

Année: 2020

Thèse N°: 277

LA PREDISPOSITION GENETIQUE AUX MALADIES INFECTIEUSES VIRALES

THESE

Présentée et soutenue publiquement le : //2020

PAR

Madame Salma ABBER

Née le 22 Juin 1996 à Rabat

De L'Ecole Royale du Service de Santé Militaire - Rabat

Pour l'Obtention du Diplôme de

Docteur en Médecine

Mots Clés : Maladies infectieuses virales; Susceptibilité génétique; Polymorphisme génétique; VIH-1; SARS-CoV-2

Membres du Jury :

Monsieur Ahmed GAOUZI Président

Professeur de Pédiatrie

Monsieur Hicham EL ANNAZ Rapporteur

Professeur Agrégé de Virologie

Monsieur Rachid ABI Juge

Professeur Agrégé de Microbiologie



بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

و □ م □ ن

□

أ ح □ ياها

فكأنما

□ أ ح □ ي □ ا □ الناس

ج □ م □ يع □ ا



م
ا
ق
و
ع

[32 ائدة: آية

صدق الله العظيم



**UNIVERSITE MOHAMMED V
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
RABAT**



1. DOYENS HONORAIRES :

2. 1962 – 1969: Professeur Abdelmalek FARAJ
1969 – 1974: Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981: Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989: Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997: Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003: Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 - 2013: Professeur Najia HAJJAJ – HASSOUNI

ADMINISTRATION :

***Doyen Professeur Mohamed ADNAOUI Vice-Doyen chargé des Affaires
Académiques et Estudiantines Professeur Brahim LEKEHAL***
Vice-Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération
Professeur Toufiq DAKKA
Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie
Professeur Younes RAHALI
Secrétaire Général
Mr. Mohamed KARRA

** Enseignants Militaires*

1 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS

3. PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz Médecine Interne – [Clinique Royale](#) Pr. MAAZOUZI
Ahmed Wajdi Anesthésie -Réanimation
Pr. SETTAF Abdellatif Pathologie Chirurgicale

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed Médecine Interne – [Doyen de la FMPR](#) Pr. OUZZANI
Taïbi Mohamed Réda Neurologie

Janvier et Novembre 1990

Pr. KHARBACH Aïcha Gynécologie -Obstétrique
Pr. TAZI Saoud Anas Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AZZOUZI Abderrahim Anesthésie Réanimation- [Doyen de FMPO](#) Pr. BAYAHIA
Rabéa Néphrologie
Pr. BELKOUCHI Abdelkader Chirurgie Générale
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif Chirurgie Générale
Pr. BENSOUA Yahia Pharmacie galénique
Pr. BERRAHO Amina Ophtalmologie
Pr. BEZAD Rachid Gynécologie Obstétrique [Méd. Chef Maternité des Orangers](#)
Pr. CHERRAH Yahia Pharmacologie
Pr. CHOKAIRI Omar Histologie Embryologie
Pr. KHATTAB Mohamed Pédiatrie
Pr. SOULAYMANI Rachida Pharmacologie- [Dir. du Centre National PV Rabat](#) Pr. TAOUFIK
Jamal Chimie thérapeutique

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed Chirurgie Générale [Doyen de FMPT](#) Pr. BENSOUA
Adil Anesthésie Réanimation
Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza Gastro-Entérologie
Pr. CHRAIBI Chafiq Gynécologie Obstétrique
Pr. EL OUAHABI Abdessamad Neurochirurgie
Pr. FELLAT Rokaya Cardiologie
Pr. JIDDANE Mohamed Anatomie
Pr. TAGHY Ahmed Chirurgie Générale
Pr. ZOUHDI Mimoun Microbiologie

** Enseignants Militaires*

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Noureddine Radiothérapie
Pr. BEN RAIS Nozha Biophysique
Pr. CAOUI Malika Biophysique
Pr. CHRAIBI Abdelmjid Endocrinologie et Maladies Métaboliques [Doyen de la FMPA](#)
Pr. EL AMRANI Sabah Gynécologie Obstétrique
Pr. ERROUGANI Abdelkader Chirurgie Générale – [Directeur du CHIS](#) Pr.
ESSAKALI Malika Immunologie
Pr. ETTAYEBI Fouad Chirurgie Pédiatrique
Pr. IFRINE Lahssan Chirurgie Générale

Pr. RHRAB Brahim Gynécologie –Obstétrique
Pr. SENOUCI Karima Dermatologie

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed* Urologie Inspecteur du SSM Pr. BENTAHILA
Abdelali Pédiatrie
Pr. BERRADA Mohamed Saleh Traumatologie – Orthopédie Pr.
CHERKAOUI Lalla Ouafae Ophtalmologie
Pr. LAKHDAR Amina Gynécologie Obstétrique
Pr. MOUANE Nezha Pédiatrie

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane Réanimation Médicale
Pr. AMRAOUI Mohamed Chirurgie Générale
Pr. BAIDADA Abdelaziz Gynécologie Obstétrique
Pr. BARGACH Samir Gynécologie Obstétrique
Pr. EL MESNAOUI Abbes Chirurgie Générale
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila Oto-Rhino-Laryngologie
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed Urologie
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia Ophtalmologie
Pr. SEFIANI Abdelaziz Génétique
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali Réanimation Médicale

Décembre 1996

Pr. BELKACEM Rachid Chirurgie Pédiatrie
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim Ophtalmologie
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan Chirurgie Générale
Pr. GAOUZI Ahmed Pédiatrie
Pr. OUZEDDOUN Naima Néphrologie
Pr. ZBIR EL Mehdi* Cardiologie Directeur HMI Mohammed V * Enseignants

Militaires

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan Gynécologie-Obstétrique
Pr. BIROUK Nazha Neurologie
Pr. FELLAT Nadia Cardiologie
Pr. KADDOURI Nouredine Chirurgie Pédiatrie
Pr. KOUTANI Abdellatif Urologie
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid Chirurgie Générale
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ Pédiatrie
Pr. TOUFIQ Jallal Psychiatrie Directeur Hôp.Ar-razi Salé Pr. YOUSFI MALKI Mounia
Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

Pr. BENOMAR ALI Neurologie Doyen de la FMP Abulcassis Pr. BOUGTAB
Abdesslam Chirurgie Générale Pr. ER RIHANI Hassan Oncologie Médicale
Pr. BENKIRANE Majid* Hématologie

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed* Pneumo-phtisiologie

Pr. AIT OUAMAR Hassan Pédiatrie
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd Pédiatrie
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine Pneumo-phtisiologie Directeur Hôp. My Youssef Pr.
CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer Chirurgie Générale
Pr. ECHARRAB El Mahjoub Chirurgie Générale
Pr. EL FTOUH Mustapha Pneumo-phtisiologie
Pr. EL MOSTARCHID Brahim* Neurochirurgie
Pr. TACHINANTE Rajae Anesthésie-Réanimation
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida Médecine Interne

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia Neurologie
Pr. AJANA Fatima Zohra Gastro-Entérologie
Pr. BENAMR Said Chirurgie Générale
Pr. CHERTI Mohammed Cardiologie
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma Anesthésie-Réanimation
Pr. EL HASSANI Amine Pédiatrie - Directeur Hôp.Cheikh Zaid Pr. EL KHADER
Khalid Urologie
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan Endocrinologie et Maladies Métaboliques Pr.
MDAGHRI ALAOUI Asmae Pédiatrie

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham* Anesthésie-Réanimation
Pr. BENABDELJLIL Maria Neurologie

** Enseignants Militaires*

Pr. BENAMAR Loubna Néphrologie
Pr. BENAMOR Jouda Pneumo-phtisiologie
Pr. BENELBARHDADI Imane Gastro-Entérologie
Pr. BENNANI Rajae Cardiologie
Pr. BENOUACHANE Thami Pédiatrie
Pr. BEZZA Ahmed* Rhumatologie
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi Anatomie
Pr. BOUMDIN El Hassane* Radiologie
Pr. CHAT Latifa Radiologie
Pr. DAALI Mustapha* Chirurgie Générale
Pr. EL HIJRI Ahmed Anesthésie-Réanimation
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid Neuro-Chirurgie
Pr. EL MADHI Tarik Chirurgie-Pédiatrique
Pr. EL OUNANI Mohamed Chirurgie Générale
Pr. ETTAIR Said Pédiatrie - Directeur Hôp. Univ. Cheikh Khalifa Pr. GAZZAZ Miloudi*
Neuro-Chirurgie
Pr. HRORA Abdelmalek Chirurgie Générale Directeur Hôpital Ibn Sina Pr. KABIRI EL
Hassane* Chirurgie Thoracique
Pr. LAMRANI Moulay Omar Traumatologie Orthopédie
Pr. LEKEHAL Brahim Chirurgie Vasculaire Périphérique **V-D chargé Aff Acad. Est.**
Pr. MEDARHRI Jalil Chirurgie Générale
Pr. MIKDAME Mohammed* Hématologie Clinique
Pr. MOHSINE Raouf Chirurgie Générale
Pr. NOUINI Yassine Urologie
Pr. SABBAH Farid Chirurgie Générale
Pr. SEFIANI Yasser Chirurgie Vasculaire Périphérique Pr. TAOUFIQ

BENCHEKROUN Soumia Pédiatrie

Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane* Anatomie Pathologique
Pr. AMEUR Ahmed * Urologie
Pr. AMRI Rachida Cardiologie
Pr. AOURARH Aziz* Gastro-Entérologie [Dir.-Adj. HMI Mohammed V](#) Pr. BAMOU Youssef *
Biochimie-Chimie
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene* Endocrinologie et Maladies Métaboliques Pr.
BENZEKRI Laila Dermatologie
Pr. BENZZOUBEIR Nadia Gastro-Entérologie
Pr. BERNOUSSI Zakiya Anatomie Pathologique
Pr. CHOHO Abdelkrim * Chirurgie Générale
Pr. CHKIRATE Bouchra Pédiatrie
Pr. EL ALAMI EL Fellous Sidi Zouhair Chirurgie Pédiatrique
Pr. EL HAOURI Mohamed * Dermatologie

** Enseignants Militaires*

Pr. FILALI ADIB Abdelhai Gynécologie Obstétrique Pr. HAJJI Zakia
Ophtalmologie
Pr. JAAFAR Abdelouhab* Traumatologie Orthopédie Pr. KRIOUILE
Yamina Pédiatrie
Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss* Gynécologie Obstétrique Pr.
OUJILAL Abdelilah Oto-Rhino-Laryngologie
Pr. RAISS Mohamed Chirurgie Générale
Pr. SIAH Samir * Anesthésie Réanimation
Pr. THIMOU Amal Pédiatrie
Pr. ZENTAR Aziz* Chirurgie Générale

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH EI Hassan Ophtalmologie
Pr. AMRANI Mariam Anatomie Pathologique
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas Oto-Rhino-Laryngologie
Pr. BENKIRANE Ahmed* Gastro-Entérologie
Pr. BOULAADAS Malik Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale Pr. BOURAZZA
Ahmed* Neurologie
Pr. CHAGAR Belkacem* Traumatologie Orthopédie Pr. CHERRADI
Nadia Anatomie Pathologique
Pr. EL FENNI Jamal* Radiologie
Pr. EL HANCHI ZAKI Gynécologie Obstétrique Pr. EL
KHORASSANI Mohamed Pédiatrie
Pr. HACHI Hafid Chirurgie Générale
Pr. JABOUIRIK Fatima Pédiatrie
Pr. KHARMAZ Mohamed Traumatologie Orthopédie Pr. MOUGHIL
Said Chirurgie Cardio-Vasculaire Pr. OUBAAZ Abdelbarre *
Ophtalmologie
Pr. TARIB Abdelilah* Pharmacie Clinique
Pr. TIJAMI Fouad Chirurgie Générale
Pr. ZARZUR Jamila Cardiologie

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah Chirurgie Réparatrice et Plastique Pr. ALLALI Fadoua
Rhumatologie
Pr. AMAZOUZI Abdellah Ophtalmologie
Pr. BAHIRI Rachid Rhumatologie [Directeur Hôp. Al Ayachi Salé](#) Pr. BARKAT Amina
Pédiatrie
Pr. BENYASS Aatif Cardiologie
Pr. DOUDOUH Abderrahim* Biophysique
Pr. HAJJI Leila Cardiologie (*mise en disponibilité*) Pr. HESSISSEN Leila
Pédiatrie
Pr. JIDAL Mohamed* Radiologie

** Enseignants Militaires*

Pr. LAAROUSSI Mohamed Chirurgie Cardio-vasculaire
Pr. LYAGOUBI Mohammed Parasitologie
Pr. SBIHI Souad Histo-Embryologie Cytogénétique Pr. ZERAIDI Najja
Gynécologie Obstétrique

AVRIL 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen* Rhumatologie
Pr. BELMEKKI Abdelkader* Hématologie
Pr. BENCHEIKH Razika O.R.L
Pr. BIYI Abdelhamid* Biophysique
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine Chirurgie - Pédiatrique
Pr. BOULAHYA Abdellatif* Chirurgie Cardio – Vasculaire. [Directeur Hôpital Ibn Sina Marr.](#)
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas Gynécologie Obstétrique
Pr. DOGHMI Nawal Cardiologie
Pr. FELLAT Ibtissam Cardiologie
Pr. FAROUDY Mamoun Anesthésie Réanimation
Pr. HARMOUCHE Hicham Médecine Interne
Pr. IDRIS LAHLOU Amine* Microbiologie
Pr. JROUNDI Laila Radiologie
Pr. KARMOUNI Tariq Urologie
Pr. KILI Amina Pédiatrie
Pr. KISRA Hassan Psychiatrie
Pr. KISRA Mounir Chirurgie – Pédiatrique
Pr. LAATIRIS Abdelkader* Pharmacie Galénique
Pr. LMIMOUNI Badreddine* Parasitologie
Pr. MANSOURI Hamid* Radiothérapie
Pr. OUANASS Abderrazzak Psychiatrie
Pr. SAFI Soumaya* Endocrinologie
Pr. SOUALHI Mouna Pneumo – Phtisiologie
Pr. TELLAL Saida* Biochimie
Pr. ZAHRAOUI Rachida Pneumo – Phtisiologie

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid Réanimation médicale
Pr. ACHACHI Leila Pneumo phtisiologie
Pr. ACHOUR Abdessamad* Chirurgie générale
Pr. AIT HOUSSA Mahdi * Chirurgie cardio vasculaire
Pr. AMHAJJI Larbi * Traumatologie orthopédie
Pr. AOUI Sarra Parasitologie

Pr. BAITE Abdelouahed * Anesthésie réanimation
Pr. BALOUCH Lhousaine * Biochimie-chimie
Pr. BENZIANE Hamid * Pharmacie clinique

** Enseignants Militaires*

Pr. BOUTIMZINE Nourdine Ophtalmologie
Pr. CHERKAOUI Naoual * Pharmacie galénique
Pr. EHIRCHIOU Abdelkader * Chirurgie générale
Pr. EL BEKKALI Youssef * Chirurgie cardio-vasculaire Pr. EL ABSI
Mohamed Chirurgie générale
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid Anesthésie réanimation
Pr. EL OMARI Fatima Psychiatrie
Pr. GHARIB Noureddine Chirurgie plastique et réparatrice Pr. HADADI
Khalid * Radiothérapie
Pr. ICHOU Mohamed * Oncologie médicale
Pr. ISMAILI Nadia Dermatologie
Pr. KEBDANI Tayeb Radiothérapie
Pr. LOUZI Lhoussain * Microbiologie
Pr. MADANI Naoufel Réanimation médicale
Pr. MAHI Mohamed * Radiologie
Pr. MARC Karima Pneumo phtisiologie
Pr. MASRAR Azlarab Hématologie biologique
Pr. MRANI Saad * Virologie
Pr. OUZZIF Ez zohra * Biochimie-chimie
Pr. RABHI Monsef * Médecine interne
Pr. RADOUANE Bouchaib* Radiologie
Pr. SEFFAR Myriame Microbiologie
Pr. SEKHSOKH Yessine * Microbiologie
Pr. SIFAT Hassan * Radiothérapie
Pr. TABERKANET Mustafa * Chirurgie vasculaire périphérique Pr.
TACHFOUTI Samira Ophtalmologie
Pr. TAJDINE Mohammed Tariq* Chirurgie générale
Pr. TANANE Mansour * Traumatologie-orthopédie Pr. TLIGUI
Houssain Parasitologie
Pr. TOUATI Zakia Cardiologie

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali * Médecine interne
Pr. AGADR Aomar * Pédiatrie
Pr. AIT ALI Abdelmounaim * Chirurgie Générale
Pr. AKHADDAR Ali * Neuro-chirurgie
Pr. ALLALI Nazik Radiologie
Pr. AMINE Bouchra Rhumatologie
Pr. ARKHA Yassir Neuro-chirurgie [Directeur Hôp.des Spécialités](#) Pr. BELYAMANI
Lahcen * Anesthésie Réanimation Pr. BJIJOU Younes Anatomie
Pr. BOUHSAIN Sanae * Biochimie-chimie
Pr. BOUI Mohammed * Dermatologie

** Enseignants Militaires*

Pr. BOUNAIM Ahmed * Chirurgie Générale
Pr. BOUSSOUGA Mostapha * Traumatologie-orthopédie Pr. CHTATA

Hassan Toufik * Chirurgie Vasculaire Périphérique Pr. DOGHMI Kamal *
Hématologie clinique Pr. EL MALKI Hadj Omar Chirurgie Générale
Pr. EL OUENNASS Mostapha* Microbiologie
Pr. ENNIBI Khalid * Médecine interne
Pr. FATHI Khalid Gynécologie obstétrique Pr. HASSIKOU Hasna *
Rhumatologie
Pr. KABBAJ Nawal Gastro-entérologie
Pr. KABIRI Meryem Pédiatrie
Pr. KARBOUBI Lamya Pédiatrie
Pr. LAMSAOURI Jamal * Chimie Thérapeutique Pr. MARMADE Lahcen
Chirurgie Cardio-vasculaire Pr. MESKINI Toufik Pédiatrie
Pr. MESSAOUDI Nezha * Hématologie biologique Pr. MSSROURI
Rahal Chirurgie Générale
Pr. NASSAR Ittimade Radiologie
Pr. OUKERRAJ Latifa Cardiologie
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani * Pneumo-Phtisiologie

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha Anesthésie réanimation Pr. AMEZIANE Taoufik* Médecine
Interne **Directeur ERSSM** Pr. BELAGUID Abdelaziz Physiologie
Pr. CHADLI Mariama* Microbiologie
Pr. CHEMSI Mohamed* Médecine Aéronautique Pr. DAMI Abdellah*
Biochimie- Chimie
Pr. DARBI Abdellatif* Radiologie
Pr. DENDANE Mohammed Anouar Chirurgie Pédiatrique Pr. EL
HAFIDI Naima Pédiatrie
Pr. EL KHARRAS Abdennasser* Radiologie
Pr. EL MAZOUZ Samir Chirurgie Plastique et Réparatrice Pr. EL SAYEGH
Hachem Urologie
Pr. ERRABIH Ikram Gastro-Entérologie
Pr. LAMALMI Najat Anatomie Pathologique Pr. MOSADIK Ahlam
Anesthésie Réanimation Pr. MOUJAHID Mountassir* Chirurgie
Générale
Pr. NAZIH Mouna* Hématologie
Pr. ZOUAIDIA Fouad Anatomie Pathologique

Decembre 2010

Pr. ZNATI Kaoutar Anatomie Pathologique * *Enseignants Militaires*

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed Chirurgie pédiatrique Pr. ABOUELALAA
Khalil * Anesthésie Réanimation Pr. BENCHEBBA Driss *
Traumatologie-orthopédie Pr. DRISSI Mohamed * Anesthésie
Réanimation Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna Chirurgie Générale Pr.
EL OUAZZANI Hanane * Pneumophtisiologie Pr. ER-RAJI Mounir
Chirurgie Pédiatrique Pr. JAHID Ahmed Anatomie Pathologique Pr.
RAISSOUNI Maha * Cardiologie

Février 2013

Pr. AHID Samir Pharmacologie Pr. AIT EL CADI Mina
Toxicologie
Pr. AMRANI HANCHI Laila Gastro-Entérologie Pr. AMOR Mourad

Anesthésie Réanimation Pr. AWAB Almahdi Anesthésie
Réanimation Pr. BELAYACHI Jihane Réanimation Médicale Pr.
BELKHADIR Zakaria Houssain Anesthésie Réanimation Pr.
BENCHEKROUN Laila Biochimie-Chimie Pr. BENKIRANE Souad
Hématologie
Pr. BENNANA Ahmed* Informatique Pharmaceutique Pr. BENSNGHIR
Mustapha * Anesthésie Réanimation Pr. BENYAHIA Mohammed *
Néphrologie
Pr. BOUATIA Mustapha Chimie Analytique et Bromatologie Pr. BOUABID
Ahmed Salim* Traumatologie orthopédie Pr. BOUTARBOUCH Mahjoub
Anatomie
Pr. CHAIB Ali * Cardiologie
Pr. DENDANE Tarek Réanimation Médicale Pr. DINI Nouzha *
Pédiatrie
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali Anesthésie
Réanimation Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa Radiologie
Pr. ELFATEMI Nizare Neuro-chirurgie Pr. EL GUERROUJ Hasnae
Médecine Nucléaire Pr. EL HARTI Jaouad Chimie Thérapeutique
Pr. EL JAOUDI Rachid * Toxicologie
Pr. EL KABABRI Maria Pédiatrie
Pr. EL KHANNOUSSI Basma Anatomie Pathologique Pr. EL
KHLOUFI Samir Anatomie
Pr. EL KORAICHI Alae Anesthésie Réanimation Pr. EN-NOUALI
Hassane * Radiologie
Pr. ERRGUIG Laila Physiologie

** Enseignants Militaires*

Pr. FIKRI Meryem Radiologie
Pr. GHFIR Imade Médecine Nucléaire
Pr. IMANE Zineb Pédiatrie
Pr. IRAQI Hind Endocrinologie et maladies métaboliques Pr. KABBAJ Hakima
Microbiologie
Pr. KADIRI Mohamed * Psychiatrie
Pr. LATIB Rachida Radiologie
Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra Médecine Interne
Pr. MEDDAH Bouchra Pharmacologie
Pr. MELHAOUI Adyl Neuro-chirurgie
Pr. MRABTI Hind Oncologie Médicale
Pr. NEJJARI Rachid Pharmacognosie
Pr. OUBEJJA Houda Chirurgie Pédiatrique
Pr. OUKABLI Mohamed * Anatomie Pathologique
Pr. RAHALI Younes Pharmacie Galénique *Vice-Doyen à la Pharmacie* Pr. RATBI Ilham
Génétique
Pr. RAHMANI Mounia Neurologie
Pr. REDA Karim * Ophtalmologie
Pr. REGRAGUI Wafa Neurologie
Pr. RKAIN Hanan Physiologie
Pr. ROSTOM Samira Rhumatologie
Pr. ROUAS Lamiaa Anatomie Pathologique
Pr. ROUIBAA Fedoua * Gastro-Entérologie
Pr. SALIHOUN Mouna Gastro-Entérologie
Pr. SAYAH Rochde Chirurgie Cardio-Vasculaire Pr. SEDDIK Hassan *

Gastro-Entérologie
Pr. ZERHOUNI Hicham Chirurgie Pédiatrique
Pr. ZINE Ali * Traumatologie Orthopédie

AVRIL 2013

Pr. EL KHATIB MOHAMED KARIM * Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

MARS 2014

Pr. ACHIR Abdellah Chirurgie Thoracique
Pr. BENCHAKROUN Mohammed * Traumatologie- Orthopédie Pr.
BOUCHIKH Mohammed Chirurgie Thoracique
Pr. EL KABBAJ Driss * Néphrologie
Pr. EL MACHTANI IDRISSE Samira * Biochimie-Chimie
Pr. HARDIZI Houyam Histologie- Embryologie-Cytogénétique Pr. HASSANI
Amale * Pédiatrie
Pr. HERRAK Laila Pneumologie
Pr. JANANE Abdellah * Urologie
Pr. JEAIDI Anass * Hématologie Biologique

** Enseignants Militaires*

Pr. KOUACH Jaouad* Gynécologie-Obstétrique Pr. LEMNOUER
Abdelhay* Microbiologie
Pr. MAKRAM Sanaa * Pharmacologie
Pr. OULAHYANE Rachid* Chirurgie Pédiatrique Pr. RHISSASSI
Mohamed Jaafar CCV
Pr. SEKKACH Youssef* Médecine Interne
Pr. TAZI MOUKHA Zakia Gynécologie-Obstétrique

DECEMBRE 2014

Pr. ABILKACEM Rachid* Pédiatrie
Pr. AIT BOUGHIMA Fadila Médecine Légale
Pr. BEKKALI Hicham * Anesthésie-Réanimation Pr. BENAZZOU
Salma Chirurgie Maxillo-Faciale Pr. BOUABDELLAH Mounya
Biochimie-Chimie
Pr. BOUCHRIK Mourad* Parasitologie
Pr. DERRAJI Soufiane* Pharmacie Clinique
Pr. DOBLALI Taoufik Microbiologie
Pr. EL AYOUBI EL IDRISSE Ali Anatomie
Pr. EL GHADBANE Abdedaim Hatim* Anesthésie-Réanimation Pr.
EL MARJANY Mohammed* Radiothérapie
Pr. FEJJAL Nawfal Chirurgie Réparatrice et Plastique Pr. JAHIDI Mohamed*
O.R.L
Pr. LAKHAL Zouhair* Cardiologie
Pr. OUDGHIRI NEZHA Anesthésie-Réanimation Pr. RAMI
Mohamed Chirurgie Pédiatrique Pr. SABIR Maria Psychiatrie
Pr. SBAI IDRISSE Karim* Médecine préventive, santé publique et Hyg.

AOUT 2015

Pr. MEZIANE Meryem Dermatologie
Pr. TAHIRI Latifa Rhumatologie

PROFESSEURS AGREGES :

JANVIER 2016

Pr. BENKABBOU Amine Chirurgie Générale
Pr. EL ASRI Fouad* Ophtalmologie
Pr. ERRAMI Noureddine* O.R.L
Pr. NITASSI Sophia O.R.L

JUIN 2017

Pr. ABBI Rachid* Microbiologie
Pr. ASFALOU Ilyasse* Cardiologie

** Enseignants Militaires*

Pr. BOUAYTI El Arbi* Médecine préventive, santé publique et Hyg. Pr. BOUTAYEB
Saber Oncologie Médicale
Pr. EL GHISSASSI Ibrahim Oncologie Médicale
Pr. HAFIDI Jawad Anatomie
Pr. OURAINI Saloua* O.R.L
Pr. RAZINE Rachid Médecine préventive, santé publique et Hyg. Pr. ZRARA
Abdelhamid* Immunologie

NOVEMBRE 2018

Pr. AMELLAL Mina Anatomie
Pr. SOULY Karim Microbiologie
Pr. TAHRI Rajae Histologie-Embryologie-Cytogénétique

NOVEMBRE 2019

Pr. AATIF Taoufiq * Néphrologie
Pr. ACHBOUK Abdelhafid * Chirurgie Réparatrice et Plastique Pr.
ANDALOUSSI SAGHIR Khalid * Radiothérapie
Pr. BABA HABIB Moulay Abdellah * Gynécologie-obstétrique Pr.
BASSIR RIDA ALLAH Anatomie
Pr. BOUATTAR TARIK Néphrologie
Pr. BOUFETTAL MONSEF Anatomie
Pr. BOUCHENTOUF Sidi Mohammed * Chirurgie Générale
Pr. BOUZELMAT Hicham * Cardiologie
Pr. BOUKHRIS Jalal * Traumatologie-orthopédie Pr. CHAFRY
Bouchaib * Traumatologie-orthopédie Pr. CHAHDI Hafsa * Anatomie
Pathologique Pr. CHERIF EL ASRI Abad * Neurochirurgie
Pr. DAMIRI Amal * Anatomie Pathologique Pr. DOGHMI Nawfal *
Anesthésie-réanimation Pr. ELALAOUI Sidi-Yassir Pharmacie
Galénique Pr. EL ANNAZ Hicham * Virologie
Pr. EL HASSANI Moulay EL Mehdi * Gynécologie-obstétrique Pr. EL
HJOUJI Abderrahman * Chirurgie Générale
Pr. EL KAOUI Hakim * Chirurgie Générale
Pr. EL WALI Abderrahman * Anesthésie-réanimation Pr. EN-
NAFAA Issam * Radiologie
Pr. HAMAMA Jalal * Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale Pr. HEMMAOUI
Bouchaib * O.R.L
Pr. HJIRA Naoufal * Dermatologie
Pr. JIRA Mohamed * Médecine Interne
Pr. JNIENE Asmaa Physiologie

Pr. LARAQUI Hicham * Chirurgie Générale
Pr. MAHFOUD Tarik * Oncologie Médicale

** Enseignants Militaires*

Pr. MEZIANE Mohammed * Anesthésie-réanimation Pr. MOUTAKI
ALLAH Younes * Chirurgie Cardio-vasculaire Pr. MOUZARI Yassine *
Ophtalmologie
Pr. NAOUI Hafida * Parasitologie-Mycologie Pr. OBTEL Majdouline Médecine
préventive, santé publique et Hyg. Pr. OURRAI Abdelhakim * Pédiatrie
Pr. SAOUAB Rachida * Radiologie
Pr. SBITTI Yassir * Oncologie Médicale
Pr. ZADDOUG Omar * Traumatologie Orthopédie Pr. ZIDOUH Saad *
Anesthésie-réanimation

** Enseignants Militaires*

2 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

4. PROFESSEURS/Prs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima Biochimie-chimie

Pr. ALAOUI KATIM Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma Histologie-Embryologie Pr. ANSAR M'hammed
Chimie Organique et Pharmacie Chimique Pr. BARKIYOU Malika Histologie-
Embryologie Pr. BOUHOUCHE Ahmed Génétique Humaine Pr. BOUKLOUZE
Abdelaziz Applications Pharmaceutiques Pr. CHAHED OUAZZANI Lalla Chadia
Biochimie-chimie
Pr. DAKKA Taoufiq Physiologie
Pr. FAOUZI Moulay El Abbes Pharmacologie
Pr. IBRAHIMI Azeddine Biologie moléculaire/Biotechnologie Pr. KHANFRI
Jamal Eddine Biologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med Chimie Organique
Pr. REDHA Ahlam Chimie
Pr. TOUATI Driss Pharmacognosie
Pr. YAGOUBI Maamar Environnement, Eau et Hygiène Pr. ZAHIDI Ahmed
Pharmacologie

Mise à jour le 11/06/2020
KHALED Abdellah
Chef du Service des Ressources Humaines
FMPR



** Enseignants Militaires*

D
édicaces



Avant tout, Je remercie

الله

Tout puissant

Qui m'a inspiré

Qui m'a guidé dans le bon chemin

Je vous dois ce que je suis devenu

Louanges et remerciements Pour

vosre clémence et miséricorde

À

FEU SA MAJESTE LE ROI

HASSAN II



Que Dieu ait son âme en sa Sainte Miséricorde.

À

SA MAJESTÉ LE ROI

MOHAMMED VI

Chef Suprême et Chef d'Etat-Major Général des Forces Armées Royales

Roi du MAROC et garant de son intégrité territoriale

Qu'Allah le glorifie et préserve son Royaume.

À

SON ALTESSE ROYALE

LE PRINCE HÉRITIÈRE

MOULAY EL HASSAN

Que Dieu le garde.

À

SON ALTESSE ROYALE

LE PRINCE MOULAY RACHID

Que Dieu le protège.

À

TOUTE LA FAMILLE ROYALE

À

Monsieur le Général de Corps d'Armée

Abdelfattah LOUARAK

Inspecteur Général des FAR et Commandant de la Zone Sud

En témoignage de notre grand respect

Notre profonde considération et sincère admiration

A

Monsieur le Médecin Général de Brigade

Mohammed ABBAR

Professeur d'Urologie

Inspecteur du Service de Santé des Forces Armées Royales.

En témoignage de notre grand respect,

Et notre profonde considération

A

Monsieur le Général de Brigade

El Mehdi ZBIR

Professeur de Cardiologie

Directeur de l'HMIMV – Rabat.

En témoignage de notre grand respect

Et notre profonde considération

A

Monsieur le Médecin Colonel Major

Mohammed ELBAAJ

Professeur de Médecine Interne

Directeur de l'HMMI-Meknès. En

témoignant de notre grand respect et

notre profonde considération

A

Monsieur le Médecin Général de Brigade

Abdellatif BOULAHYA

Professeur de chirurgie cardio-vasculaire

Directeur de l'Hôpital Militaire Avicenne de Marrakech En

témoignant de notre grand respect et notre profonde considération

A

Monsieur le Médecin Colonel Major Taoufik AMEZYANE

Professeur de Médecine Interne

Directeur de l'E.R.S.S.M

En témoignage de notre grand respect

Et notre profonde considération.

A

Monsieur le Médecin Colonel Abderrahmane ELMATAR

Commandant du groupement formation et instruction ERSSM

En témoignant de notre grand respect

Et notre profonde considération

JE DEDIE CETTE THESE A :

A mon ange, nizar El BAKKOURI :

Mon fils,

Tu es le fruit d'une belle relation d'amour

Je te dédie ma réussite, tu y as participé

J'espère que tu auras une enfance insouciante, pleine d'amour, de rires et
d'apprentissage

Papa & Moi ferons tout pour ton épanouissement

En retour, J'espère que tu apprécieras le privilège que tu as J'espère qu'en
grandissant, tu sauras qu'il est important de travailler dur, comme Maman
et Papa, pour mériter ton succès

De même, J'espère que tu te permettras d'être vulnérable J'espère que tu
sauras que les femmes sont autant capables, spirituelles et intelligentes que

vous

J'espère que tu aimeras avec tout ce que tu as

Que tu croqueras la vie à pleines dents

Quel que soit le chemin que tu choisiras,

J'espère que tu deviendras un être humain véritablement bon

& Surtout,

J'espère que tu sauras que Papa et moi t'aimerons et te soutiendrons
jusqu'au bout.

A ma maman chérie Najat ESSOUABNI

Tu es et tu as toujours été ma source de force de persévérance et de

*patience. Tu représentes pour moi le symbole du sacrifice par excellence et
l'exemple du dévouement qui n'a pas cessé de m'encourager.*

*Ta prière et ta bénédiction m'ont été d'un grand secours pour mener à bien
mes études. Aucune dédicace ne saurait être assez éloquente pour exprimer*

ce que tu mérites pour tous les sacrifices que tu as du faire pour mon frère

*et moi depuis notre naissance, durant notre enfance et au jour
d'aujourd'hui.*

*Je te remercie pour ton soutien et d'avoir toujours cru en moi.
Tu as fait plus qu'une mère puisse faire pour que ses enfants suivent le bon
chemin dans leur vie et leurs études. Je te dédie ce travail en témoignage
de mon profond amour. Puisse Dieu,*

*le tout puissant, te préserver et t'accorder santé, longue vie et bonheur.
Si Dieu a mis le paradis sous les pieds des mères,
Ce n'est pas par hasard.*

A mon papa Chéri Ali ABBER

*Autant de phrases et d'expressions aussi éloquentes soient elles ne
sauraient exprimer ma gratitude et ma reconnaissance. Tu as su
m'inculquer le sens de la responsabilité, de l'optimisme et de la
confiance en soi face aux difficultés de la vie.*

Rien au monde ne vaut tes efforts fournis jour et nuit pour mon

éducation et mon bien être.

*Je te dois ce que je suis aujourd'hui et ce que je serai demain et je
ferai toujours de mon mieux pour rester ta fierté et ne jamais te
décevoir. Que Dieu le tout puissant te préserve, t'accorde santé,
bonheur, quiétude de l'esprit et te protège de tout mal.*

*A l'amour de ma vie, mon mari Badr El
BAKKOURI :*

On dit que derrière chaque grand homme se trouve une femme
Je peux fièrement dire que derrière la femme que je suis devenue
aujourd'hui, on te retrouve.

Tu es mon pilier, mon moteur, ma force au quotidien

Tu fais de ma vie un conte de fées, de mon avenir un bonheur
déjà certain.

Je serai à jamais reconnaissante à Allah de t'avoir mis dans mon

chemin, tu ne fais pas uniquement partie de ma vie,

Notre fils et toi, êtes ma vie.

Je t'aime mon sucre.

A mon Fratello, LTEL mehdi ABBER:

*En souvenir d'une enfance dont nous avons
partagé les meilleurs et les plus agréables moments
puisse l'amour et la fraternité nous unissent à jamais.*

Merci d'exister dans ma vie,

*Merci pour toute l'ambiance dont
tu m'as entouré, pour toute la spontanéité et ton élan chaleureux
tes rires continues et tes phrases drôles qui m'ont souvent
réconforté*

*« Papa nous a cogné tête contre tête,
Nous a dit : Je veux un amour en fer,
Je ne veux personne entre vous,
Même pas moi,
Même pas les anges de l'enfer »*

QLF

A mes grands-parents maternels SFIFOU & Lhaj :

*Que ce modeste travail, soit l'expression des vœux que vous n'avez cessé
de formuler dans vos prières. Que Dieu vous préserve santé et longue vie*

*A la mémoire de mes grands-parents
paternels:*

*Même si je n'ai jamais eu la chance de vous rencontrer, vous
êtes toujours dans mon esprit et dans mon cœur, je vous dédie
aujourd'hui ma réussite. Que Dieu, le miséricordieux, vous
accueille dans son éternel paradis.*

A mes taties & tontons :

**SALIMA, NADIA, MIMA, RABIAA, FATIMA, BADR ET
SIMO**

Merci pour votre motivation,

Vous avez toujours été là pour moi

A mes très chers cousins et cousines

**Hamosa & Mounmoun, Je vous aime couzousins Rayanou,
Hiba, Hadil, Hala, Saad, Hossam, Ismail, Niema j'espère
avoir été un bon modèle pour vous
Farah, Manar & Safaa, grande pensée à vous**

*A toute la famille ABBER & la famille
ESSOUABNI*

A ma chère belle-famille

Merci Mamti Fatima, Papi Simohammed, Reda, Amine & Aymane
de m'avoir accueilli au sein de votre famille très aimante et de
m'avoir traité comme votre propre fille Aux grand-parents de mon
amour Rahma, Zahra & El Madani A la mémoire de Abdesslam EL
BOUZAI, que ton âme repose en paix

Un très grand merci à mon Colonel Simohammed EL
BOUZAI

A Toute la famille EL BOUZAI & la famille EL BAKKOURI

A tous mes amis

Nada AIT KASSI & Toute la clique

*Amina , Oumaima, Imane ,Hajar, Walid, Aicha, Knizou ,Amine,
Zouhair, Safouane,*

*Merci pour cette très belle année à Guelmim, Je suis ravie
d'avoir fait votre connaissance.*

*A Tous Mes Collègues et le Personnel Médical
et Paramédical du 5° Hôpital Militaire de
Guelmim*

*Merci Pr EL QATNI, cette réussite vous est due
Merci Pr SBAI, vos conseils et votre encadrement m'ont été
d'une grande aide*

*A Toute ma Promotion de la Faculté de
Médecine et de Pharmacie de Rabat*

*A tous mes enseignants depuis ma première
année d'étude*

A Toutes Les Personnes qui ont participé à

*l'élaboration de ce
travail*

A tous ceux ou celles qui me sont chers et que

j'ai involontairement omis de citer.

*R
emerciements*

A notre maître, Président de thèse
Monsieur le Professeur Ahmed GAOUZI
Professeur de Pédiatrie

Qui m'a fait l'honneur en acceptant de présider le jury de cette thèse. J'ai eu le privilège de profiter de votre enseignement, et j'espère être digne de votre confiance.

Que ces lignes puissent témoigner de mon grand respect, ma très haute considération et ma profonde reconnaissance

A notre maître et rapporteur de thèse
Monsieur le professeur Hicham EL ANNAZ
Professeur de Virologie

Je vous remercie pour la confiance que vous m'avez accordée en acceptant de me confier ce travail et de le diriger.

Je tiens à vous remercier pour le temps et l'énergie que vous avez investi, surtout dans de telles conditions.

Votre sérieux, votre compétence, votre bienveillance et votre sens du devoir m'ont énormément marqué.

Veillez agréer l'expression de ma plus grande gratitude, de mon profond respect et de mes vifs remerciements et permettez moi de vous exprimer ma profonde admiration pour toutes vos qualités scientifiques et humaines

A notre maître et Juge de thèse

Monsieur le Professeur Rachid ABI

Professeur de Microbiologie

Je vous remercie pour le privilège

que vous nous avez accordé en siégeant parmi ce jury.

*Je vous dédie ce travail en témoignage de ma profonde reconnaissance et de mes
respectueux sentiments.*

iste *L*

des

abréviations

LISTE DES ABREVIATIONS :

VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine

SARS-CoV-2 : Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2

EBV : Virus d'Epstein-Barr

HPV : Papillomavirus Humain

HSV : Herpès Simplex Virus

NK : Natural Killer

IFN : Interféron

TNF : Tumor Necrosis Factor

CD : Cluster de Différenciation

CTL : Cytotoxic T Lymphocyte

TCR : T Cell Receptor

TH : Lymphocyte T Helper

CMH : Complexe Majeur d'Histocompatibilité

ADCC : antibody-dependant cell-mediated cytotoxicity

SIDA : Syndrome d'Immunodéficience acquise

RT ou TI : Transcriptase Inverse ou Rétrotranscriptase

TLR : Toll Like Receptor

LPS : Lipopolysaccharides

SNP : Polymorphismes mononucléotidiques ou Single Nucleotide Polymorphism **VRS** : Virus

Respiratoire Syncytial

MBL : Mannose Binding Lectin

SP : Surfactant Protein

IL : Interleukin

IRAK : IL-1 receptor-associated kinase **TIR** :

toll-IL-1 receptor domain

CSP-S : Caspase Protein - Short

CSP-L : Caspase Protein - Long

PAI : plasminogene activator inhibitor **GP** :

glycoprotéine

MA : matrice

CA : capsid

PR : protéase

IN : intégrase

NC : nucléocapsid

LTR : Long Terminal Repeat

Env : enveloppe

CCR-5 : Récepteur à C-C chimiokine de type 5 **CCR-2**

: Récepteur à C-C chimiokine de type 2 **CXCR4** : C-X-

C chemokine Receptor 4 **CXCR6** : C-X-C chemokine

Receptor 6 **Tat** : Transactivator of transcription **Rev** :

Regulator of expression of viral proteins **Vpu** : Viral

protein U

Vpr : Viral protein R

Vif : Viral Infectivity Factor

Nef : Negative Factor

CPI : Complexe de Préintégration

HLA : Human Leukocyte Antigen

KIR : Killer Immunoglobulin-like Receptor

CCL3L1 : C-C Chemokine ligand 3-Like 1

mi ARN : micro ARN

UTR : Untranslated Regions

GWAS : Genome-wide Association Studies ou Etude d'association Pangénomique **RNF39** :

Rign Finger Protein 39

ZNRD1 : Zinc Ribbon Domain-Containing 1

PROX1 : Prospero Homeobox 1

COVID-19 : Corona Virus Disease-2019

N : Nucléoprotéine

M : Membrane

S : Spike

E : Enveloppe

ORF : Open Reading Frame

PP1a / PP1b : polyprotéines précurseurs 1a / 1b

NSP : Non Structural Protein

ACE2 : Angiotensin 2 Converting Enzyme

SRAA : Système Rénine-Angiotensine-Aldostérone

hrsACE2 : ACE2 soluble recombinante humaine

TMPRSS2 : protéase transmembranaire sérine-type 2

GPP78 : protéine régulée par le glucose 78 kDa **MERS-CoV** :

coronavirus du syndrome respiratoire du Moyen-Orient **bCoV-HKU9** :

coronavirus de chauve-souris HKU9

CD147 : cluster de différenciation 147

CyPA : cyclophiline A

GLS : glycosphingolipides

MAGT1 : Magnesium Transporter 1

NKG2D : Natural Killer group 2 member D

XMEN :X-linked immunodeficiency with magnesium defect **XLP1** :

X-linked lymphoproliferative disorder **ITK** : Inductible T-Cell Kinase

NKT : Natural Killer T-Cell

IFITM3 : protéine transmembranaire 3 induite par l'IFN **WES** :

Whole Exome Sequencing

IRF-7 : Interferon Regulating Factor - 7

IAE : Influenza Associated Encephalopathy **CPT-II** :

carnitine palmitoyltransférase II

SFTP : Pulmonary Surfactant Protein

EVER : Epidermodysplasie Verruciforme

HSE : Encéphalite herpétique

STAT-1 : Signal Transducer and Activator of Transcription 1 **NEMO**

: NF-κB Essential Modulator

CSSG1 : Cold Sore Susceptibility Gene-1

S ommaire

Introduction	1
Généralités	4
I. Reponse immunitaire antivirale	5
1. À la frontière, la peau et les muqueuses	5
2. Immunité naturelle, innée	5
3. Immunité acquise, spécifique	7
4. Interactions et « ambivalence » des moyens de défense	12
5. Immunodépression et infections virales	13
6. Échappement des virus aux défenses immunitaires	13
II. Arguments pour une susceptibilité génétique aux infections	16
III. Facteurs génétiques de la susceptibilité aux infections virales	17
1. Polymorphismes génétiques modifiant la reconnaissance de l'agent pathogène	17
1.1. Polymorphismes génétiques des récepteurs de type Toll(TLR)	17
1.2. Polymorphismes génétiques de CD14	21
1.3. Polymorphismes génétiques des collectines	22
1.4. Polymorphismes génétiques du récepteur FCγIIA	25
2. Facteurs génétiques affectant la réponse à l'infection virale	25
2.1. Variantes génétiques du promoteur du gène du TNFα	25
2.2. Polymorphisme des gènes des cytokines	27
2.2.1. L'interleukine-1 (IL-1)	27
2.2.2. L'interleukine-6 (IL-6)	27
2.2.3. L'interleukine 4 et 10 (IL-4, IL-10)	27

10).....	28	2.3. Polymorphismes génétiques de IRAK
.....	29	2.4. Polymorphismes du gène de la caspase 12
.....	30	3. Polymorphismes des voies de la coagulation
.....	30	IV. Facteurs génétiques de la résistance aux infections
virales	32	Susceptibilité génétique aux infections
virales	34	I. VIH-1
.....	35	1. Structure et organisation génomique du VIH-1
.....	35	2. Cycle réplicatif
.....	40	
3. Réponse immunitaire contre le VIH	47	4. Facteurs génétiques de susceptibilité au VIH-1 chez l'hôte
.....	49	4.1. Mutation du CCR5 (CCR5Δ32) et CCR2
.....	50	4.2. Polymorphismes de l'HLA
.....	51	4.2.1. Les allèles HLA-A Protecteurs
.....	54	4.2.2. Les allèles HLA-B protecteurs.....
.....	55	4.2.3. Allèles HLA associés à la susceptibilité au VIH
.....	57	II. SARS-CoV-2
.....	58	1. Structure du coronavirus
.....	59	2. Phylogénie, organisation structurale et génomique
.....	60	3. Récepteurs des cellules hôtes du SARS-COV-2
.....	62	1.1. Enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE2)
.....	62	1.2. Protéase transmembranaire sérine-type 2 (TMPRSS2)
.....	64	1.3. Protéine régulée par le glucose 78 kDa (GRP78)
.....	65	1.4. Groupe de différenciation 147 (CD147)
.....	66	4. Les IFN-1
.....	67	5. Le système HLA
.....	70	6. Groupe sanguin ABO
.....	71	III. VIRUS D'EPSTEIN-BARR
.....	72	IV. VIRUS INFLUENZA
.....	75	V. PAPILOMAVIRUS HUMAIN
.....	78	VI. VIRUS HERPES SIMPLEX
.....	80	Susceptibilité génétique aux infections virales chez l'enfant
Perspectives	84	Conclusions et
.....	88	Résumés
.....	94	Références
Bibliographiques	98	

on

Introduction

1

L'Organisation Mondiale de la Santé estime que près d'un quart des décès dans le monde, soit près de treize millions par an, est encore directement lié aux maladies infectieuses. Depuis la fin du XXe siècle de nombreuses infections nouvelles ont émergé et continueront de le faire, tant dans les pays développés que dans les pays en voie de développement, représentant pour l'homme un de ses principaux fléaux. Or les êtres humains, comme également les animaux, n'ont pas tous la même aptitude à développer une infection et/ou une maladie consécutive. À partir de 1930 de nombreuses études épidémiologiques ont montré que les facteurs génétiques de l'hôte jouent un rôle majeur dans la susceptibilité ou la résistance aux infections. Depuis lors, des études de génétique Mendélienne, et d'épidémiologie génétique reposant sur des études d'associations, aujourd'hui effectuées par typage à haut débit de marqueurs polymorphes anonymes, permettent de localiser des gènes ou loci influençant la réponse de l'homme à un germe particulier.

Différents cas de susceptibilité ou de résistance à des infections virales, bactériennes, mycosiques et parasitaires sont rapportés, dont notamment, la démonstration du rôle protecteur du trait drépanocytaire sur les formes sévères de paludisme à *Plasmodium Falciparum*. Ce qui montre l'importance des facteurs génétiques dans le diagnostic des manifestations cliniques et leur prévention, la

caractérisation des réponses immunitaires de l'hôte et leur influence sur l'évolution de la maladie.

La découverte qu'une infection par un même virus pouvait être symptomatique ou non selon les cas, devait relancer les débats sur les causes de cette variabilité. Depuis le début de la pandémie de Covid-19, il y a quelques mois maintenant, la communauté scientifique s'interroge sur les causes de la disparité des formes de l'infection, le spectre variant de l'absence de symptômes à des cas beaucoup plus

2

sévères, se traduisant par exemple par un syndrome de détresse respiratoire aigu, entraînant parfois la mort. Comment expliquer cette diversité ? Un terrain génétique particulier serait-il en cause ?

Avec la caractérisation de différents phénotypes liés au polymorphisme humain, et les nouvelles techniques d'études génomiques, la génétique des maladies infectieuses, entrent dans une nouvelle ère qui légitime une réflexion sur la pratique médicale, l'éthique, ainsi que sur les politiques publiques et industrielles qui pourraient en découler.

Dans ce travail nous avons rapporté les principales études ayant permis la description de gènes, de loci ou polymorphismes spécifiques impliqués dans le déterminisme de certaines infections virales. La plupart des variantes en cause appartiennent à des gènes codant pour les différentes voies de l'immunité antivirale.

Généralité

S

4

I. Reponse immunitaire antivirale :

1. À la frontière, la peau et les muqueuses :

La peau, grâce à sa couche superficielle de kératinocytes morts, constitue une barrière efficace contre les infections virales, sauf en cas de lésion : piqûre, érosion, morsure, transfusion de sang ou greffe d'organe et de tissus. Plus fréquemment, un virus peut pénétrer par les muqueuses de l'œil, de l'arbre respiratoire par inhalation (grippe), du tube digestif par ingestion (entérovirus), du tractus génito-urinaire par un rapport sexuel non protégé (VIH et herpès); Elles présentent en surface des cellules vivantes, constituant ainsi une barrière moins efficace que la peau en dépit de leurs caractéristiques: sécrétion de mucus, pH extrêmes (tube digestif, vagin), enzymes protéolytiques (larmes, tube digestif), tapis muco-ciliaire (bronches). En cas de franchissement de la frontière et d'infection au niveau de la porte d'entrée, un premier mécanisme de défense est le passage en apoptose des cellules en début de cycle viral, par leur suicide avant la phase d'assemblage et de libération de nouvelles particules virales, ces cellules infectées mais sacrifiées à temps ne propageront pas l'infection.

2. Immunité naturelle, innée :

Elle est non spécifique, large, distinguant seulement entre soi et non-soi, étant dirigée contre ce dernier. Les virus sont constitués de mosaïques d'antigènes, qui

sont fabriqués par nos cellules mais étant d'information virale, sont perçus comme étrangers par l'organisme. L'immunité naturelle est innée, préexistant à l'infection, ne nécessite pas d'immunisation préalable. Ainsi, elle intervient précocement dans les heures, voire les minutes qui suivent l'infection. Elle met en jeu de nombreux acteurs (cytokines, cellules sentinelles, cellules NK) aux actions diverses et enchevêtrées : c'est l'action "proprement antivirale", mais aussi potentialisation mutuelle de ces éléments de défense naturelle, et préparation de la ligne de défense suivante constituée par l'immunité acquise.

Figure 1: Différents intervenants de l'immunité naturelle innée et leurs actions

La première lignée de défense comprend différentes cellules : les **interférons alpha et béta (IFN- α/β)** qui se fixent aux cellules saines et y induisent un état antiviral par la synthèse de protéines antivirales d'information cellulaire. Ces dernières bloquent la traduction des ARN messagers viraux en protéines virales par des mécanismes complexes; Les **cellules sentinelles** (cellules dendritiques et macrophages) qui produisent de l'IFN et d'autres cytokines, président à la mise en place de l'immunité acquise : internalisation et apprêtement (processing) des antigènes viraux, et elles migrent dans les ganglions lymphatiques pour y informer les cellules T et B; Les **cellules NK (Natural killer)** qui ont une activité antivirale directe de reconnaissance et lyse des cellules infectées; Le **complément** qui

coopère avec des anticorps naturels et lyse les cellules infectées et les virus à enveloppe; Enfin, la **fièvre**, qui diminue la multiplication virale et altère les protéines virales au fur et à mesure que la température augmente. La plupart des virus ne se multiplient pas ou mal à 40°C: du fait des ratés des synthèses virales (travail « vite fait, mal fait »).

6

Au total, l'immunité naturelle, innée, est un ensemble de défenses primitives, déjà présentes chez les animaux inférieurs, les insectes. C'est chez eux que l'on a découvert les récepteurs Toll, présents à la surface des cellules impliquées dans l'immunité naturelle, innée, et intervenant dans la reconnaissance du non-soi (non-self). Ainsi, vis-à-vis d'une tentative d'envahissement de l'organisme par un agent infectieux ou par une cellule cancéreuse, se développe une manifestation de xénophobie primaire, indifférenciée, rapide et brutale, et bien souvent efficace. A contrario, la sensibilité particulière du nouveau-né à certaines infections virales, comme l'herpès, s'explique par l'immaturité physiologique transitoire de ses macrophages et de ses cellules NK.

3. Immunité acquise, spécifique :

L'immunité acquise est plus subtile que l'immunité innée et les cellules y intervenant sont pour l'essentiel, les **lymphocytes B** (aboutissant à l'excrétion d'anticorps) et les **lymphocytes T CD8+** (aboutissant à la lyse des cellules infectées, et appelés alors CTL pour cytotoxic T lymphocytes). Chaque lymphocyte cible un antigène particulier, fait de quelques peptides (épitopes), par un **récepteur spécifique** situé à sa surface. Il s'agit d'anticorps pour les lymphocytes B, et de TCR (T cell receptor) pour les lymphocytes T. Pour s'attacher de façon spécifique aux divers épitopes des innombrables agents infectieux menaçant notre organisme, une variété considérable des récepteurs doit être produite et donc codée par notre organisme : alors que quelques centaines de gènes suffisent à coder les récepteurs impliqués dans l'immunité innée, il en faut environ 1014 pour les anticorps et 1018 pour les TCR. Le génome humain ne comportant qu'environ 25 000 gènes, ces gènes codant cette multitude d'anticorps et de TCR proviennent de réarrangements de segments génomiques, cela entre quelques centaines de gènes du génome

humain.

7

Figure 2: Cellules de l'immunité acquise et leurs récepteurs

Figure 3: Schéma d'action des différentes cellules de l'immunité acquise

8

▪ Les lymphocytes T CD4+

En position centrale, ils sont les chefs d'orchestre de l'immunité acquise : une fois informés par les cellules dendritiques qui leur présentent les antigènes viraux élaborés à partir du virus infectant (processing ou apprêtement), des lymphocytes CD4+ auxiliaires (helper ou Th) favorisent, par la sécrétion de diverses cytokines, d'une part la transformation des lymphocytes B en plasmocytes producteurs d'anticorps circulants, et d'autre part la transformation des lymphocytes T CD8+ en CTL. La mise en place de l'immunité acquise demande un délai de plusieurs jours ou semaines. Il persiste une mémoire immunitaire : grâce à la constitution de cellules à mémoire B ou T, à longue durée de vie et spécifiques de l'antigène immuno-inducteur, une réinfection par le même virus entraîne un redéploiement rapide de l'immunité acquise (anticorps et CTL spécifiques), et cela particulièrement au niveau des muqueuses, porte d'entrée de la majorité des virus.

▪ **Les anticorps :**

Les anticorps sont produits par les lymphocytes B (dont ils sont les récepteurs de surface) et excrétés par les plasmocytes. Les anticorps protecteurs peuvent être assimilés aux anticorps neutralisants. Ceux-ci annulent ou réduisent le pouvoir infectieux viral. Les anticorps neutralisants sont dirigés contre les antigènes de surface du virus (capside pour les virus nus, péplos pour les virus à péplos). Les anticorps dirigés contre les antigènes internes du virus, également suscités par l'infection, ne sont pas protecteurs ; ils témoignent simplement de l'infection. En effet, le mécanisme de la neutralisation consiste en la perturbation des premiers temps de la multiplication virale : l'attachement (par interposition entre la surface virale et les récepteurs de la membrane cytoplasmique), mais aussi la pénétration, voire la décapsidation. Les anticorps

9

ne pénètrent pas dans les cellules et n'affectent donc pas la réplication. Les anticorps neutralisants ont pour cible les virus extracellulaires, puisqu'ils ne peuvent entrer dans la cellule.

Les anticorps viraux appartiennent essentiellement aux IgA dans les sécrétions

muqueuses, et aux IgG et IgM dans le sérum. Les IgM antivirales disparaissent généralement quelques semaines après la primo-infection. Le titre des anticorps viraux culmine à la convalescence. Ils interviennent moins dans la guérison de l'infection que dans la protection vis-à-vis d'une réinfection ultérieure.

▪ **Lymphocytes T CD8+ Cytotoxiques ou CTL :**

Les antigènes impliqués ici sont les antigènes viraux « présentés » par la cellule infectée au niveau de sa membrane cytoplasmique. Ces antigènes proviennent des protéines virales produites à l'intérieur de la cellule infectée et apprêtées par passage à travers le protéasome (processing, qui fragmente la protéine en épitopes). Point important, ces antigènes viraux ne sont reconnus par le TCR de la surface des lymphocytes T CD8+ que s'ils sont transportés et présentés à la surface de la cellule infectée par un composant du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) de classe-I. On dit que la cytolyse par les CTL connaît une restriction CMH-I. Cette lyse exige le contact entre cellules cibles et cellules immunitaires à travers une double reconnaissance de l'antigène viral, par le CMH-I et par le TCR (« complexe ternaire»). C'est le « baiser qui tue », avec les « deux bras » du CTL : sécrétion d'une part de perforines et de granzymes (sérines protéases) qui nécrosent la cellule infectée, et d'autre part de fas-ligand qui en se liant au Fas de la cellule infectée y déclenche un signal de mort programmée (apoptose).

Figure 4: Schéma de lyse la cellule infectée par CTL (lymphocyte T CD8+ cytotoxique) Il existe d'autres mécanismes de cytotoxicité à médiation cellulaire, notamment la cytotoxicité des cellules tueuses (cellules K= Killer) dépendant des anticorps : c'est l'ADCC (antibody-dependant cell-mediated cytotoxicity, cytotoxicité à médiation cellulaire dépendante des anticorps). Par un récepteur au fragment Fc des IgG, elles reconnaissent et tuent les cellules infectées recouvertes d'anticorps viraux IgG, dont il suffit d'une très faible concentration. Les cellules K ne sont ni B ni T, ni macrophages, ni polynucléaires.

4. Interactions et « ambivalence » des moyens de défense :

Il n'est pas facile de dissocier les différents moyens de défense, tant ils sont à la fois redondants et complémentaires, à titre d'exemple: La mise en jeu de l'immunité humorale (anticorps) et l'immunité cellulaire dans L'ADCC;

L'existence d'une cytotoxicité par anticorps dépendant du complément aboutissant elle aussi à la lyse des cellules infectées : cellule infectée + anticorps viraux + complément \Rightarrow lyse; La sécrétion de l'IFN immun ou γ par les cellules NK ou les lymphocytes T sous l'effet d'une stimulation antigénique virale (ou d'une stimulation non spécifique); L'activation des cellules NK par les interférons α/β . En augmentant l'exposition du CMH-I à la surface des cellules infectées, ils en favorisent la lyse par les CTL ; Ou encore l'injection thérapeutique d'interféron α qui donne souvent de la fièvre.

On pourrait multiplier à l'infini les exemples de tels enchevêtrements. Il y a finalement « surdétermination » des divers mécanismes de défenses contre l'infection virale (un même effet est produit par différents acteurs), et un même acteur, les cytokines notamment, joue dans plusieurs pièces (pléiotropisme). Ces moyens de défense sont « **ambivalents** », c'est-à-dire tantôt favorables, mais tantôt défavorables (immunopathologie). La cytotoxicité, par CTL ou cellules NK, débarrasse l'organisme de cellules infectées avant qu'elles n'aient pu produire de nouveaux virus infectieux, et ce au prix d'une cytolyse, qui s'avère indésirable lorsque l'infection virale n'est pas cytolitique. Les macrophages ont un rôle favorable lorsqu'ils digèrent par leurs enzymes lysosomiaux les virus phagocytés et présentent les antigènes viraux aux cellules immunes. Mais dans certains cas, ils multiplient les virus et les disséminent dans tout l'organisme vu que ce sont des cellules très mobiles et ubiquitaires (Exemple du VIH). On parle alors des macrophages comme « cheval de Troie ».

12

« **Trop d'immunité tue l'immunité** ». Ainsi, le système immunitaire comporte nécessairement des facteurs de régulation négative, par exemple les lymphocytes T CD4⁺ suppresseurs, car lorsque l'infection est jugulée, mieux vaut mettre au repos certains éléments du système de défense. Il existe aussi un équilibre entre la réponse par production d'anticorps et la réponse par CTL (les cytokines IL 4 et 10 qui favorisent la production d'anticorps ont un effet négatif sur la production de CTL, et inversement, l'IL-12 et l'IFN- γ qui favorisent la production de CTL ont un effet négatif sur la production d'anticorps, selon la philosophie du

Ying-Yang). Certains virus détournent à leur profit ces mécanismes de régulation !

5. Immunodépression et infections virales :

Quoiqu'il en soit, les états d'immunodépression aggravent les infections virales, notamment lorsque la dépression porte sur l'immunité cellulaire : destruction des lymphocytes T CD4 + par le VIH au cours du SIDA, traitement immunodépresseurs anti-lymphocytes T CD8+ pour éviter le rejet de greffe. Tous les états d'immunodépression contre-indiquent les vaccins vivants, infectieux !

6. Échappement des virus aux défenses immunitaires : L'hôte a des mécanismes de défense contre les virus mais, en revanche, les virus ont des mécanismes d'échappement aux défenses de l'hôte: le camouflage et le sabotage.

Figure 5: Stratégies d'échappement des virus

13

▪ Le camouflage des virus :

Il consiste en deux mécanismes : **La modification par mutations des épitopes** de neutralisation ou de cytolysse par les lymphocytes T (CTL). S'y prêtent particulièrement les virus à ARN (virus de la grippe, virus de l'hépatite C) car l'ARN polymérase ARN-dépendante qui réplique le génome n'a pas de mécanisme de lecture et de correction des erreurs, d'où la facilité des mutations. S'y prête également le VIH, dont la rétrotranscriptase (RT, ADN polymérase ARN-dépendante) manque également d'un mécanisme de correction d'erreur.

Et **l'infection latente** : c'est le cas, notamment, des Herpesviridae, des polyomavirus, des papillomavirus, du virus de l'hépatite B, des rétrovirus. Après la

primo-infection, le génome viral persiste dans la cellule avec, dans certains cas, intégration dans le génome cellulaire, mais il ne s'exprime pas, ou n'exprime qu'une partie de son information génétique. Ainsi, il ne produit pas d'antigène et échappe donc aux défenses immunitaires ; de même, il ne se multiplie pas et échappe donc aux antiviraux qui sont essentiellement des inhibiteurs de la multiplication virale. Donc, le virus en phase de latence « survit en faisant le mort », et il est difficile ou impossible de le déloger.

Figure 6: Infection latente vs infection active (exemple du VIH) [1]

▪ **Le sabotage :**

Le sabotage des mécanismes de défense de l'hôte peut être brutal comme dans le cas du VIH détruisant les lymphocytes T CD4+. Ailleurs, plus subtil, il repose

sur la production de protéines virales altérant ou bloquant les différents mécanismes de défense. C'est le fait des plus gros virus à ADN (poxvirus, adénovirus, virus d'herpès) qui sont suffisamment riches en gènes pour, outre se faire reproduire par la cellule, en consacrer à la production de protéines virales capables de remanier la cellule : il s'agit en particulier de protéines capables d'antagoniser les interférons et autres cytokines antivirales ou le complément, de perturber la présentation des antigènes viraux, de détruire ou bloquer l'expression du CMH-I, d'inhiber l'apoptose, etc. Les protéines virales exécutant ces remaniements sont, pour une part, des homologues de protéines cellulaires de notre système de défenses antivirales, jouant ainsi le rôle de leurres. Elles viennent sans doute du « piratage de gènes cellulaires ». Ainsi on parle de virokines, analogues de cytokines cellulaires, de viorécepteurs, analogues des récepteurs de virokines cellulaires. Il y a donc adaptation réciproque et co-évolution des virus et des systèmes de défense de l'hôte. [2]

15

II. Arguments pour une susceptibilité génétique aux infections :

Depuis plusieurs dizaines d'années, des études épidémiologiques ont mis en évidence des différences d'incidence de certaines pathologies infectieuses entre les différentes ethnies, faisant suspecter une susceptibilité ou une résistance « génétiquement programmée » à certaines infections (paludisme, pneumocoques), un des exemples les plus connus étant la résistance au paludisme grave des patients atteints de drépanocytose. Des études sur les jumeaux ont apporté des arguments en ce sens. Ce type d'étude compare des paires de jumeaux homozygotes, porteurs donc du même génome, à des paires de jumeaux hétérozygotes, qui ont au maximum 50 % de leur matériel génétique en commun. Ces études ont clairement démontré qu'en cas d'atteinte du premier jumeau par une pathologie infectieuse (mycobactéries, parasites ou virus) le risque d'atteinte par le même pathogène du second jumeau était significativement supérieur chez les jumeaux homozygotes que chez les jumeaux hétérozygotes. Cependant, il a été reproché à cette approche de ne pas éliminer complètement le facteur environnemental dans le risque infectieux, étant donné la très grande complicité qui existe entre les jumeaux homozygotes.

Une seule étude a réussi à analyser l'influence respective des facteurs génétiques et celle des facteurs environnementaux dans le risque de mortalité par infection. Sorensen et al. ont ainsi étudié, en 1988, 960 enfants danois adoptés, en comparant l'incidence de leur décès par infection à l'âge adulte à celle de leurs parents adoptifs et à celle de leurs parents biologiques. Ils ont montré que le risque relatif de décès par infection d'une personne adoptée était 5,8 fois supérieur s'il avait un parent biologique décédé de maladie infectieuse, alors que ce risque n'était pas augmenté si un parent adoptif était mort d'une infection,

16

concluant à l'importance des facteurs génétiques vis-à-vis des facteurs environnementaux. Dans la suite de ces travaux, de nombreuses études d'association ont cherché à identifier des variantes génétiques associées à une plus grande susceptibilité ou une plus grande sévérité des états infectieux [3].

III. Facteurs génétiques de la susceptibilité aux infections

virales: 1. Polymorphismes génétiques modifiant la reconnaissance de l'agent pathogène :

La détection des pathogènes est une étape indispensable et primordiale de la défense anti-infectieuse. Du fait de la rapidité de la croissance microbienne, tout déficit dans la reconnaissance des pathogènes peut entraîner de graves conséquences cliniques. Tous les récepteurs membranaires ou solubles impliqués dans l'immunité innée ont des variantes génétiques fonctionnelles qui ont été impliqués dans la sévérité de multiples infections.

1.1. Polymorphismes génétiques des récepteurs de type Toll : TLR :

La réponse immunitaire innée est essentiellement orchestrée par les monocytes-macrophages, les granulocytes et les cellules dendritiques. Pour remplir ce rôle, ces cellules ont la capacité de reconnaître les agents bactériens, viraux et fongiques via de multiples récepteurs dont une des familles les plus importantes est celle des récepteurs de type Toll (toll-like receptors, TLRs : type de récepteur de reconnaissance de forme qui joue un rôle clé dans le système immunitaire adaptatif

en l'avertissant de la présence d'infections microbiennes).

Figure 7: Les différents TLRs : Lorsqu'ils sont activés, les TLR recrutent des molécules adaptatrices dans le cytoplasme des cellules afin de propager un signal. Quatre molécules adaptatrices sont connues pour être impliquées dans la signalisation. Ces protéines sont connues comme MyD88, Tirap (aussi appelé Mal), Trif et Tram. Les adaptateurs activent d'autres molécules dans la cellule, y compris certaines protéines kinases (IRAK1, IRAK4, TBK1 et IKKi) qui amplifient le signal et conduisent finalement à l'induction ou la suppression de gènes qui orchestrent la réponse inflammatoire. Appartiennent à la famille TLR : TLR-1, -2, -3, -4, -5, -6, -7, -8, -9, -10, -11, -12, -13. [4]

L'activation de ces récepteurs initie la réaction en activant le facteur transcriptionnel NF- κ B, et participe à la maturation des cellules dendritiques mettant en jeu l'immunité acquise. Dix membres de cette famille (TLR1-...à TLR10) ainsi que les produits microbiens capables de les activer spécifiquement ont été mis en évidence chez l'homme [5].

Ainsi, schématiquement le récepteur TLR2 permet la détection des bactéries Gram positif, bactéries Gram négatif (*Pseudomonas*), mycobactéries, levures et des lipopolysaccharides de spirochète [6]; TLR4 reconnaît plus spécifiquement les LPS des bactéries Gram négatif, la pneumolysine du pneumocoque et certains virus [5] ; TLR5 détecte la flagelline, composant du flagelle des bactéries telles que *Legionella pneumophila*. Pour chacun de ces récepteurs, des polymorphismes génétiques ont été mis en évidence. En pratique clinique, certains de ces polymorphismes au niveau des gènes codant pour TLR2, TLR4 et TLR5 ont été associés à la survenue de sepsis sévères [7].

Figure 8: Ligands infectieux des TLR [8]

Ainsi, il a été mis en évidence chez les caucasiens une mutation ponctuelle du domaine cytosolique de TLR2 (R753Q), bloquant la réponse aux lipoprotéines

bactériennes et à certaines bactéries Gram positif et qui pourrait être responsable d'une plus grande susceptibilité au choc septique en particulier

à staphylocoques [9]. D'autres Polymorphismes Mononucléotidique (SNPs), responsables de modifications de la partie cytoplasmique du récepteur ont été mis en cause dans la susceptibilité à la lèpre [10] et la tuberculose [11, 12]. Toutes ces études reposent malheureusement sur de petits effectifs et doivent être validées dans de plus grandes cohortes. Le rôle d'éventuelles mutations de TLR2 dans la survenue d'infections à *Candida* n'est pas actuellement rapporté.

Plusieurs polymorphismes du gène TLR4 ont été associés à la survenue de chocs septiques [13], d'infections postopératoires à bacilles Gram négatif [14]. De façon paradoxale ces variantes semblent protéger contre la légionellose [15]. En pédiatrie, des polymorphismes de TLR4 ont également été clairement identifiés comme facteurs de risque de survenue de méningococcémies [16] de bronchiolites sévères à virus respiratoire syncytial (VRS) chez les enfants de moins de deux ans [17]. Sur une population de 181 enfants atteints de bronchiolites à VRS, Tal et al. ont retrouvé une fréquence significativement plus importante d'enfants porteurs d'un polymorphisme mononucléotidique sur le gène de TLR4 parmi les enfants présentant une bronchiolite sévère nécessitant une hospitalisation (33/99) vs les cas de bronchiolites non graves traitées en ambulatoire (7/90) [17].

20

Un polymorphisme du gène du récepteur TLR5, qui crée un codon stop et qui est responsable d'une non-fonctionnalité du récepteur a été associé à la survenue de légionellose grave. La présence de cette variante augmente le risque de développer une légionellose d'un facteur 2,5 chez les non-fumeurs car il empêche la reconnaissance de la bactérie soulignant ainsi le rôle du flagelle bactérien dans la pathogénicité de cette bactérie [18]. Il est clairement prévisible que l'importance

majeure des TLRs dans l'immunité innée va générer dans un futur proche davantage d'études d'association entre des variantes fonctionnelles de ces récepteurs et des infections spécifiques.

1.2. Polymorphismes génétiques de CD14 :

Situé dans la membrane des macrophages, le récepteur CD14 est un agent primordial de l'immunité innée. A l'inverse des TLRs, qui ont une spécificité pour différentes espèces bactériennes, CD14 est un corécepteur des TLRs pour les BG+ et les BG-. Une relation étroite entre le niveau d'expression de CD14 et l'activation de la réponse inflammatoire déclenchée par les pathogènes a été démontrée. Un polymorphisme fonctionnel du promoteur de son gène est responsable d'une expression forte ou modérée de la protéine membranaire et soluble. Dans plusieurs études la variante -159TT, responsable d'une forte expression a été associée à une augmentation de la morbidité et mortalité du sepsis sévère. Chez 90 patients hospitalisés en réanimation pour un choc septique, Gibot et al. ont montré une surmortalité chez les porteurs de cette mutation, avec un risque relatif de décès de 5 par rapport aux patients porteurs de l'allèle C [19]. Ces résultats n'ont pas été retrouvés chez des patients japonais septiques moins graves [20]. Cette différence revient soit à la différence des phénotypes étudiés (choc septique vs sepsis grave), ou la différence ethnique (asiatique vs caucasien).

21

1.3. Polymorphismes génétiques des collectines :

Les collectines forment une famille de récepteurs solubles très puissants. Elle comprend en particulier une protéine plasmatique : la mannose binding lectin (MBL) et deux protéines du surfactant SP-A et SP-D.

Figure 9: Les récepteurs de l'immunité [21]

Figure 10: Les récepteurs de l'immunité (suite) [21]

▪ **Mannose binding lectin (MBL) :**

La MBL, protéine de la phase aiguë de l'inflammation, est capable de reconnaître les sucres présents à la surface des bactéries Gram positif ou négatif, de certains virus et parasites et d'activer le complément par la voie des lectines afin de détruire ces pathogènes. Trois polymorphismes fréquents ont été mis en évidence sur le premier exon du gène résultant en une protéine anormale et trois autres sur son promoteur, responsables d'une diminution de la concentration en MBL circulante. En pratique clinique, de nombreuses études ont montré un lien entre un taux diminué de MBL circulante et la survenue d'infections graves [22]. L'avènement de la génétique a montré que ce déficit repose sur une base génétique.

Les polymorphismes de cette protéine représentent en toute évidence un risque important d'infection bactérienne, virale ou parasitaire, même chez les patients immunodéprimés (transplantés ou aplasiques). Hibberd et al. ont retrouvé un nombre significativement supérieur de mutations homozygotes sur ce gène chez les enfants atteints d'une infection invasive à méningocoque par rapport à des patients

23

sains [25]. Roy et al. ont confirmé ces résultats chez 331 adultes porteurs d'une infection grave à pneumocoque [25]. Dans cette étude, le risque de pneumococcies graves est multiplié par un facteur 3,5 en cas d'homozygotie pour une variante de la MBL. Summerfield et al. ont mis en évidence, sur une cohorte de 617 enfants, une prévalence deux fois supérieure de mutations sur le gène de la MBL chez ceux présentant une infection sévère par rapport à un groupe témoin d'enfants non infectés

[25]. Koch et al. ont confirmé ces données en rapportant un risque relatif supérieur à deux de présenter une infection respiratoire chez les enfants « MBL insuffisants » par rapport à ceux Non-mutés [26,27]. Neth et al., dans une étude réalisée chez des enfants aplasiques après chimiothérapie, retrouvaient des durées de neutropénie fébrile deux fois plus longues chez ceux porteurs d'une mutation pour la MBL [28]. Des résultats très convaincants suggèrent que les polymorphismes de la MBL représentent un facteur de risque important pour les infections virales [29–31] ou chez les immunodéprimés [32,33].

▪ **Collectines du surfactant (SP-A et SP-D) :**

Dans les alvéoles pulmonaires, le surfactant représente l'une des premières lignes de défense anti-infectieuse au niveau des alvéoles pulmonaires, grâce à deux des quatre protéines majeures le composant : les protéines A et D (SP-A et SP-D) [34]. Elles jouent un rôle antibactérien et antiviral dans l'immunité innée. Deux études réalisées par Löfgren et Lahti montrent que les enfants porteurs de mutations sur les gènes de ces protéines sont plus à risque de développer une bronchiolite à VRS [35,36]. Par ailleurs, des études animales ont montré qu'un défaut quantitatif ou qualitatif en collectines du surfactant favorisait le développement de pneumopathies acquises sous ventilation mécanique, hantise majeure dans les services de réanimation.

1.4. Polymorphismes génétiques du récepteur FC γ IIA :

Dans le mécanisme de défense contre les bactéries encapsulées (*Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis*), le système immunitaire inné met en jeu une immunoglobuline spécifique, l'IgG2a qui opsonise ce type de bactérie. Cette immunoglobuline est reconnue par un récepteur présent à la surface des macrophages et des polynucléaires neutrophiles, le récepteur FC γ IIA ou CD32, activant la phagocytose. Un SNP existe pour ce récepteur, il est responsable in vitro d'une incapacité des monocytes à phagocyter les bactéries

opsonisées. En clinique, Yee et al. ont mis en évidence une augmentation du risque de développer une bactériémie à pneumocoque chez les patients porteurs de la mutation [37] et plusieurs études ont également mis en cause ce polymorphisme dans la survenue d'infections à méningocoque chez l'enfant comme chez l'adulte [38–40].

2. Facteurs génétiques affectant la réponse à l'infection virale :

La réaction inflammatoire est une étape indispensable à la résolution des infections. Elle résulte d'une production très contrôlée de cytokines pro- et anti inflammatoires. Cet équilibre est susceptible d'être rompu par des polymorphismes génétiques qui modifient la quantité de cytokines secrétées.

2.1. Variantes génétiques du promoteur du gène du TNF-alpha (TNF α) :

Le TNF α est considéré comme la principale cytokine pro-inflammatoire dans la physiopathologie du choc septique. En raison de différences génétiques, sa sécrétion varie considérablement d'un individu à l'autre. La surproduction de TNF en réponse à un agent infectieux peut être responsable d'une réaction

25

inflammatoire excessive pouvant aboutir à la défaillance multi viscérale et au décès. Un grand nombre d'études ont montré qu'il existe un lien entre l'augmentation de la concentration sanguine de TNF α et un mauvais pronostic chez les patients présentant un sepsis, enfants et adultes [41,42]. Un polymorphisme sur le promoteur du gène du TNF α a été identifié en position –

308. Ce polymorphisme touche deux allèles : le TNF1 qui correspond à une production «normale », et le TNF2, moins fréquent, qui est responsable d'une surproduction de TNF. La présence de l'allèle TNF2 a été associée à la survenue de choc septique et à une augmentation du risque de décès par 3,75 [43]. Dans une population de 112 patients hospitalisés en réanimation au décours d'une chirurgie, il n'y avait pas de différence significative en terme d'incidence de choc septique entre les patients porteurs de l'allèle TNF1 et TNF2, mais parmi les

patients présentant un choc septique, ceux porteurs de l'allèle TNF2 présentaient une surmortalité significative [44]. Ce même polymorphisme a été étudié en néonatalogie. Hedberg et al. ont recherché cette mutation chez 173 nouveau-nés prématurés sous ventilation mécanique avec un poids de naissance de moins de 1500 g. La présence de l'allèle TNF2 n'était pas significativement liée à la survenue d'un sepsis précoce (infection maternofoetale) ou retardé (infection nosocomiale), mais en cas de sepsis, les enfants porteurs de la mutation hétérozygote ou homozygote présentaient une surmortalité alarmante. La mortalité était en effet trois fois supérieure chez ces enfants [44]. Aucune spécificité concernant les germes n'a été mise en évidence à ce jour.

2.2. Polymorphisme des gènes des cytokines :

2.2.1. L'interleukine-1 (IL-1) :

L'IL-1 constitue en réalité une famille de trois cytokines : l'interleukine-1 α (IL-1 α), l'interleukine-1 β (IL-1 β) et l'antagoniste du récepteur à l'interleukine-1 (IL-1ra). Comme le TNF α , l'IL-1 α et l'IL-1 β sont des cytokines pro inflammatoires jouant un rôle capital au cours du sepsis. Leur activité est régulée par l'antagoniste du récepteur à l'IL-1, par compétition directe au niveau de ce récepteur. Les gènes de ces trois cytokines sont regroupés sur le chromosome 2, et présentent des polymorphismes. Ces polymorphismes sont associés depuis une dizaine d'années à la sévérité de certaines maladies inflammatoires chroniques (polyarthrite rhumatoïde, lupus érythémateux disséminé) [45]. En pathologie infectieuse, ces polymorphismes, conduisant à un état pro-inflammatoire, sont liés à une surmortalité dans les chocs septiques [46,47], et dans les infections à méningocoque dans des séries de plus de 1000 méningococcémies [48,49].

2.2.2. L'interleukine-6 (IL-6) :

L'IL-6 est aussi une cytokine pro-inflammatoire responsable de l'activation de l'immunité cellulaire et humorale, pyrogène et inductrice de la production hépatique de protéines inflammatoires en réponse à un agent infectieux. Son taux sanguin est corrélé au pronostic des patients au cours d'un sepsis [50]. Un polymorphisme du promoteur de son gène a été identifié en position -174 qui est responsable d'une sécrétion augmentée de cette cytokine. Sur une cohorte de 356 grands prématurés, Ahrens et al. ont mis en évidence une relation significative entre la présence d'une mutation homozygote sur le promoteur du gène de l'IL-6 et la survenue d'une septicémie durant leur

27

hospitalisation en période néonatale. En analysant des sous-groupes en fonction du pathogène, seules les infections à cocci Gram positif étaient corrélées à la présence de la mutation [51]. Les mécanismes justifiant la spécificité vis-à-vis des cocci Gram positif sont à ce jour inconnus. Une étude récente a mis en évidence la complexité de la production cytokinique en étudiant les polymorphismes des gènes de l'IL-6, du TNF α et de l'IL-1 β chez les patients présentant une production importante d'IL-6. Il n'y avait curieusement pas significativement plus de polymorphismes du gène de l'IL-6 chez les patients hyper producteurs de cette cytokine. En revanche, les polymorphismes du promoteur du TNF α et du gène de l'IL-1 β étaient corrélés à la prévalence d'un fort taux d'IL-6 indiquant la complexité de la sécrétion cytokinique [52].

2.2.3. L'interleukine 4 et 10 (IL-4, IL-10) :

La production excessive des cytokines pro-inflammatoires est associée à un pronostic défavorable des infections graves. Identiquement, les variantes génétiques conduisant à une forte sécrétion des cytokines anti-inflammatoires telles que l'IL-4 et l'IL-10 ont des conséquences identiques, témoignant probablement de physiopathologies différentes aboutissant à un phénotype similaire. L'IL-4 joue un rôle essentiel dans la réaction immunitaire lymphocytaire T, en particulier dans la

stimulation et la différenciation des cellules T-helper type 2. Cette cytokine est par ailleurs connue pour son rôle dans la physiopathologie de l'asthme. En pédiatrie, deux polymorphismes du gène de l'IL-4 et de son récepteur ont été associés à un risque de survenue de bronchiolite. Hoebee et al., ont mis en évidence qu'un polymorphisme mononucléotidique du promoteur de ces gènes était plus fréquemment retrouvé chez les enfants hospitalisés pour bronchiolite comparé à la population générale,

28

en particulier chez les nourrissons de plus de six mois [53]. Trois polymorphismes du gène de l'IL-10 ont été reliés dans de nombreuses études avec la sévérité des états septiques et la défaillance multi viscérale [54]. Ainsi, le polymorphisme mononucléotidique en position -592 sur le promoteur du gène est associé à une diminution de la sécrétion d'IL-10 et à une surmortalité chez les patients hospitalisés en réanimation médicale, toute cause confondue, y compris dans le sous-groupe des patients en sepsis et dans le sous-groupe de ceux qui ne présentaient pas d'infection [55-56]. En pédiatrie, ce même polymorphisme à l'état homozygote a été identifié comme facteur de risque de bronchiolite sévère nécessitant une hospitalisation.

2.3. Polymorphismes génétiques de IRAK :

Les TLRs et les récepteurs de l'IL-1 appartiennent à la même famille de récepteurs qui présente un domaine intra- cytoplasmique appelé TIR (toll-IL-1 receptor domain) qui est indispensable à la signalisation intracellulaire. Via des protéines intra cytoplasmiques (en particulier MyD88), ces récepteurs vont activer un système de kinases appelé IRAK (IL-1 receptor-associated kinase). L'activation de ces kinases induit la réaction inflammatoire en activant le facteur transcriptionnel NF- κ B. 4 kinases ont à ce jour été décrites : IRAK-1, IRAK-2, IRAK-M et IRAK-4. Des études sur des animaux ont démontré qu'un déficit en IRAK-4 était associé à une diminution des capacités de défense contre les infections virales et bactériennes. Différents polymorphismes de ces kinases et d'autres protéines impliquées dans la signalisation NF- κ B ont été liés à la survenue

d'infections graves récidivantes à cocci Gram négatif, cocci Gram positif, fongiques ou à pathogènes opportunistes [53].