

Séance des correspondants de la 3^e division : « Infectiologie : nouveaux concepts »

COMMUNICATION

L'évolution du concept d'agent infectieux

MOTS-CLÉS : MALADIES INFECTIEUSES. BACTÉRIES. VIRUS. PARASITES. PRIONS. RÉTRO-TRANSPOSONS. PARASITES ENDOGÈNES. SÉNESCENCE

The evolution of the concept of infectious agent

KEYWORDS: INFECTIOUS DISEASES. BACTERIA. VIRUSES. PARASITES. PRIONS. RÉTROTRANSPOSONS. ENDOGENOUS PARASITES. SENESCENCE

Patrick BERCHE *

L'auteur n'a aucun lien d'intérêt.

RÉSUMÉ

Les travaux expérimentaux de Louis Pasteur ont démontré le rôle des germes dans les maladies infectieuses. Ce concept a permis d'identifier de nombreux agents infectieux (bactéries, protozoaires, champignons, virus), chacun étant spécifique d'une maladie donnée. On a pu ainsi prévenir et combattre les maladies contagieuses par les vaccins et les médicaments anti-infectieux. Cela a entraîné une chute de la mortalité par infection et un essor démographique sans précédent de la population humaine. On a d'abord cru que le conflit entre un agent pathogène et un hôte entraînait une infection aiguë aboutissant à la guérison ou la mort. En réalité, cette interaction est beaucoup plus complexe et peut prendre un caractère chronique, un agent infectieux pouvant induire des cancers ou des affections inflammatoires chroniques. Récemment, de nouveaux agents infectieux ont été découverts, notamment les prions à l'origine de démences transmissibles et mortelles. Ces agents non conventionnels sont des protéines qui déclenchent une destruction des neurones en changeant

* Institut Pasteur de Lille, 1 rue du Professeur Calmette, 59000 Lille,
e-mail : patrick.berche@gmail.com.

Tirés à part : Professeur Patrick BERCHE, 5 avenue Maurice, Garches 92380.
Article reçu le 14 mai 2018 et accepté le 25 juin 2018

leur conformation tridimensionnelle. Le fait que certaines démences à prions soient d'origine génétique montre une frontière ténue entre maladies transmissibles et maladies génétiques. Une autre surprise est venue du séquençage du génome humain : 45 % de notre patrimoine génétique est constitué d'éléments mobiles, principalement des rétrotransposons, qui sont des cicatrices d'infections virales très anciennes, fossiles de rétrovirus accumulés dans le génome des mammifères et des hominidés depuis des millions d'années. Ces rétrotransposons peuvent se mobiliser avec l'âge et s'insérer au hasard dans des gènes. On les a incriminés dans le processus de sénescence et dans certaines maladies génétiques. Ces découvertes montrent l'extraordinaire diversité des agents infectieux et de leurs manifestations pathologiques.

SUMMARY

The experimental work of Louis Pasteur has demonstrated the role of germs in infectious diseases. This concept has made it possible to identify numerous infectious agents (bacteria, protozoa, fungi, viruses), each of which being specific to a given disease. It has thus been possible to prevent and combat contagious diseases by vaccines and anti-infective drugs. This has resulted in a drop in infectious mortality and an unprecedented growth of the human population. It was first thought that the conflict between a pathogen and a host resulted in an acute infection leading to healing or death. In reality, this interaction is much more complex, and can become chronic, thus inducing chronic inflammatory diseases and cancers. Recently, new infectious agents have been discovered, including prions that cause transmissible and fatal dementias. These unconventional agents are proteins that trigger the destruction of neurons by changing their three-dimensional conformation. The fact that some prion dementias are of genetic origin shows a tenuous boundary between communicable and genetic diseases. Another surprise came from the sequencing of the human genome: 45 % of our genetic heritage is made up of mobile elements, mainly retrotransposons, which are scars of very old viral infections, fossils of retroviruses accumulated in the genome of mammals and hominids for millions of years. These retrotransposons can mobilize with age and insert randomly into genes. They have been incriminated in the process of senescence and in certain genetic diseases. These discoveries show the extraordinary diversity of infectious agents and of their pathological manifestations.

INTRODUCTION

L'existence de maladies transmissibles pouvant évoluer en épidémie est longtemps resté une énigme. L'apparition de la syphilis ramenée d'Amérique par Christophe Colomb a mis au jour l'idée de contagion, formulée par Girolamo Fracastor en 1546 dans son ouvrage « *De contagione et contagiosis morbis et curatione* ». Il present que la contagion pourrait être due à des particules invisibles. Mais il faudra attendre les travaux de Louis Pasteur pour que naisse la théorie des germes à l'origine de la contagion et des maladies infectieuses présentée en 1878 devant l'Académie de médecine. Conjointement, Robert Koch définira les prérequis permettant d'établir un lien de causalité entre un micro-organisme et une maladie qu'il est supposé provoquer. À la fin du XIX^e siècle, on considère qu'une maladie infectieuse est le résultat d'un conflit entre un agent infectieux (champignons, bactéries, parasites,

virus...) et son hôte, déclenchant une maladie aiguë ou chronique. Ainsi apparaît une conception cohérente des maladies infectieuses. La contagion est liée à des germes spécifiques qui déclenchent des maladies stéréotypées. Savoir reconnaître les micro-organismes avec précision (taxonomie), et connaître leurs habitudes (épidémiologie) ont permis de prévenir les maladies infectieuses par des mesures d'hygiène et de vaccination. 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 virulent (notion de porteur sain) jusqu'à une symptomatologie aiguë, parfois très grave.

Aujourd'hui, le conflit entre un hôte et un agent pathogène s'avère beaucoup plus complexe et peut être à l'origine de maladies chroniques, telles que des cancers et des démences.

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 [1]. Les agents infectieux sont des « parasites » au sens large. Aucune forme de vie, des plus complexes (animaux, plantes...) aux plus simples (bactéries), n'échappe au processus infectieux, qui est une force active lors du phénomène de la sélection naturelle [2, 3]. 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 peptidiques de 615 protéines homologues de mammifères (homme, rongeurs) (Figure 1). On retrouve 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 [4].

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. Les maladies infectieuses peuvent être induites par des organismes vivants très divers, par exemple des acariens comme le sarcopte de la gale ou des vers (filaires, tænia, ascaris, oxyures ...), par des protozoaires (*Plasmodium*, *Leishmania*, *Trypanosoma*, amibes...), des champignons (dermatophytes, *Aspergillus*, levures...), ou par des bactéries très variées. Ainsi, les agents infectieux sont des eucaryotes (métazoaires invertébrés, protozoaires et champignons) ou des procaryotes (bactéries).

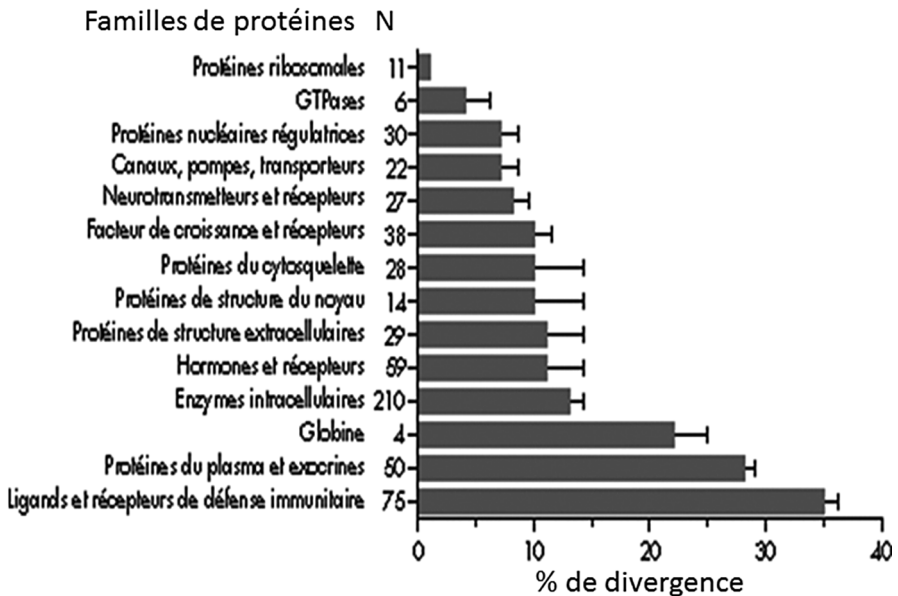


FIG. 1. — Divergence des séquences peptidiques de 615 protéines humaines et murines selon leur fonction. Les protéines ribosomales sont très conservées contrairement aux protéines qui jouent un rôle dans les défenses contre les agents infectieux [7]. N : nombre de protéines étudiées.

Découverte des virus et des viroïdes

À l'orée du xx^e 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 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. Ce virus sera purifié sous forme cristalline en 1935 par Wendell Stanley. En 1939, ce sera le premier virus observé au microscope électronique. Ainsi s'ouvrait un monde de particules infectieuses extrêmement diversifiées, à la fois dans leur forme et dans leur structure. Ce sont des parasites moléculaires strictement intracellulaires et capables de se multiplier au détriment des cellules qu'ils infectent.

Les virus sont constitués d'ADN ou d'ARN, protégés par une coque protéique (ou capsid) de structure icosaédrique ou hélicoïdale, parfois associés à une enveloppe lipidique externe. Leur génome peut comprendre de 1-3 gènes pour les virus les plus simples (virus δ de l'hépatite, entérovirus...) jusqu'à une taille de 130 à 375 kb pour

les virus pathogènes les plus complexes, tels que les Poxvirus. Ainsi, le virus de la variole code pour 187 gènes [5]. On a même décrit des virus de très grande taille, les Mimivirus, parasites d'amibes de l'environnement [6]. Le génome de ces virus à ADN bicaténaire peut dépasser 1000 kb. 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 des toxines.

En 1971, l'Américain Theodor Diener découvre une nouvelle classe de parasites moléculaires, les viroïdes [7]. 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 ARN non codants (~300 nucléotides), monocaténaire, en épingle et sans capsid (Figure 2 A). Ces ARN « nus » se répliquent grâce aux polymérase des cellules infectées et possèdent un domaine autocatalytique 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 animaux. 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 δ de l'hépatite [8]. Ce très petit virus déficient satellite du virus de l'hépatite B (VHB) est responsable d'une hépatite sévère au cours d'une co-infection avec ce virus. Son ARN monocaténaire de 1700 nucléotides code une seule protéine qui possède un domaine auto-catalytique de type ribozyme, ressemblant à ceux des viroïdes des plantes [8]. 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.

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 survenant 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'encé-

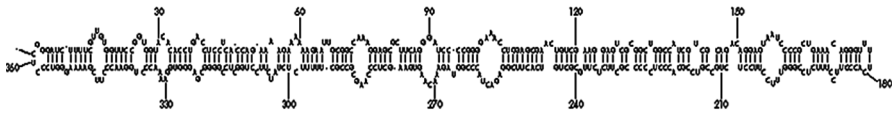


FIG. 2A

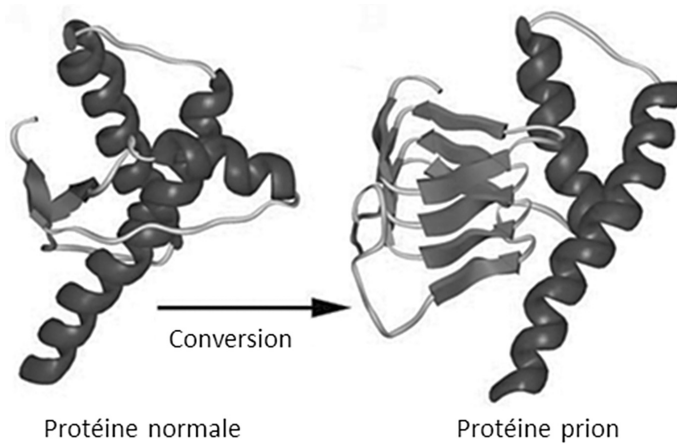


FIG. 2B

FIG. 2. — Les viroïdes et les prions

- A. Structure en bâtonnet du viroïde PSTVd (Potato spindle tuber), RNA monocaténaire de 360 nucléotides non-codant.
- B. Les prions : la protéine normale cellulaire (PrPC) est constituée de 2 feuillets β et de 3 α -hélices et la protéine prion infectieuse comprend 2 α -hélices et 4 feuillets β .

phalopathie 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 une population vivant à l'âge de pierre en Papouasie, les Forés. Les lésions du cerveau montrant une atrophie du cortex avec spongiose sans réponse inflammatoire, ressemblent à celles de la maladie de Creutzfeldt-Jakob [9]. Il 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 le prix Nobel de 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 protéolytiques abrogent la transmission de la maladie. À partir d'extraits hautement purifiés, il identifie une protéine codée par le gène *pnrp* localisé sur le chromosome 20 chez l'homme [10-13]. C'est une protéine transmembranaire de fonction inconnue, d'une taille de 254 aminoacides, 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 (Figure 2B). 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* » [14]. Cette protéine infectieuse est capable de se répliquer sans porter d'information génétique. Le lien de causalité entre la protéine prion et la maladie de Creutzfeldt-Jacob sera établi en montrant que les souris transgéniques portant le gène *pnrp* d'une espèce animale donnée deviennent très sensibles au prion de l'espèce correspondante. De plus, les souris KO (*knock-out*) invalidées du gène *pnrp* sont viables et totalement résistantes à l'infection par les prions [15-17]. La présence du gène normal *pnrp* est donc requise pour l'expression de la maladie. Ces expériences seront récompensées par le prix Nobel de médecine en 1995.

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'espèces 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 réplication 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, entraînant 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-Jakob ou d'autres maladies apparentées qui s'avèrent transmissibles. D'autres maladies ne pourraient-elles pas être liées à de telles déformations protéiques ?

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 chloro-

plastides dans leur cytoplasme. Il s'agit d'un processus infectieux symbiotique. Ces organelles sont des vestiges bactériens retrouvés chez les animaux et les plantes [19-21]. Leur très petit génome d'ADN circulaire inclut les gènes de la chaîne respiratoire requis pour la respiration et la production de l'énergie cellulaire. Le génome des mitochondries humaines a une taille de 16,5 kb et code 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 [22].

Dans les années 1950, André Lwoff découvre le phénomène de la lysogénie : l'ADN entier de certains virus (bactériophages) peut s'intégrer au sein du chromosome de certaines bactéries. Ainsi, le génome des bactéries peut être accru et transformé au cours du temps (Figure 3). Ce fait s'est avéré également vrai pour les cellules eucaryotes. Le génome humain est constitué de 3,25 milliards de nucléotides, dont seulement 1,5 % codent des protéines (23 000 gènes). Il existe aussi 20 000 pseudo-gènes non fonctionnels, témoins des tâtonnements de l'Évolution. Tous ces gènes sont truffés d'introns, segments d'ADN non codant (31 % du génome). Le reste du génome représente 98,5 % de séquences nucléotidiques qui ne codent pas de protéines et qui joue en partie un rôle régulateur sur la fonction des gènes. Environ 45 % du génome humain est constitué de séquences répétitives dispersées provenant d'éléments génétiques mobiles, les rétrotransposons : 21 % d'éléments *LINE* (*Long Interspersed Nuclear Element-1*) de 6-8 kb, correspondant à 800 000 copies ; 13 % d'éléments *SINE* (*Short Interspersed Nucleotidic Elements*) de 100-400 nucléotides, avec 1,5 million de copies, incluant un million d'exemplaires du rétrotransposon *Alu* (300 nucléotides), qui ne code aucune protéine mais se déplace de façon stochastique sur le génome en utilisant la rétrotranscriptase des rares éléments *LINE* capables de produire cette enzyme. Enfin, il y a des rétrovirus endogènes, défectifs et inactifs (8 % du génome) de type *HERVK* (*Human Endogeneous RetroVirus type-K*), et des transposons (1 000-3 000 nucléotides) qui n'utilisent pas l'ARN pour se déplacer (3 % du génome). L'organisation du génome des rétrovirus et des rétrotransposons est illustrée dans la Figure 4.

Seule une centaine d'éléments *LINE* possèdent le gène *pol* codant la rétrotranscriptase mais sont dépourvus du gène *env* codant la protéine d'enveloppe des rétrovirus [22]. Cette enzyme transcrit l'ARN du rétrotransposon en ADN et le gène *gag*. 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 [23, 24].

Le génome humain est en réalité un cimetière de virus avec des centaines de milliers de rétrotransposons, véritables fossiles incrustés dans notre patrimoine génétique et transmis par les cellules germinales. Ils sont la trace moléculaire de multiples guerres qui ont vu l'affrontement des espèces vivantes avec les virus depuis des millions d'années. Leur déplacement aléatoire est possible et peut être à l'origine de mutations et de réarrangements génétiques.

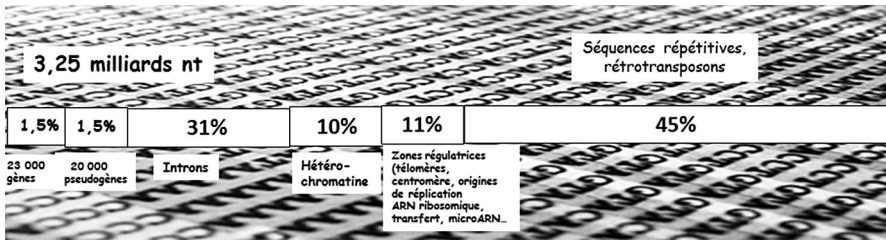


FIG. 3. — Les rétrotransposons du génome humain.

Sur 3,25 milliards de nucléotides, seul 1,5 % du génome humain code des protéines (23 000 gènes). Environ 45 % du génome est constitué de séquences répétitives mobiles, les rétrotransposons : 21 % d'éléments *LINE* de 6-8 kb (800 000 copies) ; 13 % d'éléments *SINE* de 100-400 nucléotides, avec 1,5 million de copies, incluant 1 million d'exemplaires du rétrotransposon *Alu* (300 nucléotides) ; 8 % du génome pour des rétrovirus endogènes, défectifs de type HERVK ; 3 % à des transposons (1-3 kb).

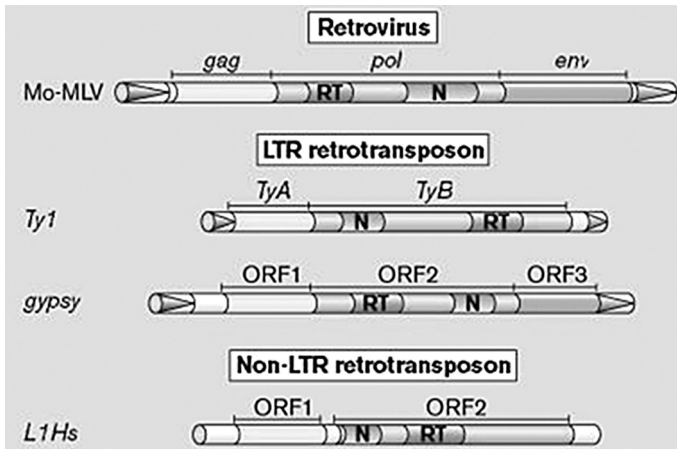


FIG. 4. — L'organisation du génome d'un rétrovirus (*Moloney murine leukemia virus*, *Mo-MLV*) avec les 3 gènes *gag*, *pol*, *env*, comparativement à celle des rétrotransposons contenant des motifs LTR (*Long Terminal Repeats*) de *Saccharomyces cerevisiae* (*Ty1*), de la drosophile (*gypsy*), et d'un 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 [22]).

Une des théories pour expliquer le vieillissement est basée sur la mobilité des rétrotransposons. Dans les organismes jeunes, les rétrotransposons éparpillés dans notre génome demeurent silencieux car ils sont strictement corsetés par l'hétérochromatine. Lors du vieillissement, on voit apparaître une activité rétrotranscriptase qui peut déclencher la mobilité des rétrotransposons. Qu'est-ce qui réveille ces

sleeping dogs ? Dans la période post-reproductive, on observe un déclin des systèmes de maintenance de l'hétérochromatine, notamment une perte de la méthylation de l'ADN avec l'âge. Le vieillissement serait lié à une mobilité aléatoire des rétrotransposons sur le génome à l'origine de mutations et de réarrangements [25]. Ces mutations peuvent être la source de certaines pathologies, comme des cancers (côlon, prostate, ovaire...), car 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 suspecté le rôle d'un rétrovirus endogène dans la genèse du diabète insulino-dépendant [26]. On a aussi décrit des pathologies « génétiques » liées à des insertions de rétrotransposons endogènes dans certains gènes, tels que ceux codant le facteur VIII de certaines 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 remonter à un événement fondateur dans les cellules germinales, tel que l'insertion d'un rétrotransposon en amont ou à l'intérieur d'un gène de structure important, ainsi transmise 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 [27].

CONCLUSION

Dans les premières décennies de l'ère pastorienne, tout semblait simple. Les protagonistes (champignons, parasites, bactéries, virus) étaient identifiés, de même que les maladies à symptomatologie stéréotypée. On s'est aperçu qu'une infection chronique peut induire des cancers, comme par exemple le cancer de l'estomac dû à l'infection par *Helicobacter pylori*, le cancer du foie causé par le virus de l'hépatite B, ou encore celui de l'utérus lié à certains papillomavirus.

Au fur et à mesure des progrès cliniques et épidémiologiques, on a défini de nouvelles maladies jusque-là méconnues, notamment les démences des maladies neurodégénératives. On a ainsi découvert des agents infectieux jusque-là totalement inconnus, les viroïdes des plantes et surtout les prions qui mettent en accusation une protéine et sa façon de se replier. À cela, il faut ajouter qu'un agent infectieux peut être endogène. Les mitochondries symbiotiques provenant des bactéries peuvent être aussi induire des maladies génétiques graves. Surtout, des éléments génétiques mobiles peuvent par leur mobilité être à l'origine d'une plasticité du génome impliquée dans le processus du vieillissement et de certaines maladies génétiques. Dans ce cas, la frontière devient très ténue entre maladies génétiques et infectieuses.

RÉFÉRENCES

- [1] Taylor TN, Remy W, Hass H. Parasitism in a 400-million-year-old green alga. *Nature*. 1992;357:493-4.
- [2] Ewald PW. Evolution of infectious disease. Oxford: Oxford University Press;994:298 pp.
- [3] Berche P. Mimétisme moléculaire des agents infectieux ou un monde sans pitié. *Méd Thér*.1996 ; 2: 235-43.
- [4] Murphy PM. Molecular mimicry and the generation of host defense protein diversity. *Cell*. 1993;72:823-6.
- [5] 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.
- [6] 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.
- [7] 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), Boca Raton: CRC Press.1991:p.1-20.
- [8] 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.
- [9] 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.
- [10] 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.
- [11] 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.
- [12] 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;46:417-2
- [13] 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.
- [14] Prusiner SB. Novel proteinaceous infectious particles causes scrapie. *Science*. 1982;216:136-44.
- [15] 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.
- [16] 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.
- [17] De Armond SJ, Prusiner SB. Prion protein transgenes and the neuropathology in prion diseases. *Brain Pathol*. 1995;5:77-89.
- [18] Gray MW, Burger G, Lang BF. Mitochondrial evolution. *Science*. 1999;283:1476-81.
- [19] Gray MW. Rickettsia, typhus and the mitochondrial connection. *Nature*. 1998;396:109-10.
- [20] 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.
- [21] Wallace DC. Mitochondrial diseases in man and mouse. *Science* 1999;283 : 1482-8.
- [22] Finnegan DJ. Transposable elements: how non-LTR retrotransposons do it. *Curr Biol*. 1997 ; 7:R245-8.

- [23] Temin HM. Origin of retroviruses from cellular moveable genetic elements. *Cell*. 1980;21:599-600.
- [24] Xiong Y, Eickbush T. Origin and evolution of retroelements based upon their reverse transcriptase sequences. *EMBO J*. 1990;9:3353-62.
- [25] Gorburnova V, Boeke JD, Helfand SL, Sedivy JM, Sleeping dogs of the genome. Retrotransposable elements may be agents of somatic diversity, disease and aging. *Science*. 2014;346:1187-8.
- [26] 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.
- [27] Reiter LT, Murakami T, Kœuth 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.

DISCUSSION

M. Claude DREUX

La théorie de « prion » est-elle définitivement adoptée par la communauté scientifique ?

Actuellement il existe un consensus sur le rôle d'une protéine infectieuse dans certaines maladies neurodégénératives, comme la maladie de Creutzfeld-Jacob. Les travaux de Prusiner ont été corroborés par de nombreuses équipes. La théorie du virino impliquant le rôle d'un petit ARN protégé par la protéine prion n'a jamais pu être confirmée.

Comment expliquer que les maladies transmises par le n-variant se seraient « éteintes » aussi rapidement ?

L'existence de souches de prions donnant chez les mammifères des syndromes cliniques variables (période d'incubation, expression clinique de la maladie, profils des lésions cérébrales), a été à l'origine en apparence opposition avec l'idée que l'agent infectieux était composé seulement de protéines mal repliées. Il semble établi aujourd'hui que ces différences de phénotype sont liées à des conformations différentes de la protéine PrP^{Sc} (Toyama BH *et al.*, *Nature*, 2007, 449 : 233-237, 2007, Morales, *PLoS Pathog.*, 2017,13,e1006323). Certaines souches en fonction des circonstances (notamment dans le cas de la maladie de la maladie des vaches folles) semblent avoir rapidement prédominer.

M. François BRICAIRE

Quelle différence fait-on entre concept d'agent infectieux et d'agent transmissible ?

Un agent infectieux est habituellement transmissible par contacts interhumaines, par l'environnement ou par des vecteurs. Cependant, l'existence de fossiles de rétrotransposons mobiles dans notre génome avec leur implication possible dans le vieillissement et la plasticité du génome humain déroge à cette règle.

M. Raymond ARDAILLOU

L'analyse des séquences d'acide nucléique des rétrotransposons a-t-elle permis de les rapprocher de celles retrovirus connus ?

Ces rétrotransposons retrouvés dans le génome humain ont des analogies importantes avec les rétrovirus, certains ayant même capacité de produire une rétrotranscriptase à l'instar des rétrovirus.

M. Alain PRIVAT

Rappelons le travail considérable réalisé en amont des travaux de Prusiner sur le prion, par l'équipe du Service de Santé des Armées sous la direction du médecin général Louis Court.

Vous avez tout à fait raison de souligner l'importance des travaux du médecin général Louis Court et de son assistant à l'époque, le regretté Dominique Dormont. Je voulais aussi rendre hommage au rôle pionnier de deux vétérinaires de Toulouse, Jean Cuillé et Paul-Louis Chelle, qui ont montré en 1938 que la tremblante du mouton pouvait être transmissible après une longue incubation. Leurs travaux ont été interrompus par la guerre.

