

# L'évolution du concept d'agent infectieux

P. BERCHE<sup>1</sup>

## RÉSUMÉ

Jusqu'au XIX<sup>e</sup> siècle, on ignorait le rôle des microbes dans les épidémies et les infections. La pensée médicale était dominée par la théorie de la génération spontanée d'Aristote et la théorie des miasmes inspirée d'Hippocrate. Le sentiment d'agents infectieux invisibles, à l'origine de la contagion, est réellement apparu à la Renaissance, s'opposant sans succès à la théorie des miasmes. Les travaux expérimentaux de Louis Pasteur ont démontré de façon magistrale l'inanité de la théorie de la génération spontanée et le rôle des germes dans les maladies infectieuses. Cette révolution a permis d'identifier de nombreux agents infectieux visibles au microscope induisant des maladies infectieuses, chacun étant spécifique d'une maladie infectieuse donnée. Ces microbes visibles au microscope sont des bactéries, des protozoaires et des champignons. Par la suite, on ne découvrira les virus au microscope électronique qu'à partir des années 1940. La découverte des agents infectieux a permis de prévenir la transmission des maladies contagieuses et de fabriquer des vaccins. Cela a entraîné une chute de la mortalité par infection et un essor démographique sans précédent de la population de la planète. On s'est aperçu par la suite que ces agents infectieux pouvaient être propagés par des porteurs sains et induire diverses pathologies chroniques, incluant des cancers et certaines affections inflammatoires chroniques. On a récemment découvert de nouveaux agents infectieux « hérétiques », les prions, à l'origine de démences transmissibles et rapidement mortelles. Ces agents non conventionnels sont des protéines qui déclenchent, en changeant leur conformation tridimensionnelle, une destruction des neurones. Une autre surprise est venue du séquençage complet du génome humain réalisé dans les années 2000. En effet, on s'est aperçu que celui-ci est constitué pour 45 % d'éléments mobiles, principalement des rétrotransposons, dont certains peuvent être actifs. Ces rétrotransposons sont des fossiles de virus accumulés dans le génome des hominidés et des autres animaux depuis des millions d'années, comme les cicatrices d'infections virales très anciennes. Ils peuvent redevenir mobiles avec l'âge et aller s'insérer au hasard dans des gènes. On les a incriminés dans le processus de sénescence et dans certaines maladies génétiques. Les découvertes des dernières décennies montrent l'extraordinaire diversité des agents infectieux et de leurs manifestations pathologiques.

**MOTS-CLÉS :** contagion, épidémies, maladies infectieuses, bactéries, virus, parasites, prions, rétrotransposons, parasites endogènes, démence, sénescence, inflammation chronique.

## I. - INTRODUCTION

Depuis le Néolithique, le mode de vie des hommes est passé du nomadisme des chasseurs-cueilleurs à la vie sédentaire des agriculteurs et des éleveurs astreints à un dur labeur quotidien. Il en a résulté une expansion démographique très importante qui va s'accompagner de phénomènes nouveaux, imprévisibles, effrayants, pratiquement ignorés jusque-là : les épidémies. Souvent dévastatrices, elles peuvent frapper l'homme, les animaux ou les plantes. Depuis Hippocrate, on distingue clairement les maladies contagieuses qui se communiquent au contact des malades, par opposition aux autres maladies non transmissi-

bles. On s'est longtemps interrogé sur la nature de cette contagion. Dans l'Antiquité, notamment en Mésopotamie et en Grèce, on pensait que les maladies étaient liées aux fautes et aux péchés des hommes, déclenchant l'expression de forces occultes, de la vengeance divine, de malédictions ou de maléfices. Les épidémies étaient envoyées par des dieux offensés, comme Jupiter envoya Pandore sur terre avec sa boîte à répandre les fléaux. La cause du courroux des dieux reste obscure et inconnue. On recherche

<sup>1</sup> Institut Pasteur de Lille, 1 rue du Professeur Calmette, 59000 Lille.

des coupables, des fauteurs de troubles qui ont suscité la colère des dieux. L'ignorance et les peurs collectives désigneront des boucs émissaires, souvent les malades mêmes, parfois massacrés, galeux, cagots, scrofuleux, pestiférés, ladres ou lépreux...

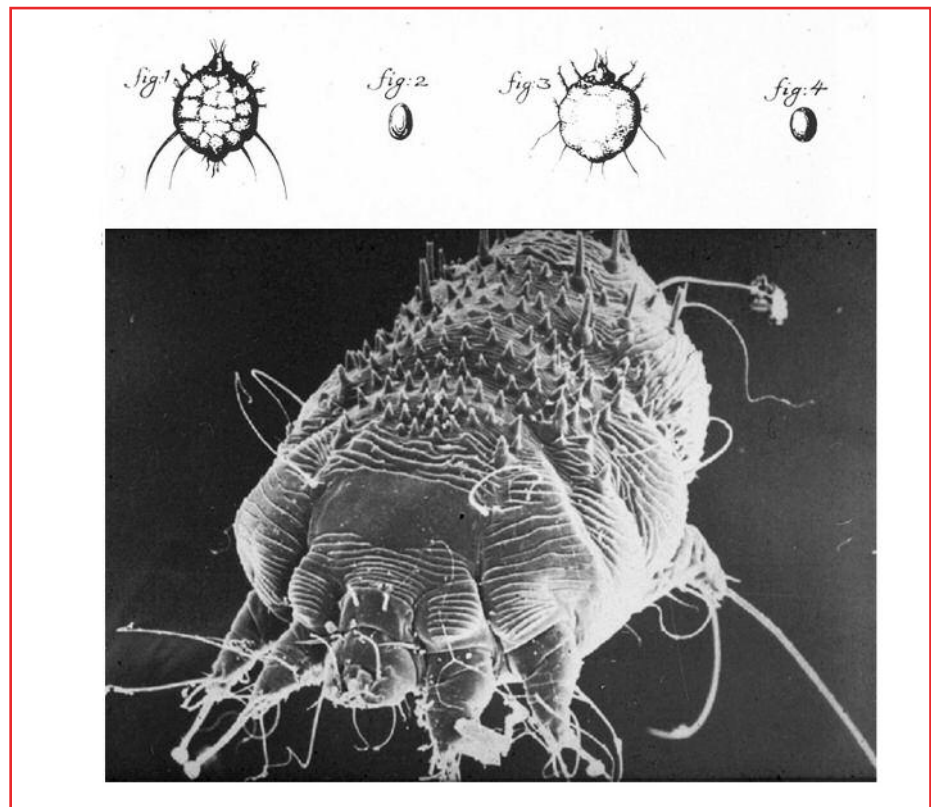
## II. - LA CONTAGION

Au V<sup>e</sup> siècle avant notre ère, les Grecs jettent un nouveau et lumineux regard sur la nature, qui va initier la démarche scientifique. Ils postulent que tout phénomène a une cause naturelle : la lumière vient du soleil, la fumée du feu, la douleur de la blessure... La foudre, les tremblements de terre, les tempêtes sont des phénomènes naturels, sans lien avec les dieux. Les maladies ont aussi une cause naturelle. Dans son ouvrage *Des épidémies*, Hippocrate distingue les maladies transmissibles des autres. Dans son *Traité des Airs, des Eaux et des Lieux*, il attribue la contagion à l'air vicié et nauséabond, aux miasmes qui émanent des marais, au climat malsain. Pour éliminer ces infectes émanations, il préconise le feu purificateur ou les aromates. Un architecte romain du I<sup>er</sup> siècle, Vitruve, décrit les effets délétères des miasmes (*nebula*) lors de l'implantation d'une ville près de marécages fétides. Il écrit : « Car lorsque les brises matinales soufflent vers la ville au lever du soleil, si elles apportent avec elles le brouillard des marais et, mêlé à la brume, le souffle empoisonné des créatures des marais qui se transmet aux corps des habitants, ils rendront le site malsain ». À la même époque, un autre romain, Varron, auteur d'un traité d'agriculture, a le pressentiment que les miasmes transporteraient des animalcules minuscules : « Dans les endroits humides se développent des animalcules tout à fait petits, que l'œil ne peut pas percevoir et qui, transportés par l'air, passent par le nez et par la bouche et se fixent dans le corps, y causant de graves maladies. » Sans apporter de preuves. Galien au II<sup>e</sup> siècle de notre ère reprendra la thèse hippocratique qui durera jusqu'au XIX<sup>e</sup> siècle.

Par la suite, un apport important viendra des médecins arabes du IX<sup>e</sup> au XIV<sup>e</sup> siècle, Rhazès, Avicenne et Ibn Khatib. Ils décrivent des mesures prophylactiques pour prévenir la propagation de la rougeole et de la variole, notamment l'isolement des patients, le lavage à grande eau,

parfois vinaigrée, le séchage au soleil des denrées, et plus tard les fumigations des passagers des navires. À cette époque, les léproseries apparaissent en Europe (XI<sup>e</sup> siècle), puis viendront les pratiques de quarantaines et les lazarets après la Peste noire du XIV<sup>e</sup> siècle. Cette terrible épidémie ébranle toutes les convictions du monde médiéval, par son caractère absurde, aléatoire et incompréhensible. Nul n'y échappe, quel que soit son statut, riches, pauvres, pénitents, saints ou scélérats...

À la Renaissance, la syphilis est ramenée par Christophe Colomb d'Amérique où elle sévissait à l'état endémique. Cette maladie jusque-là inconnue et souvent rapidement mortelle, n'avait pas été décrite par les médecins grecs qui étaient réputés infailibles. Son mode de transmission sexuelle caractérisée par un chancre d'inoculation a été décrit par un médecin italien, Girolamo Fracastor. Il publie en 1546 la contagion dans un ouvrage « *De contagione et contagiosis morbis et curatione* ». Il incrimine des « semences vivantes » qu'il appelle virus, particules imperceptibles (*particulae insensibiles*), transmissibles d'homme à homme, à l'instar des « germes » des grains de raisin pourris qui contaminent les grappes saines. Ces particules invisibles sont si « fines et ténues », qu'elles peuvent pénétrer notre corps. Cette intuition géniale ne fut démontrée que plusieurs siècles plus tard.



**Fig. 1 - Le sarcopte de la gale.**

A. Mâle (*fig. 1*) et femelle (*fig. 3*) avec les œufs (*fig. 2* et *fig. 4*) dessinés par G. Bonomo en 1687. « Blanc de couleur, avec quelques sillons d'ombre sur le dos et quelques poils rares et longs ; mince et agile, pourvu de six pattes, pointu de tête avec deux petites cornes ou antennes à la pointe du museau. [...] Il vit s'échapper des parties postérieures de ce *pellicello*, un petit œuf blanc, presque transparent, de forme allongée comme un pignon. [...] Les *pellicelli* se reproduisent, comme le font toutes les races animales, c'est-à-dire à partir d'un mâle et d'une femelle. » (Citation de G. Bonomo *in* (1)). B. Aspect du sarcopte en microscopie électronique à balayage.

L'essor de l'anatomie au XVI<sup>e</sup> siècle va permettre de découvrir que certains vers, notamment les ascaris, sont la cause d'occlusions et de perforations intestinales. Jusque-là, on pensait que la maladie favorisait l'apparition spontanée de vers selon la théorie d'Aristote. Ce seront les prémices d'une découverte importante réalisée au XVII<sup>e</sup> siècle sur la gale, une maladie de peau contagieuse très répandue. La première démonstration de la nature vivante d'un agent infectieux a été réalisée en étudiant cette maladie. L'acarien observé dès l'Antiquité a été considéré pendant des siècles comme naissant par génération spontanée sur la peau en conséquence de la maladie. En 1687, un médecin italien, Giovanni Bonomo, a décrit en détail le sarcopte de la gale au microscope qui vient d'apparaître. Il montre la présence dans l'épiderme d'acariens mâles et femelles qui pondent des œufs (Figure 1). Il réussit à transmettre expérimentalement la gale à des individus sains par ces sarcoptes. C'est la première démonstration qu'un être vivant microscopique pouvait induire une maladie transmissible (1). La camisole intellectuelle de la théorie de la génération spontanée d'Aristote explique que la découverte de Bonomo soit passée inaperçue, de même que celles de la reproduction des mouches par Francisco Redi en 1668 et de la scissiparité des infusoires par Lazare Spallanzani en 1776 (Figure 2), même si elles réfutaient expérimentalement le dogme.

### III. - LA NAISSANCE DE LA THÉORIE DES GERMES

Au XIX<sup>e</sup> siècle, les travaux d'un autre Italien vont soutenir les idées « contagiosistes ». Agostino Bassi a fait de remarquables observations sur la muscardine, une maladie des vers à soie, à l'origine d'épidémies explosives détruisant les élevages et ruinant les éleveurs. On les attribuait aux variations climatiques ou à des modifications du régime alimentaire. Travaillant pendant 25 ans sur cette mystérieuse affection, Bassi découvre en 1835 qu'elle est associée à la présence d'un champignon microscopique envahissant le corps des vers (Figure 3). Il réussit même à propager la maladie avec ce champignon : « Cet être homicide est organique, vivant et végétal. C'est une plante du genre des cryptogames, un champignon parasite. Il ne



**Fig 2 - Description de la scissiparité des animalcules (infusoires)** dessinée par Elis en 1769, dont la signification a été comprise par L. Spallanzani grâce à des expériences de micromanipulations : « De la pointe d'une plume d'écrire, je transporte une goutte d'infusion sur un morceau de verre. Aucune importance si elle contient une quantité d'animaux. Je mets sur le même verre une goutte d'eau pure, à deux ou trois lignes de la première. Puis je fais communiquer les deux gouttes en déplaçant la pointe de la plume d'une goutte à l'autre. Les animaux de la goutte d'infusion ne tardent pas à passer dans la goutte d'eau, l'un après l'autre. Je contemple ce passage à la loupe et dès que je vois un animal entré dans la goutte d'eau, avec un pinceau je détruis le canal de communication qui s'était créé entre les deux gouttes et je réussis ainsi à emprisonner dans l'eau un seul animal » qu'il voit ensuite se multiplier. (Citation de L. Spallanzani *in* (1)).

se nourrit que de substance animale, il végète et se propage uniquement dans les vers et ne peut éclore, c'est-à-dire assumer les premiers mouvements de sa vie active, que chez l'insecte vivant. Les graines du champignon fatal, en entrant dans le ver à soie, germent, la plante se nourrit et grandit, et en grandissant et se dilatant elle tue l'animal qu'elle a attaqué ; puis elle produit ses fruits, ou les mûrit ou les perfectionne dans le cadavre où, la force opposante de la vie ayant cessé, le parasite trouvera dans la matière morte toute la nourriture nécessaire au perfectionnement de ses fonctions. Le cadavre qui contient des germes semblables à ceux qui ôtent la vie à l'animal attaqué peut donc communiquer à d'autres insectes la même maladie et les conduire à la même fin » (1). Bassi propose une prophylaxie efficace pour éviter la contagion aux autres élevages, par le lavage des mains et la désinfection à l'eau bouillante des vêtements des éleveurs, afin « qu'aucune chose, aucune personne aucun être vivant ne puisse apporter les grains du parasite meurtrier pour les vers à soie ». Dès 1849, il prophétise que la contagion des maladies humaines pourrait être elle-même liée à la présence de germes vivants invisibles, en particulier le choléra qui frappait durement l'Europe à cette époque. En 1865, Louis Pasteur montrera aussi, de façon magistrale, le rôle

d'un parasite (microsporidie) dans la pébrine, une autre maladie épidémique des vers à soie.

Dès le milieu du XIX<sup>e</sup> siècle, les dermatologues ont démontré le rôle des champignons dans certaines affections cutanées. Le premier, Johann Schoenlein, incrimine en 1839 un champignon (*Achorion schoenleini*) à l'origine de certaines teignes contagieuses. Suivront plusieurs autres maladies de la peau, chacune avec son propre champignon. En 1847, Ignaz Semmelweiss suspecte des germes invisibles propageant la fièvre puerpérale par les mains sales. On peut aussi citer la découverte du bacille de la lèpre par Armauer Hansen en 1873, puis celle du bacille du charbon observé dans le sang d'animaux malades par Casimir Davaine dès 1850 et identifié par Robert Koch en 1874. En 1878, Louis Pasteur propose le concept révolutionnaire de la théorie des germes à l'origine de la contagion et des maladies infectieuses dans une conférence devant l'Académie de médecine, intitulée *La théorie des germes et ses applications à la médecine et à la chirurgie* (Figure 4). Conjointement, Robert Koch définit les prérequis permettant d'établir un lien de causalité entre un micro-organisme et une maladie qu'il est supposé provoquer. Il formule les postulats de Koch-Henlé : (a) le micro-organisme est constamment associé à la maladie et mis en évidence dans les tissus infectés) ; (b) il n'est pas retrouvé dans d'autres maladies ; (c) il peut expérimentalement reproduire la maladie (2, 3).

À la fin du XIX<sup>e</sup> siècle, on considère qu'une maladie infectieuse est le résultat d'un conflit entre un agent infectieux (champignons, bactéries, parasites) et son hôte, déclenchant une maladie aiguë ou chronique. Cependant, on s'est rapidement aperçu de l'importance du terrain génétique sur l'expression de la maladie, allant d'une forme inapparente malgré la présence du germe (notion de porteur sain) jusqu'à une symptomatologie aiguë, parfois très grave. De plus, il s'est avéré qu'il était souvent impossible de démontrer le lien de causalité entre un agent infectieux et une maladie, car certains postulats (en particulier le troisième) sont impossibles à mettre en œuvre. Dès lors,

on a recours à la notion de risque relatif. Assigner un rôle à un agent infectieux revient à mettre en évidence une forte association entre l'exposition au risque (le micro-organisme) et la distribution spatio-temporelle de la maladie.

Ainsi apparaît une conception cohérente des maladies infectieuses. Responsable des mystérieuses et incompréhensibles épidémies atteignant l'ensemble du monde vivant, la contagion est liée à des germes spécifiques (virus, bactéries ou parasites) responsables de maladies stéréotypées. Savoir reconnaître les micro-organismes avec précision (taxonomie) et connaître leurs habitudes (épidémiologie) a permis de prévenir les maladies infectieuses par des mesures d'hygiène et de vaccination.

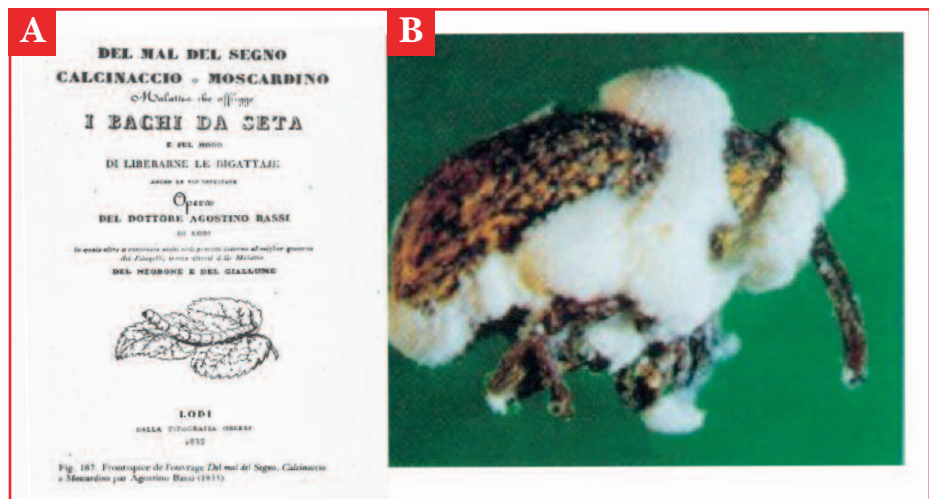


Fig 3 - Le rôle des champignons dans les maladies des vers à soie. A. Frontispice de l'ouvrage de Agostino Bassi paru en 1835. B. Ver à soie envahi par un champignon.

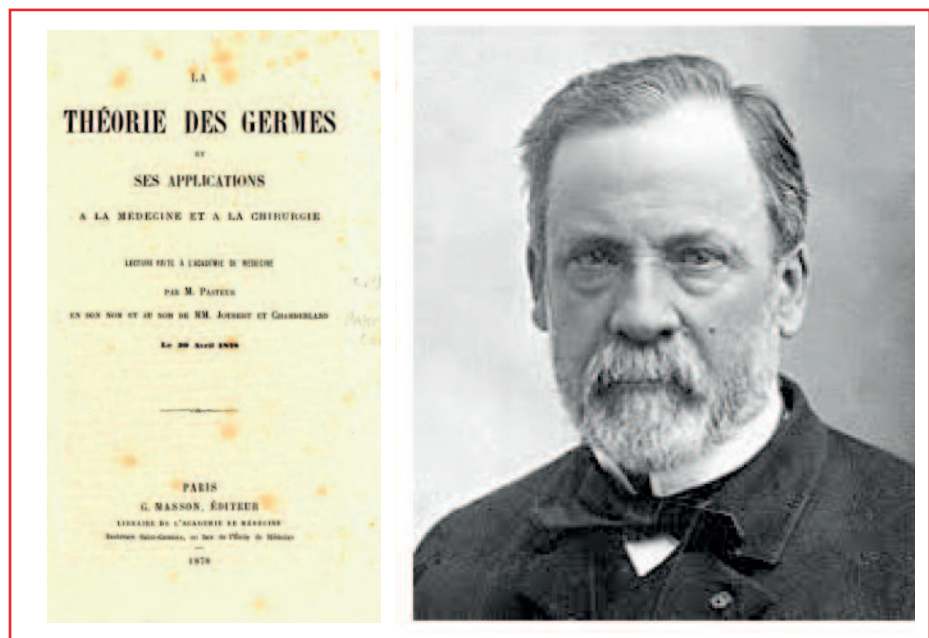


Fig 4 - La théorie des germes de Louis Pasteur, 1878. Le mémoire sur la fermentation lactique présenté à l'Académie des sciences le 30 novembre 1857 marque la naissance de la microbiologie. Le concept révolutionnaire de la théorie des germes sera formellement présenté par Pasteur en 1878 devant l'Académie de médecine lors d'une conférence intitulée *La théorie des germes et ses applications à la médecine et à la chirurgie*.

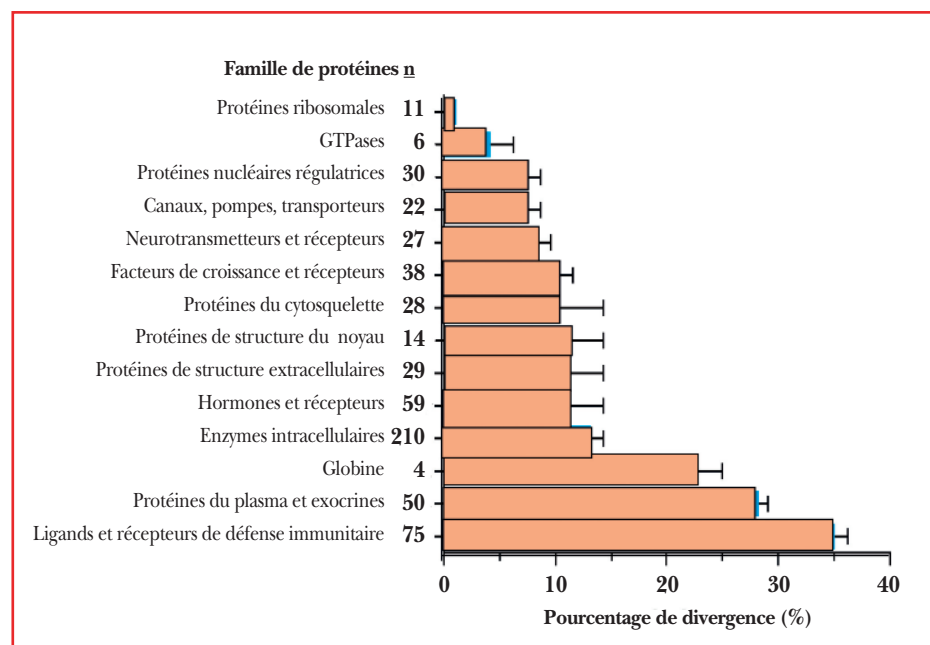
#### IV. - LE PARASITISME

Le parasitisme est la capacité des êtres vivants à vivre au détriment d'autres êtres vivants. Ce phénomène existe probablement depuis les origines de la vie et a été démontré voici au moins 400 millions d'années (4). Les agents infectieux sont des « parasites » au sens large. Aucune forme de vie, des plus complexes (animaux, plantes...) aux plus simples, n'échappe au processus infectieux qui est une force active lors du phénomène sélection naturelle (5, 6). En réalité, dans une vision darwinienne, le parasitisme est un processus de co-évolution dynamique entre l'agent infectieux et son hôte, à l'origine du polymorphisme génétique des populations. Il en résulte une sélection des individus les plus résistants qui explique la variabilité de l'expression de la maladie au cours du conflit hôte-agent infectieux. Cela est confirmé par l'analyse comparative des séquences de 615 protéines homologues de mammifères (homme, rongeurs), qui montre un maximum de divergence génétique (~ 35 %) pour les protéines impliquées dans les défenses de l'hôte, ce qui est le reflet de la pression de sélection des agents infectieux (7) (Figure 5).

Les agents infectieux ont donc d'abord été définis comme des organismes vivants (généralement microscopiques) entrant en conflit avec d'autres êtres vivants, ce qui déclenche une inflammation. Le conflit peut se terminer par la survie ou la mort. La diversité des agents infectieux est illustrée dans le **tableau**. Les maladies infectieuses peuvent être induites par des organismes vivants très complexes, par exemple des acariens comme le sarcopte de la gale ou des vers (filiaire, ténia, ascaris, oxyure...), par des protozoaires (*Plasmodium*, *Leishmania*, *Trypanosoma*, amibes...), des champignons (dermatophytes, *Aspergillus*, levures, *Candida*...), ou par des bactéries très diverses. Ainsi, les agents infectieux sont des eucaryotes (métazoaires invertébrés, protozoaires et champignons) avec un noyau différencié et un génome souvent de plusieurs milliers de gènes, ou des procaryotes (bactéries) codant en général pour 1 000-4 000 gènes.

#### V. - DÉCOUVERTE DES VIRUS ET DES VIROÏDES

À l'orée du XX<sup>e</sup> siècle, on n'arrivait pas à mettre en évidence au microscope les germes dans certaines maladies infectieuses comme la rage, la variole, la rougeole, la vaccine... Travaillant sur une maladie infectieuse des plantes, un jeune russe, Dimitri Iwanovski, découvre en 1892 un nouveau type d'agents pathogènes invisibles au microscope optique : les virus. Grâce à une innovation technique, les bougies de porcelaine « dégourdie » de Charles Chamberland, il montre que l'agent de la mosaïque du tabac, qui donne des tâches sur les feuilles, est capable de traverser les bougies de porcelaine, à la différence des bactéries et des champignons qui sont retenus par ce filtre (Figure 6). Ce virus sera purifié sous forme cristalline en 1935 par Wendell Stanley. En 1939, ce sera le premier virus



**Fig 5 - Divergence des séquences protéiques de 615 protéines humaines et murines selon leur fonction.** Les protéines ribosomales sont très conservées contrairement aux protéines qui jouent un rôle dans les défenses contre les agents infectieux (7).

**Tableau - Diversité des agents infectieux.**

Agents infectieux	Nature	Taille du génome	Nombre de gènes
Eucaryotes	Métazoaires, protozoaires, champignons	10 000-100 000 kb	< 10 <sup>4</sup> -10 <sup>5</sup>
Procaryotes	Bactéries	1 000-5 000 kb	3 000-4 000
Virus	ADN ou ARN	3-200 kb	1-200
Viroïdes	ARN	300 pb	Non codant
Prion	Protéine	PrP <sup>Sc</sup>	<i>pmrp</i>

Kb : kilobases ; pb : paires de bases.

observé au microscope électronique (Figure 7). Ainsi s'ouvrait un monde de particules infectieuses extrêmement diversifiées, à la fois dans leur forme et dans leur structure. Ce sont des parasites strictement intracellulaires et capables de se multiplier au détriment des cellules qu'ils infectent.

Les virus sont constitués d'un seul acide nucléique (ADN ou ARN) protégé par une coque protéique (ou capsid) de structure icosaédrique ou hélicoïdale et parfois associés à une enveloppe lipidique externe. Leur génome peut comprendre de 1-3 gènes pour les virus les plus simples (virus de l'hépatite, entérovirus ...) jusqu'à une taille de 130 à 375 kb pour les virus pathogènes les plus complexes, tels que les Poxvirus, le virus de la variole codant pour 187 gènes (8). On a même décrit des virus de très grande taille, les Mimivirus, parasites d'amibes de l'environnement (9). À titre de comparaison, les plus petites bactéries pathogènes, les mycoplasmes, possèdent un génome d'environ 600 kb. Du point de vue de la sélection naturelle, les virus véhiculent des gènes et permettent un flux d'information génétique entre les cellules et les hôtes infectés. Ils peuvent même s'insérer dans le génome des êtres vivants qu'ils infectent. Les bactéries ont leurs propres virus, les phages, qui peuvent aussi s'intégrer au génome bactérien, enrichissant ainsi leur patrimoine génétique. Ces phages peuvent parfois véhiculer des gènes codant pour les toxines.

En 1971, l'Américain Theodor Diener découvre une nouvelle classe de parasites moléculaires, les viroïdes (10). Ce sont des agents infectieux uniquement pathogènes pour les plantes ; on en connaît environ 300 chez les végétaux. Leur singularité réside dans le fait qu'ils sont constitués de courts (environ 300 nucléotides) ARN non codants, monocaténares, en épingle et sans capsid (Figure 8). Ces ARN « nus » se répliquent grâce aux polymérases des cellules infectées et possèdent un domaine auto-catalytique de type ribozyme. De très nombreux viroïdes sont à l'origine de maladies infectieuses et de tumeurs chez les plantes, mais il n'existe pas d'équivalent connu chez les

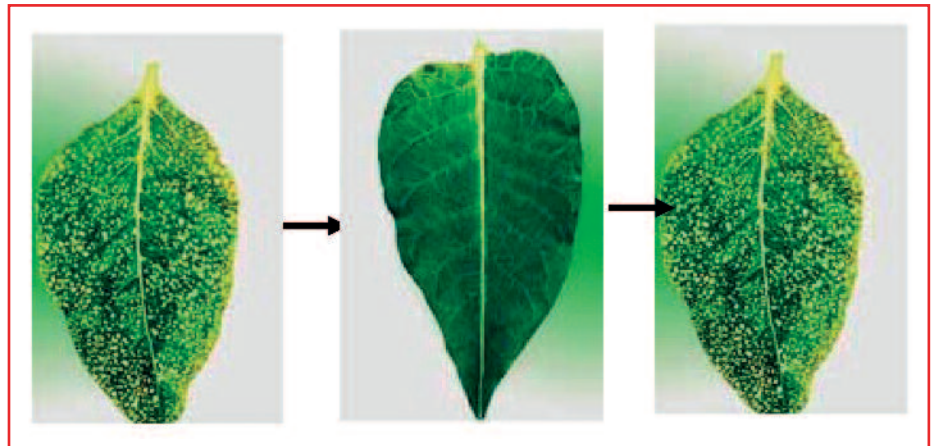


Fig 6 - Découverte du virus de la mosaïque du tabac par Dimitri Ivanowski (1892). Le jus de feuille malade passé à travers un filtre de porcelaine transmet la maladie.

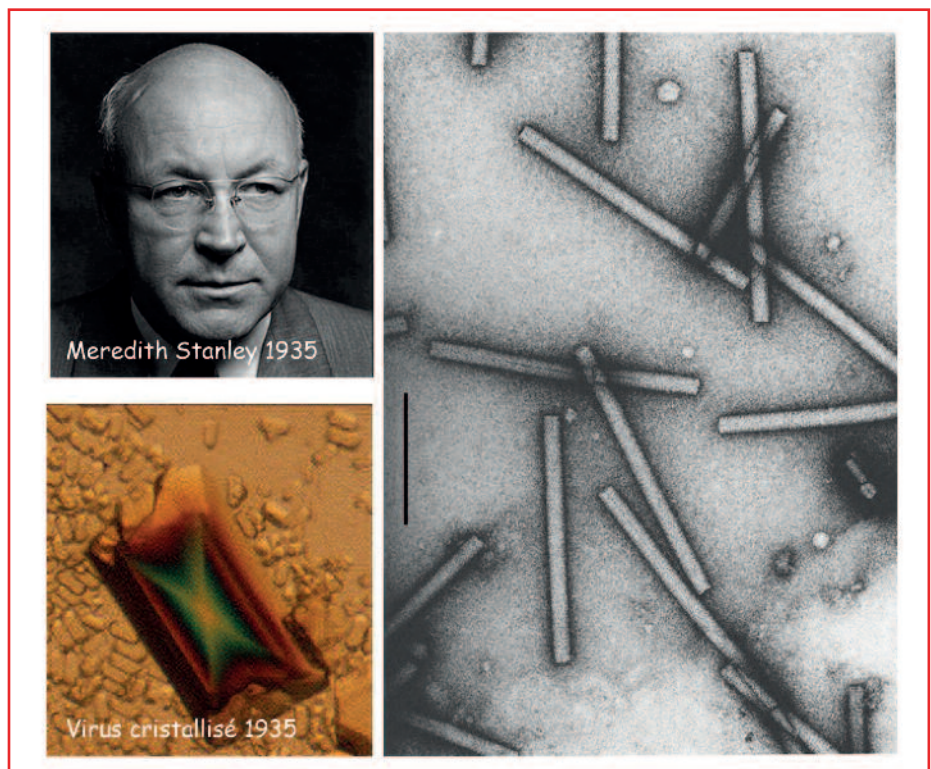


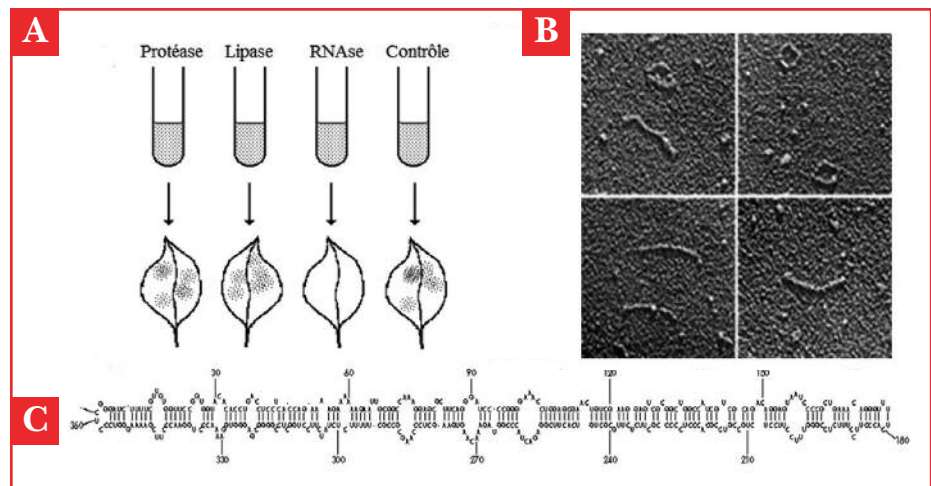
Fig 7 - Le virus de la mosaïque du tabac étudié par microscopie électronique par Meredith Stanley (prix Nobel de chimie, 1946). Virus cristallisé et aspect en bâtonnets au microscope électronique.

animaux (10). Partant de l'idée que les phénomènes biologiques sont universels, il faut s'attendre à ce que des viroïdes soient un jour découverts chez les animaux. Ceci est suggéré par la découverte d'un domaine « viroïde » chez un virus humain, le virus  $\delta$  de l'hépatite (11). Ce très petit virus déficient, satellite du virus de l'hépatite B, est responsable d'une hépatite sévère au cours d'une co-infection avec ce virus. Son ARN monocaténaire de 1 700 nucléotides code une seule protéine qui possède un domaine auto-catalytique de type ribozyme, ressemblant à ceux des viroïdes des plantes (10). Les viroïdes sont les plus petites et les plus simples molécules répliquatives connues, de véritables fossiles vivants de l'évolution pré-cellulaire dans le monde de l'ARN.

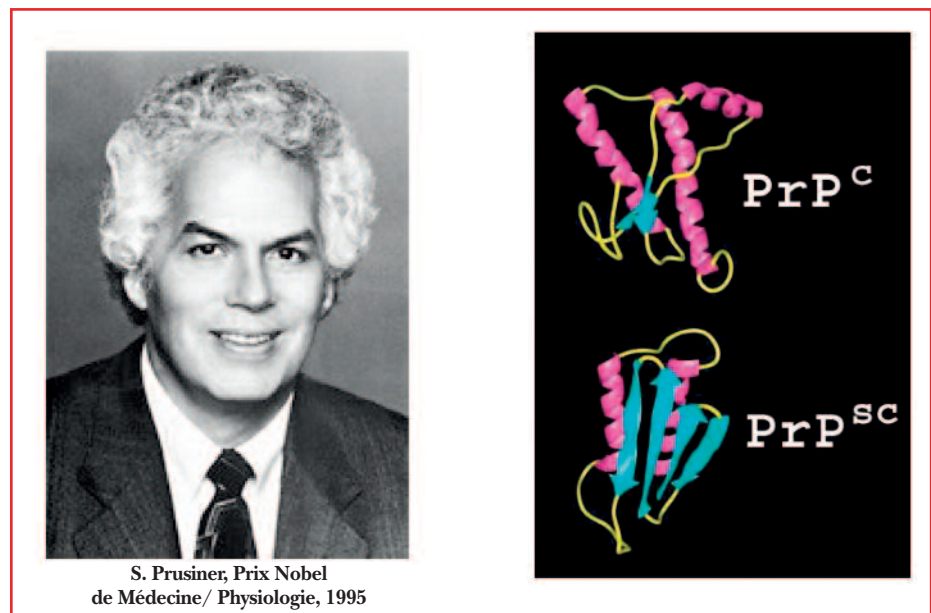
## VI. - DÉCOUVERTE DES PRIONS

Il existe des maladies du système nerveux central caractérisées par une dégénérescence cérébrale donnant un aspect spongieux au cerveau, avec une remarquable absence de réaction inflammatoire. Ces maladies ont été décrites dès les années 1920 par Hans Creutzfeldt et Alfons Jakob. Il s'agit de démence avec perte cognitive progressive survanant chez des personnes de plus de 65 ans et plus rarement chez les personnes beaucoup plus jeunes dans une forme familiale (> 10 % des cas). Il existe une maladie animale proche, connue depuis 1732, la tremblante du mouton ou *scrapie*, qui évolue par épizootie dans les troupeaux. En 1936, deux vétérinaires français, Jean Cuillé et Paul-Louis Chelle, montrent que la tremblante est en réalité une maladie transmissible. Par inoculation intracérébrale d'extraits de cerveau, on peut la propager d'animal à animal. Par la suite, une vaste épidémie d'encéphalopathie spongiforme bovine apparaîtra en 1985, entraînant en Angleterre la perte de 170 000 vaches en 15 ans.

En 1957, un jeune médecin américain, Carleton Gajdusek, décrit avec Vincent Zigas une singulière démence, le kuru, atteignant des tribus vivant à l'âge de pierre en Papouasie, les Forés. Les lésions du cerveau, montrant une atrophie du cortex avec spongieuse sans réponse inflammatoire, ressemblent à celles de la maladie de Creutzfeldt-Jakob (12). Gajdusek montrera par la suite que cette maladie était transmise par le cannibalisme rituel, et qu'on pouvait la propager par inoculation intracérébrale à des primates. Ces travaux très originaux seront couronnés par un prix Nobel de physiologie/médecine en 1976. Par la suite, un jeune médecin pédiatre travaillant à San Francisco, Stanley Prusiner, identifiera l'agent infectieux de la tremblante du mouton et de la maladie de Creutzfeldt-Jakob. Il montrera d'abord qu'il peut transmettre la maladie par des extraits protéiques très purifiés provenant de cerveaux d'animaux malades. Ces extraits résistent à haute température, aux irradiations, aux antiseptiques et aux enzymes détruisant les acides nucléiques. Seules les enzymes



**Fig 8 - Découverte des viroïdes par Theodor Diener en 1971.** A. Mise en évidence des viroïdes : les extraits végétaux transmettant la maladie sont traités par des protéases, des lipases ou des RNases : seul le traitement par la RNase abroge la transmission de la maladie. B. Observation au microscope électronique de viroïdes. C. Structure en bâtonnet du viroïde PSTVd (*Potato spindle tuber*), RNA monocaténaire de 360 nucléotides non-codants.



**Fig 9 - Découverte des prions par Stanley Prusiner en 1982.** L'agent infectieux est une protéine cellulaire sensible aux enzymes protéolytiques ( $PrP^C$ ) qui se déforme en une forme infectieuse, très hydrophobe et insensible aux enzymes protéolytiques ( $PrP^{Sc}$ ). La protéine normale est constituée de 2 feuillets  $\beta$  et de 3  $\alpha$ -hélices et la protéine prion comprend deux  $\alpha$ -hélices et 4 feuillets  $\beta$ .

protéolytiques abrogent la transmission de la maladie. À partir de ces extraits hautement purifiés, il identifie une protéine codée par le gène *pmrp* localisé sur le chromosome 20 chez l'homme (13-16). C'est une protéine transmembranaire de fonction inconnue, composée de 254 acides aminés, très abondante dans le tissu cérébral. La protéine infectieuse dite PrP (ou prion) ne diffère de la protéine normale produite chez tous les êtres humains que par sa conformation, c'est-à-dire sa structure tridimensionnelle. L'année suivante, il propose une théorie hérétique : les encéphalopathies spongiformes seraient dues à un agent infectieux de nature protéique, qu'il dénomme PrP ou « *Prion Protein* » (17). Cette protéine infectieuse est capable de se répliquer sans porter d'information géné-

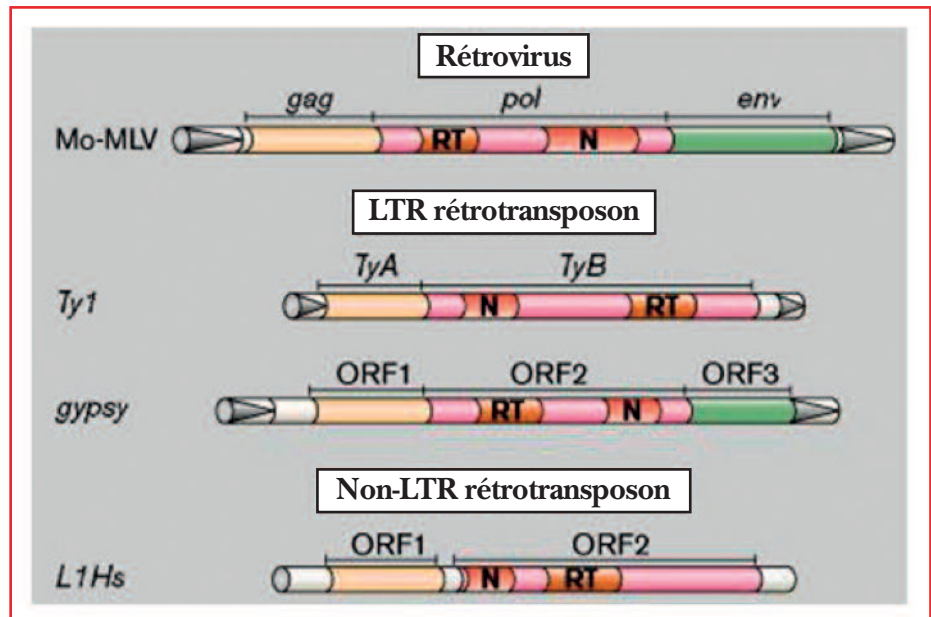
tique. Le lien de causalité entre la protéine prion et la maladie de Creutzfeldt-Jacob sera établi en montrant que les souris transgéniques pour le gène *pnrp* d'une espèce animale donnée deviennent très sensibles au prion de l'espèce correspondante. De plus, les souris dont le gène *pnrp* a été invalidé (*knock-out*, KO) sont viables et totalement résistantes à l'infection par les prions (18-20). La présence du gène normal *pnrp* est requise pour l'expression de la maladie. Ces expériences seront récompensées par le prix Nobel de médecine et de physiologie en 1995 (Figure 9).

On pense actuellement que la protéine anormale inoculée ou ingérée en très faibles quantités chez certains individus génétiquement prédisposés, pourrait induire une réaction en chaîne par interaction protéine-protéine et ainsi transformer en prion la protéine native abondante dans certaines cellules telles que les neurones. La barrière d'espèce dépendrait donc de la proximité structurale entre le prion d'une espèce et la protéine correspondante de l'espèce exposée. L'accumulation de prions dans les cellules infectées entraînerait une nécrose neuronale massive et la dégénérescence cérébrale.

Alors que la finalité des maladies infectieuses est la réplique du matériel génétique de l'agent causal, la transmissibilité des encéphalopathies spongiformes s'apparente plus à un empoisonnement ou à une réaction en chaîne sans claire finalité évolutive. La découverte de ces protéines de structure anormale, provoquant des maladies transmissibles très particulières, sans réaction inflammatoire, pourrait ouvrir un pan nouveau de la pathologie, en suggérant qu'une protéine de configuration anormale peut être associée ou à l'origine d'une maladie. Nous sommes ici à la limite entre maladie génétique et maladie infectieuse puisqu'il existe des formes héréditaires de la maladie de Creutzfeldt-Jacob ou des maladies apparentées qui s'avèrent transmissibles. D'autres maladies ne pourraient-elles pas être liées à de telles déformations protéiques ?

## VII. - PARASITES ENDOGÈNES ET MALADIES

Depuis plus d'un milliard d'années, une symbiose s'est établie entre les bactéries et les cellules eucaryotes, aboutissant à la présence de mitochondries et de chloroplastes dans leur cytoplasme. Il s'agit d'un processus infectieux symbiotique. Ces organelles sont des vestiges bactériens



**Fig 10 - L'organisation du génome d'un rétrovirus** (*Moloney murine leukemia virus*, Mo-MLV) avec les trois gènes *gag*, *pol*, *env*, comparativement à celle des rétrotransposons contenant des motifs LTR (*Long Terminal Repeats*) de *Saccharomyces cerevisiae* (*Ty1*), de la drosophile (*gypsy*), et d'un rétrotransposon humain sans LTR (*L1Hs*). Les motifs LTR sont situés aux terminaisons droites et gauches des éléments mobiles (sauf *L1Hs*). Les régions codant la reverse transcriptase (RT) et la nucléase (N) sont indiquées. D'après (24).

retrouvés chez les animaux et les plantes (21-23). Leur très petit génome d'ADN circulaire code les gènes de la chaîne respiratoire requis pour la respiration et la production de l'énergie cellulaire. La taille du génome des mitochondries humaines est de 16,5 kb codant pour 13 protéines. Des anomalies génétiques de gènes mitochondriaux (en particulier ceux des chaînes respiratoires) entraînent toute une série de maladies génétiques de mieux en mieux caractérisées (24).

Dans les années 1950, André Lwoff découvre que le phénomène de la lysogénie est dû à l'intégration de génomes viraux entiers dans le chromosome des bactéries. Ainsi, le génome des bactéries peut être accru et transformé au cours du temps. Ce fait s'est avéré exact également pour les cellules eucaryotes avec les rétrotransposons ou éléments génétiques mobiles. Le génome humain est constitué de 3,25 milliards de nucléotides, dont seulement 1,5 % codent pour des protéines (23 000 gènes). Le reste représente 98,5 % de séquences nucléotidiques qui ne codent pas de protéines. Environ 45 % du génome humain est formé d'éléments potentiellement mobiles, principalement des rétrotransposons qui se répartissent en plusieurs catégories. Tout d'abord, il y a des éléments *LINE* (*Long Interspersed Nuclear Element-1*) qui sont des séquences de 6000 à 8000 nucléotides. Il en existe près de 800 000 copies (soit 21 % du génome humain). Ensuite, il y a des séquences répétitives *SINE* (*Short interspersed nuclear elements*), de 100-400 nucléotides, lesquelles représentent environ 13 % de l'ADN génomique. Ces séquences *SINE* comprennent environ 1,5 million de copies, incluant 1 million de copies du rétrotransposon *Alu*. Une autre catégorie est représentée par les rétrovirus endogènes *HERV* (*human*



*endogenous retroviruses*), le plus souvent défectifs (8 % du génome). Ces éléments possèdent le gène *pol* codant la rétrotranscriptase et le gène *gag* qui code pour des protéines de structure. Cependant ils sont dépourvus du gène *env* qui produit la protéine d'enveloppe des rétrovirus (25). C'est pourquoi ces rétrotransposons sont incapables de se propager de cellule à cellule et ne sont pas infectieux (contrairement aux rétrovirus codant *gag, pol, env*). Ils pourraient constituer des précurseurs des rétrovirus infectieux (26, 27). Enfin, il existe des transposons (100-3000 nucléotides) qui n'utilisent pas l'ARN pour se déplacer et occupent 3 % du génome. Les rétrotransposons non-autonomes peuvent parfois être mobilisés de façon aléatoire pour s'insérer dans le génome en utilisant une rétrotranscriptase endogène produite par un petit nombre de rétrotransposons *LINE-1* (une centaine).

Les rétrotransposons retrouvés dans notre génome proviennent des virus (Figure 10). Ce sont des fossiles incrustés dans le patrimoine génétique et transmis par les cellules germinales. Ils sont la trace de multiples guerres où les espèces vivantes se sont affrontées aux virus depuis des millions d'années. Leur déplacement aléatoire est possible et peut être à l'origine de mutations et de réarrangements génétiques. On sait que cette mobilité s'accroît avec le vieillissement, conjointement à la perte de l'hétérochromatine. Ces mutations peuvent être la source de certaines pathologies, comme des cancers (colique, prostatique, ovarien...) où l'on relève une forte incidence des rétrotranspositions dans les cellules cancéreuses.

Les éléments mobiles pourraient aussi jouer un rôle important dans la genèse de certaines maladies idiopathiques. Ainsi, on a récemment suspecté le rôle d'un rétrovirus endogène dans la genèse du diabète insulino-dépendant (28). On a aussi décrit des pathologies « génétiques » liées à des insertions de rétrotransposons endogènes dans certains gènes, tels que ceux codant le facteur VIII (hémophilies), la dystrophine (myopathie

de Duchenne), l'anti-oncogène APC (cancer du côlon), l'oncogène Myc (cancer du sein), ou encore la fukutine (*Fukuyama-type congenital dystrophy*)... Ces pathologies génétiques pourraient donc remonter à un événement fondateur, tel que l'insertion d'un rétrotransposon en amont ou à l'intérieur d'un gène de structure important, et pourraient ensuite être transmises à la descendance. Enfin, deux maladies humaines, la maladie de Charcot-Marie-Tooth de type 1A et une neuropathie héréditaire, seraient dues à des *crossing-over* inégaux sur le chromosome 17, liées à un élément *mariner* à l'origine de cette recombinaison aberrante (29).

## VIII. - CONCLUSION

Dans les premières décennies de l'ère pastorienne, tout semblait simple. Les protagonistes (parasites, bactéries, virus) étaient identifiés, de même que les maladies à symptomatologie stéréotypée. Au fur et à mesure des progrès cliniques et épidémiologiques, on a défini de nouvelles maladies jusque-là méconnues, notamment les maladies neurodégénératives ou d'autres maladies chroniques. On est ainsi arrivé à découvrir de nouveaux agents infectieux, les viroïdes des plantes et surtout les prions qui mettent en accusation une protéine et sa façon de se replier. La grande diversité des agents infectieux est illustrée dans le tableau. La frontière devient très ténue entre maladies génétiques et infectieuses. À cela, il faut ajouter qu'un agent infectieux peut être endogène. Les mitochondries symbiotiques provenant des bactéries peuvent être à l'origine de maladies génétiques graves. Surtout, des éléments génétiques mobiles qui représentent 45 % du génome humain, peuvent par leur mobilité être à l'origine d'une plasticité du génome impliquée dans le processus de vieillissement et dans certaines maladies génétiques. On voit la complexité de définir ce qu'est l'agent infectieux.

---

**RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES**

- (1) Penso G. La conquête du monde invisible : parasites et microbes à travers les siècles, *Roger Ducosta*, Paris ; 1981 : 380 pp.
- (2) Evans AS. Causation and disease: a chronological journey. *Plenum Medical Book Co.*, New York ; 1993 : 238 pp.
- (3) Fredricks DN, Relman DA. Sequence-based identification of microbial pathogens: a reconsideration of Koch's postulates. *Clin Microbiol Rev* 1996 ; **9** : 18-33.
- (4) Taylor TN, Remy W, Hass H. Parasitism in a 400-million-year-old green alga. *Nature* 1992 ; **357** : 493-4.
- (5) Ewald PW. Evolution of infectious disease. *Oxford University Press*, Oxford ; 1994 : 298 pp.
- (6) Berche P. Mimétisme moléculaire des agents infectieux ou un monde sans pitié. *Méd Théor* 1996 ; **2** : 235-43.
- (7) Murphy PM. Molecular mimicry and the generation of host defense protein diversity. *Cell* 1993 ; **72** : 823-6.
- (8) Massung RF, Liu LI, Qi J, Knight JC, Yuran TE, Kerlavage AR, *et al.* Analysis of the complete genome of smallpox variola major virus strain Bangladesh-1975. *Virology* 1994 ; **201** : 215-40.
- (9) La Scola B, Audic S, Robert C, Jungang L, de Lamballerie X, Drancourt M, *et al.* A giant virus in amoebae. *Science* 2003 ; **299** : 2033.
- (10) Diener TO. The frontier of life: the viroids and viroids-like satellite RNAs. In *Viroids and Satellites: molecular parasites at the frontier of life*, K. Maramorosch (Ed), *CRC Press*, Boca Raton ; 1991 : 1-20.
- (11) Poisson F, Roingeard P, Goudeau A. Le virus de l'hépatite delta : un mode de réplication bien singulier. *Med Sci (Paris)* 1995 ; **11** : 1379-87.
- (12) Gajdusek C, Zigas V. Degenerative disease of the central nervous system in New Guinea: the endemic occurrence of "kuru" in the native population. *N Engl J Med* 1957 ; **257** : 974-8.
- (13) Prusiner SB, Groth DF, Bolton DC, Kent SB, Hood LE. Purification and structural studies of a major scrapie prion protein. *Cell* 1984 ; **38** : 127-34.
- (14) Oesch B, Westaway D, Wälchli M, McKinley MP, Kent SB, Aebersold R, *et al.* A cellular gene encodes scrapie PrP 27-30 protein. *Cell* 1985 ; **40** : 735-46.
- (15) Basler K, Oesch B, Scott M, Westaway D, Wälchli M, Groth DF, *et al.* Scrapie and cellular PrP isoforms are encoded by the same chromosomal gene. *Cell* 1986 ; **46** : 417-28.
- (16) Robakis NK, Sawh PR, Wolfe GC, Rubenstein R, Carp RI, Innis MA. Isolation of a cDNA clone encoding the leader peptide of prion protein and expression of the homologous gene in various tissues. *Proc Natl Acad Sci USA* 1986 ; **83** : 6377-81.
- (17) Prusiner SB. Novel proteinaceous infectious particles causes scrapie. *Science* 1982 ; **216** : 136-44.
- (18) Büeler H, Aguzzi A, Sailer A, Greiner RA, Autenried P, Aguet M, *et al.* Mice devoid of PrP are resistant to scrapie. *Cell* 1993 ; **73** : 1339-47.
- (19) Hsiao KK, Groth D, Scott M, Yang SL, Serban H, Rapp D, *et al.* Serial transmission in rodents of neurodegeneration from transgenic mice expressing mutant prion protein. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994 ; **91** : 9126-30.
- (20) De Armond SJ, Prusiner SB. Prion protein transgenes and the neuropathology in prion diseases. *Brain Pathol* 1995 ; **5** : 77-89.
- (21) Gray MW, Burger G, Lang BF. Mitochondrial evolution. *Science* 1999 ; **283** : 1476-81.
- (22) Gray MW. Rickettsia, typhus and the mitochondrial connection. *Nature* 1998 ; **396** : 109-10.
- (23) Andersson SG, Zomorodipour A, Andersson JO, Sicheritz-Pontén T, Alsmark UC, Podowski RM, *et al.* The genome sequence of *Rickettsia prowazekii* and the origin of mitochondria. *Nature* 1998 ; **396** : 133-40.
- (24) Wallace DC. Mitochondrial diseases in man and mouse. *Science* 1999 ; **283** : 1482-8.
- (25) Finnegan DJ. Transposable elements: how non-LTR retrotransposons do it. *Curr Biol* 1997 ; **7** : R245-8.
- (26) Temin HM. Origin of retroviruses from cellular moveable genetic elements. *Cell* 1980 ; **21** : 599-600.
- (27) Xiong Y, Eickbush T. Origin and evolution of retroelements based upon their reverse transcriptase sequences. *EMBO J* 1990 ; **9** : 3353-62.
- (28) Conrad B, Weissmahr RN, Böni J, Arcari R, Schüpbach J, Mach B. A human endogenous retroviral superantigen as candidate autoimmune gene in type I diabetes. *Cell* 1997 ; **90** : 303-13.
- (29) Reiter LT, Murakami T, Koeuth T, Pentao L, Muzny DM, Gibbs RA, *et al.* A recombination hot spot responsible for two inherited peripheral neuropathies is located near a *mariner* transposon-like element. *Nat Genet* 1996 ; **12** : 288-97.