S, et al. Mitochondrial DNA sequences in ancient Australians: Implications for modern human origins. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001;98:537-42.
- [91] Citti C, Rosengarten R. Mycoplasma genetic variation and its implication for pathogenesis. *Wien Klin Wochenschr*. 1997;109:562-8.
- [92] Bolad A, Berzins K. Antigenic diversity of *Plasmodium falciparum* and antibody-mediated parasite neutralization. *Scand J Immunol*. 2000;52:233-9.
- [93] Ferdy JB, Godelle B. Diversification of transmission modes and the evolution of mutualism. *Am Nat*. 2005;166:613-27.
- [94] Maldonado RA, von Andrian UH. How tolerogenic dendritic cells induce regulatory T cells. *Adv Immunol*. 2010 ;108:111-65.

- [95] Bishop JR, Gagneux P. Evolution of carbohydrate antigens--microbial forces shaping host glycomes? *Glycobiology*. 2007;17:23R-34R.
- [96] Lewis AL, Desa N, Hansen EE, et al. Innovations in host and microbial sialic acid biosynthesis revealed by phylogenomic prediction of nonulosonic acid structure. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009;106:13552-7.
- [97] Vimr ER, Kalivoda KA, Deszo EL, Steenbergen SM. Diversity of microbial sialic acid metabolism. *Microbiol Mol Biol Rev*. 2004;68:132-53.
- [98] Zhuravleva MA, Trandem K, Sun PD. Structural implications of Siglec-5-mediated sialoglycan recognition. *J Mol Biol*. 2008;375:437-47.
- [99] Seravin LN, Gudkov AV. Amoeboid properties of cells during early morphogenesis and the nature of a possible protozoan ancestor of Metazoa. *Zh Obshch Biol*. 2005;66:212-23.
- [100] Imler JL, Hoffmann JA. Toll and Toll-like proteins: an ancient family of receptors signaling infection. *Rev Immunogenet*. 2000;2:294-304.
- [101] Chen G, Zhuchenko O, Kuspa A. Immune-like phagocyte activity in the social amoeba. *Science*. 2007;317:678-81.
- [102] Sillo A, Bloomfield G, Balest A, et al. Genome-wide transcriptional changes induced by phagocytosis or growth on bacteria in *Dictyostelium*. *BMC Genomics*. 2008;9:291.
- [103] Crespo HJ, Cabral MG, Teixeira AV, Lau JT, Trindade H, Videira PA. Effect of sialic acid loss on dendritic cell maturation. *Immunology*. 2009;128:e621-31.
- [104] Jenner J, Kerst G, Handgretinger R, Müller I. Increased alpha2,6-sialylation of surface proteins on tolerogenic, immature dendritic cells and regulatory T cells. *Exp Hematol*. 2006;34:1212-8.
- [105] Pappu BP, Shrikant PA. Alteration of cell surface sialylation regulates antigen-induced naive CD8+ T cell responses. *J Immunol*. 2004;173:275-84.
- [106] Brennan PJ, Saouaf SJ, Van Dyken S, et al. Sialylation regulates peripheral tolerance in CD4+ T cells. *Int Immunol*. 2006;18:627-35.
- [107] Takeda K, Kaisho T, Akira S. Toll-like receptors. *Annu Rev Immunol*. 2003;21:335-76.
- [108] Adema GJ. Dendritic cells from bench to bedside and back. *Immunol Lett*. 2009;122:128-30.
- [109] Hacker J, Carniel E. Ecological fitness, genomic islands and bacterial pathogenicity. A Darwinian view of the evolution of microbes. *EMBO Rep*. 2001;2:376-81.
- [110] Matzinger P. The danger model: a renewed sense of self. *Science*. 2002;296:301-5.
- [111] Rouas-Freiss N, Paul P, Dausset J, Carosella ED. HLA-G promotes immune tolerance. *J Biol Regul Homeost Agents*. 2000;14:93-8.
- [112] Rodriguez-Manzanet R, DeKruyff R, Kuchroo VK, Umetsu DT. The costimulatory role of TIM molecules. *Immunol Rev*. 2009;229:259-70.
- [113] Pulendran B, Tang H, Manicassamy S. Programming dendritic cells to induce T(H)2 and tolerogenic responses. *Nat Immunol*. 2010;11:647-55.
- [114] Parc F, Vitrac D, Aubry P. Symbiose immuno-dépendante gamétocytogène. Apport à la prévention et à la thérapeutique du paludisme dû à *Plasmodium falciparum*. *Bull Soc Pathol Exot*. 2004;96:143-144.
- [115] Rajan TV. Natural course of lymphatic filariasis: insights from epidemiology, experimental human infections, and clinical observations. *Am J Trop Med Hyg*. 2005;73:995-8.
- [116] Borrow P. Mechanisms of viral clearance and persistence. *J Viral Hepat*. 1997;4:16-24.
- [117] Khan AQ, Talibi SA. Epidemiological assessment of malaria transmission in an endemic area of East Pakistan and the significance of congenital immunity. *Bull World Health Organ*. 1972;46:783-92.
- [118] Milich DR, Jones J, Hughes J, Maruyama T. Role of T-cell tolerance in the persistence of hepatitis B virus infection. *J Immunother Emphasis Tumor Immunol*. 1993;14:226-33.
- [119] Tóth FD, Mosborg-Petersen P, Kiss J, et al. Antibody-dependent enhancement of HIV-1 infection in human term syncytiotrophoblast cells cultured in vitro. *Clin Exp Immunol*. 1994;96:389-94.
- [120] Barrientos S, Stojadinovic O, Golinko MS, Brem H, Tomic-Canic M. Growth factors and cytokines in wound healing. *Wound Repair Regen*. 2008;16:585-601.
- [121] Perona R. Cell signalling: growth factors and tyrosine kinase receptors. *Clin Transl Oncol*. 2006;8:77-82.
- [122] International Society Of Differentiation. <http://www.isdifferentiation.org/>. 2011. Accessed on 2011/11/16.
- [123] Galitskii VA. Cell determination and differentiation: a concept of gene clusters. *Tsitologiia*. 2001;43:913-25.
- [124] Annunziata M, Granata R, Ghigo E. The IGF system. *Acta Diabetol*. 2011;48:1-9.
- [125] Root AW, Root MJ. Clinical pharmacology of human growth hormone and its secretagogues. *Curr Drug Targets Immune Endocr Metabol Disord*. 2002;2:27-52.
- [126] Malassiné A, Cronier L. Hormones and human trophoblast differentiation: a review. *Endocrine*. 2002;19:3-11.
- [127] Hirsch IB. Effect of insulin therapy on nonglycemic variables during acute illness. *Endocr Pract*. 2004;10:63-70.
- [128] Willis AE. Translational control of growth factor and proto-oncogene expression. *Int J Biochem Cell Biol*. 1999;31:73-86.
- [129] Manning G, Whyte DB, Martinez R, Hunter T, Sudarsanam S. The protein kinase complement of the human genome. *Science*. 2002;298:1912-34.
- [130] Jones DR, Varela-Nieto I. The role of glycosyl-phosphatidylinositol in signal transduction. *Int J Biochem Cell Biol*. 1998;30:313-26.
- [131] Kunjara S, Wang DY, Greenbaum AL, McLean P, Kurtz A, Rademacher TW. Inositol phosphoglycans in diabetes and obesity: urinary levels of IPG A-type and IPG P-type, and relationship to pathophysiological changes. *Mol Genet Metab*. 1999;68:488-502.
- [132] Petitfrère E, Sartelet H, Vivien D, et al. Glycosyl phosphatidylinositol (GPI)/inositolphosphate glycan (IPG): an intracellular signalling system involved in the control of thyroid cell proliferation. *Biochimie*. 1998;80:1063-7.
- [133] Burns JM Jr, Belk CC, Dunn PD. A protective glycosylphosphatidylinositol-anchored membrane protein of *Plasmodium yoelii* trophozoites and merozoites contains two epidermal growth factor-like domains. *Infect Immun*. 2000;68:6189-95.
- [134] Varela-Nieto I, León Y, Caro HN. Cell signalling by inositol phosphoglycans from different species. *Comp Biochem Physiol B Biochem Mol Biol*. 1996;115:223-41.
- [135] Randolph TR. Acute promyelocytic leukemia (AML-M3)--Part 1: Pathophysiology, clinical diagnosis, and differentiation therapy. *Clin Lab Sci*. 2000;13:98-105.
- [136] Abu J, Batuwangala M, Herbert K, Symonds P. Retinoic acid and retinoid receptors: potential chemopreventive and therapeutic role in cervical cancer. *Lancet Oncol*. 2005;6:712-20.
- [137] Ekanem EE, Ochigbo SO, Kwagtsule JU. Unprecedented decline in measles morbidity and mortality in Calabar, south-eastern Nigeria. *Trop Doct*. 2000;30:207-9.
- [138] Shankar AH, Genton B, Semba RD, et al. Effect of vitamin A supplementation on morbidity due to *Plasmodium falciparum* in young children in Papua New Guinea: a randomised trial. *Lancet*. 1999;354:203-9.
- [139] Serghides L, Kain KC. Mechanism of protection induced by vitamin A in falciparum malaria. *Lancet*. 2002;359:1404-6.
- [140] Kállay E, Bareis P, Bajna E, et al. Vitamin D receptor activity and prevention of colonic hyperproliferation and oxidative stress. *Food Chem Toxicol*. 2002;40:1191-6.
- [141] Krishnan AV, Peehl DM, Feldman D. Inhibition of prostate cancer growth by vitamin D: Regulation of target gene expression. *J Cell Biochem*. 2003;88:363-71.
- [142] Wang HZ, Zhang Y, Xie LP, Yu XY, Zhang RQ. Effects of genistein and daidzein on the cell growth, cell cycle, and differentiation of human and murine melanoma cells(1). *J Nutr Biochem*. 2002;13:421-426.
- [143] Castino R, Pucer A, Veneroni R, et al. Resveratrol reduces the invasive growth and promotes the acquisition of a long-lasting differentiated phenotype in human glioblastoma cells. *J Agric Food Chem*. 2011;59:4264-72.
- [144] Kaech SM, Hemby S, Kersh E, Ahmed R. Molecular and functional profiling of memory CD8 T cell differentiation. *Cell*. 2002;111:837-51.

- [145] Ireton K, Payraastre B, Chap H, et al. A role for phosphoinositide 3-kinase in bacterial invasion. *Science*. 1996;274:780-2.
- [146] Corning PA. Holistic Darwinism: the new evolutionary paradigm and some implications for political science. *Politics Life Sci*. 2008;27:22-54.
- [147] Herrel A, Huyghe K, Vanhooydonck B, et al. Rapid large-scale evolutionary divergence in morphology and performance associated with exploitation of a different dietary resource. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008;105:4792-5.
- [148] Ferguson LR. RNA silencing: Mechanism, biology and responses to environmental stress. *Mutat Res*. 2011;714:93-4.
- [149] Dunning Hotopp JC. Horizontal gene transfer between bacteria and animals. *Trends Genet*. 2011;27:157-63.
- [150] Elphick MR, Egertová M. The phylogenetic distribution and evolutionary origins of endocannabinoid signalling. *Handb Exp Pharmacol*. 2005; (168):283-97.
- [151] Baudon D, Martet G, Pascal B, Bernard J, Keundjian A, Laroche R. Efficacy of daily antimalarial chemoprophylaxis in tropical Africa using either doxycycline or chloroquine-proguanil; a study conducted in 1996 in the French Army. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 1999;93:302-3.
- [152] Ogunbanwo JA, Agbonlahor DE, Adamu A, Dalyop P, Elesha SO, Fagbenro-Beyioku AF. Effects of anti-protozoal drugs and histopathological studies on trypanosome species. *FEMS Immunol Med Microbiol*. 2001;30:73-83.
- [153] Lee MD, She Y, Soskis MJ, et al. Human mitochondrial peptide deformylase, a new anticancer target of actinonin-based antibiotics. *J Clin Invest*. 2004;114:1107-16.
- [154] Radin NS. Designing anticancer drugs via the achilles heel: ceramide, allylic ketones, and mitochondria. *Bioorg Med Chem*. 2003;11:2123-42.
- [155] Le Bras M, Malvy D. Antimalarial vaccination: advances and controversies. *Rev Prat*. 1998;48:291-5.
- [156] Malvy D, Le Bras M. Ethical issues and preventive vaccination. *Sante*. 1999;9:129-34.
- [157] van der Groen G, Nyambi PN, Beirmaert E, et al. Genetic variation of HIV type 1: relevance of interclade variation to vaccine development. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 1998;14:S211-21.
- [158] Gaschen B, Taylor J, Yusim K, et al. Diversity considerations in HIV-1 vaccine selection. *Science*. 2002;296:2354-60.
- [159] Rosales FJ. Vitamin A supplementation of vitamin A deficient measles patients lowers the risk of measles-related pneumonia in zambian children. *J Nutr*. 2002;132:3700-3.
- [160] Butler JC, Havens PL, Sowell AL, et al. Measles severity and serum retinol (vitamin A) concentration among children in the United States. *Pediatrics*. 1993;91:1176-81.
- [161] Serghides L, Kain KC. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma-retinoid X receptor agonists increase CD36-dependent phagocytosis of *Plasmodium falciparum*-parasitized erythrocytes and decrease malaria-induced TNF-alpha secretion by monocytes/macrophages. *J Immunol*. 2001;166:6742-8.
- [162] Varandas L, Julien M, Gomes A, et al. A randomised, double-blind, placebo-controlled clinical trial of vitamin A in severe malaria in hospitalised Mozambican children. *Ann Trop Paediatr*. 2001;21:211-22.
- [163] Davis TM, Binh TQ, Thu LT, et al. Pharmacokinetics of retinyl palmitate and retinol after intramuscular retinyl palmitate administration in severe malaria. *Clin Sci (Lond)*. 2000;99:433-41.
- [164] Zouboulis CC. Retinoids--which dermatological indications will benefit in the near future? *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol*. 2001;14:303-15.
- [165] Cattelan AM, Trevenzoli M, Aversa SM. Recent advances in the treatment of AIDS-related Kaposi's sarcoma. *Am J Clin Dermatol*. 2002;3:451-62.
- [166] Miles SA, Dezube BJ, Lee JY, et al. Antitumor activity of oral 9-cis-retinoic acid in HIV-associated Kaposi's sarcoma. *AIDS*. 2002;16:421-9.
- [167] Stephenson J. Cancer studies explore targeted therapy, researchers seek new prevention strategies. *JAMA*. 2002;287:3063-7.
- [168] Dragnev KH, Freemantle SJ, Spinella MJ, Dmitrovsky E. Cyclin proteolysis as a retinoid cancer prevention mechanism. *Ann N Y Acad Sci*. 2001;952:13-22.
- [169] Lippman SM, Lotan R. Advances in the development of retinoids as chemopreventive agents. *J Nutr*. 2000;130:479S-482S.
- [170] Niles RM. Recent advances in the use of vitamin A (retinoids) in the prevention and treatment of cancer. *Nutrition*. 2000;16:1084-9.
- [171] Wang ZY, Chen Z. Differentiation and apoptosis induction therapy in acute promyelocytic leukaemia. *Lancet Oncol*. 2000;1:101-6.
- [172] Cassinat B, Chomienne C. Biological features of primary APL blasts: their relevance to the understanding of granulopoiesis, leukemogenesis and patient management. *Oncogene*. 2001;20:7154-60.
- [173] Zhu J, Lallemand-Breitenbach V, de Thé H. Pathways of retinoic acid- or arsenic trioxide-induced PML/RARalpha catabolism, role of oncogene degradation in disease remission. *Oncogene*. 2001;20:7257-65.
- [174] Huang ME, Ye YC, Chen SR, et al. Use of all-trans retinoic acid in the treatment of acute promyelocytic leukemia. *Blood*. 1988;72:567-72.
- [175] Petti MC, Fazi F, Gentile M, et al. Complete remission through blast cell differentiation in PLZF/RARalpha-positive acute promyelocytic leukemia: in vitro and in vivo studies. *Blood*. 2002;100:1065-7.
- [176] Loeb DM, Arceci RJ. What is the optimal therapy for childhood AML? *Oncology (Williston Park)*. 2002;16:1057-66.
- [177] Konopleva M, Tsao T, Ruvolo P, et al. Novel triterpenoid CDDO-Me is a potent inducer of apoptosis and differentiation in acute myelogenous leukemia. *Blood*. 2002;99:326-35.
- [178] Benthin M, Dallmann I, Atzpodien J. 13cis- and all-trans retinoic acid have antiproliferative effects on CML cells and render IFN alpha antiproliferative potency after combined treatment in vitro. *Cancer Biother Radiopharm*. 2001;16:323-31.
- [179] Hammond LA, Brown G, Keedwell RG, Durham J, Chandraratna RA. The prospects of retinoids in the treatment of prostate cancer. *Anticancer Drugs*. 2002;13:781-90.
- [180] Amann PM, Eichmüller SB, Schmidt J, Bazhin AV. Regulation of gene expression by retinoids. *Curr Med Chem*. 2011;18:1405-12.
- [181] Leszczyniecka M, Roberts T, Dent P, Grant S, Fisher PB. Differentiation therapy of human cancer: basic science and clinical applications. *Pharmacol Ther*. 2001;90:105-56.
- [182] Parisotto M, Brodeur H, Bhat PV, Mader S. Retinoid metabolism and cancer. *Med Sci (Paris)*. 2006;22:1101-6.
- [183] Jones DR, Varela-Nieto I. Diabetes and the role of inositol-containing lipids in insulin signaling. *Mol Med*. 1999;5:505-14.
- [184] Li HH, Hao RL, Wu SS, et al. Occurrence, function and potential medicinal applications of the phytohormone abscisic acid in animals and humans. *Biochem Pharmacol*. 2011;82:701-12.
- [185] Nishiura H. Lessons from previous predictions of HIV/AIDS in the United States and Japan: epidemiologic models and policy formulation. *Epidemiol Perspect Innov*. 2007;4:3.
- [186] Woodman Z, Williamson C. HIV molecular epidemiology: transmission and adaptation to human populations. *Curr Opin HIV AIDS*. 2009;4:247-52.
- [187] Carlson JM, Brumme ZL. HIV evolution in response to HLA-restricted CTL selection pressures: a population-based perspective. *Microbes Infect*. 2008;10:455-61.
- [188] Moore CB, John M, James IR, Christiansen FT, Witt CS, Mallal SA. Evidence of HIV-1 adaptation to HLA-restricted immune responses at a population level. *Science*. 2002;296:1439-43.
- [189] Engelbrecht S, Smith TL, Kasper P, et al. HIV type 1 V3 domain serotyping and genotyping in Gauteng, Mpumalanga, KwaZulu-Natal, and Western Cape Provinces of South Africa. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 1999;15:325-8.
- [190] Hemelaar J, Gouws E, Ghys PD, Osmanov S; WHO-UNAIDS Network for HIV Isolation and Characterisation. Global trends in molecular epidemiology of HIV-1 during 2000-2007. *AIDS*. 2011;25:679-89.
- [191] Fryer HR, Frater J, Duda A, et al. Modelling the evolution and spread of HIV immune escape mutants. *PLoS Pathog*. 2010;6:e1001196.

- [192] Brumme ZL, Brumme CJ, Heckerman D, et al. Evidence of differential HLA class I-mediated viral evolution in functional and accessory/regulatory genes of HIV-1. *PLoS Pathog.* 2007;3:e94.
- [193] Troyer RM, McNevin J, Liu Y, et al. Variable fitness impact of HIV-1 escape mutations to cytotoxic T lymphocyte (CTL) response. *PLoS Pathog.* 2009;5:e1000365.
- [194] Ariën KK, Troyer RM, Gali Y, Colebunders RL, Arts EJ, Vanham G. Replicative fitness of historical and recent HIV-1 isolates suggests HIV-1 attenuation over time. *AIDS.* 2005;19:1555-64.
- [195] Peters J, Fowler E, Gatton M, Chen N, Saul A, Cheng Q. High diversity and rapid changeover of expressed var genes during the acute phase of *Plasmodium falciparum* infections in human volunteers. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2002;99:10689-94.
- [196] Parc F, Tetaria C, Pichon G. Dengue outbreak by virus type 4 in French Polynesia. II. Preliminary biological observations on epidemiology and physiopathology of the disease. *Med Trop (Mars).* 1981;41:97-102.
- [197] Hawkes CH. Is multiple sclerosis a sexually transmitted infection? *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2002;73:439-43.
- [198] Thiem U, Borchhardt K. Vitamin D in solid organ transplantation with special emphasis on kidney transplantation. *Vitam Horm.* 2011;86:429-68.
- [199] Lim KI. Retroviral integration profiles: their determinants and implications for gene therapy. *BMB Rep.* 2012;45:207-12.
- [200] Aibara S, Mori M, Iwamoto T, Tsubokawa M, Takamori H, Tsukada W. Effects of DS-4574, a new orally active antiallergic agent, in experimental allergic and inflammatory models. *Jpn J Pharmacol.* 1993;61:267-76.
- [201] Busse M, Krech M, Meyer-Bahlburg A, Hennig C, Hansen G. ICOS Mediates the Generation and Function of CD4+CD25+Foxp3+ Regulatory T Cells Conveying Respiratory Tolerance. *J Immunol.* 2012 Jul 18.
- [202] Sagan L. On the origin of mitosing cells. *J Theor Biol.* 1967;14:255-74.