

# CONFÉRENCE INVITÉE

## **L'évolution du concept d'agent infectieux, du sarcopte de la gale aux prions**

*The evolution of the concept of contagion,  
From scabies sarcoptes to prions*

par Patrick BERCHE\*

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 transmissibles. On s'est longtemps interrogé sur la nature de cette contagion. Dans l'Antiquité, notamment en Mésopotamie et en Grèce, on pensait que les épidémies 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

---

Séance du 21 mai 2022

\* [patrick.berche@gmail.com](mailto:patrick.berche@gmail.com)

Pandore sur terre avec son urne pour répandre les fléaux. La cause du courroux des dieux reste obscure et inconnue. On recherche 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...

### **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 émanations infectes, 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, elles 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 êtres vivants 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. » Galien au II<sup>e</sup> siècle 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 pour les 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.



Fig. 1 - Girolamo Fracastoro.

Nul n'y échappe, quel que soit son statut, riches, pauvres, pénitents, saints ou scélérats<sup>1</sup>.

À la Renaissance, la syphilis est ramenée par Christophe Colomb d'Amérique où elle sévissait à l'état endémique. Cette maladie jusque-là inconnue, 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 rapporté par le médecin italien, Girolamo Fracastoro en 1530 qui la nomme syphilis<sup>2</sup>. Il publie en 1546 un ouvrage sur la contagion intitulé *De contagione et contagiosis morbis et curatione*<sup>3</sup> (Fig. 1). 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.

L'essor de l'anatomie au XVI<sup>e</sup> siècle va permettre de découvrir que certains vers, notamment les ascaris, pouvaient donc être responsables d'occlusions et de perforations intestinales, même si on pensait qu'ils apparaissaient spontanément dans les intestins 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, avec Diacinto Cestoni, a décrit en détail l'acare, qu'on appellera sarcopte, grâce au microscope qui vient d'apparaître<sup>4</sup>. Il montre la présence dans l'épiderme de *pelliculi* mâles

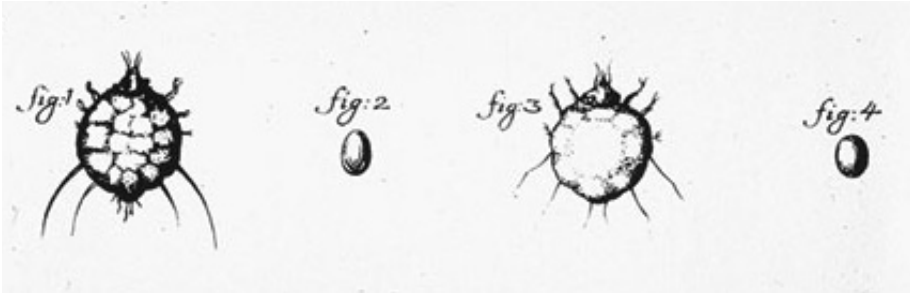


Fig. 2 - *Le sarcopte de la gale, dessiné par G. Bonomo : mâle (fig. 1) et femelle (fig. 3) avec les œufs (fig. 2 et 4).*

et femelles qui pondent des œufs (Fig. 2). La gale peut être transmise par les linges de galeux à des personnes saines. C'est la première démonstration qu'un être vivant microscopique pouvait induire une maladie transmissible. 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<sup>5</sup> et de la scissiparité des infusoires par Lazare Spallanzani en 1765<sup>6</sup>, même si les expériences réfutaient le dogme.

### La naissance de la théorie des germes

Au XIX<sup>e</sup> siècle, les travaux d'un autre Italien vont soutenir les idées « contagionnistes ». 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 sur cette mystérieuse affection, Bassi découvre en 1835 qu'elle est associée à la présence d'un champignon microscopique envahissant le corps des vers. Il réussit même à propager la maladie avec ce champignon<sup>7-8</sup> :

« Cet être homicide est organique, vivant et végétal. C'est une plante du genre des cryptogames, un champignon parasite. Il ne 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 »<sup>9</sup>.

Il 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<sup>10</sup>. En 1847, Ignaz Semmelweiss suspecte des germes invisibles propageant la fièvre puerpérale par les mains sales<sup>11</sup>. 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*<sup>12</sup>. 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-Henle : (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) le micro-organisme peut expérimentalement reproduire la maladie<sup>13-14</sup>.

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 souvent 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.

### La découverte des germes

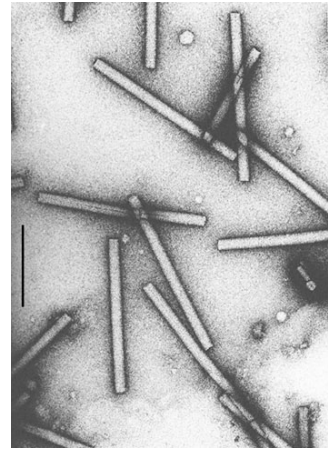
La théorie des germes de Louis Pasteur a entraîné une chasse aux microbes qui a permis d'identifier des agents responsables de nombreux fléaux de l'humanité, peste, lèpre, paludisme, typhoïde, typhus, diphtérie, choléra, tuberculose... Les germes responsables sont des organismes vivants (généralement microscopiques) entrant en conflit avec d'autres êtres vivants, ce qui déclenche une inflammation. Cela peut se terminer par la survie ou la mort. On s'aperçut très vite de la grande diversité de ces agents infectieux, allant d'animaux comme le sarcopte de la gale ou des vers (filaires, tænia, ascaris, oxyures...), de protozoaires (*Plasmodium*, *Leishmania*, *Trypanosoma*, amibes...), de champignons (dermatophytes, *Aspergillus*, levures, *Candida*...), ou de bactéries très diverses. Ainsi, les agents infectieux peuvent être 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.



Fig. 3 - Dimitri Ivanovski (1892).

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 (Fig. 3). 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, à la différence des bactéries et des champignons qui sont retenus par ce filtre<sup>15</sup>, dont la nature contagieuse sera confirmée par Martinus Beijerinck<sup>16</sup>. Ce virus sera purifié sous forme cristalline en 1935 par Wendell Stanley<sup>17</sup>. En 1939, ce sera le premier virus observé au microscope électronique<sup>18</sup> (Fig. 4). Ainsi s'ouvrait un monde de particules infectieuses extrêmement diversifiées, à la fois dans leur forme et dans leur structure.



**Fig. 4** - *Le virus de la mosaïque du tabac au microscope électronique.*

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 et parfois associés à une enveloppe lipidique externe. Leur génome peut comprendre de 1-3 gènes pour les virus les plus simples (virus  $\delta$  de l'hépatite, entérovirus...) jusqu'à une taille de 130 à 375 kb pour les virus les plus complexes, tels que les Poxvirus. Ainsi, le virus de la variole code pour 187 gènes<sup>19</sup>. On a même décrit des virus de très grande taille, les Mimivirus, parasites d'amibes de l'environnement<sup>20</sup>. 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 des toxines.

En 1971, l'Américain Theodor Diener découvre une nouvelle classe de parasites moléculaires, les viroïdes<sup>21</sup>. 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), monocaténaïres, en épingle et sans capsïde. 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.

### 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 1920 par Hans Creutzfeldt et Alfons Jakob. Il s'agit de démences 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 p. cent des cas). Il existe une maladie animale proche, connue depuis 1732, la tremblante du mouton ou *scrapie*, qui évolue par épizooties dans les troupeaux. En 1936, deux vétérinaires français, Jean Cuillé et Paul-Louis Chelle, montrent que la tremblante est en réalité une maladie transmissible<sup>22</sup>. 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 les Forés, peuplade vivant à l'âge de pierre en Papouasie. Les lésions du cerveau montrant une atrophie du cortex avec spongieuse sans réponse inflammatoire, ressemblent à celles de la maladie de Creutzfeldt-Jakob<sup>23</sup>. 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<sup>24</sup>. Ces travaux très originaux seront couronnés par un 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 de ces extraits hautement purifiés, il identifie une protéine codée par



le gène *pnrp* localisé sur le chromosome 20 chez l'homme<sup>25</sup>. 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<sup>26</sup> (Fig. 5). Il propose alors une théorie hérétique : les encéphalopathies spongiformes seraient dues à un agent infectieux de nature protéique, qu'il dénomme PrP ou *Prion Protein*. Cette protéine infectieuse est capable de se répliquer sans porter d'information génétique<sup>27</sup>. Le lien de causalité entre la protéine prion et la maladie de Creutzfeldt-

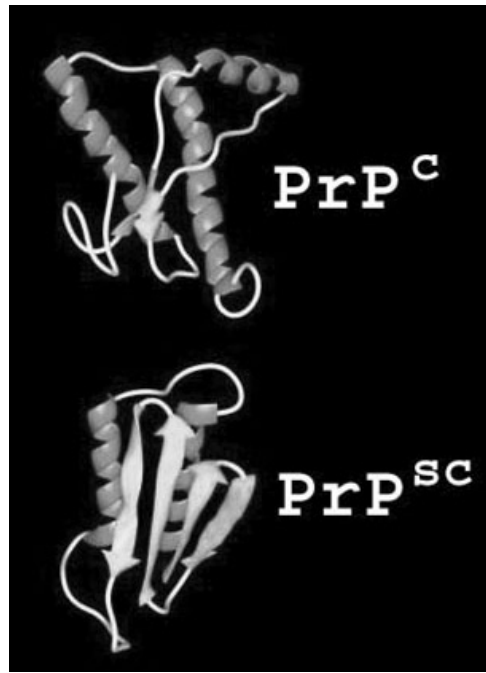


Fig. 5 - Les prions : la protéine normale PrP<sup>C</sup> est constituée de 2 feuillets  $\beta$  et de 3  $\alpha$ -hélices. La protéine prion PrP<sup>SC</sup> comprend 2  $\alpha$ -hélices et 4 feuillets  $\beta$ .

Jakob 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<sup>28-29</sup>. 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.

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 des maladies apparentées qui s'avèrent transmissibles. D'autres maladies ne pourraient-elles pas être liées à de telles déformations protéiques ?

### **Les cancers contagieux**

On connaît de nombreux virus et des bactéries capables d'induire des cancers. Ces virus oncogènes ont été découverts au début du XX<sup>e</sup> siècle chez les oiseaux, responsables de sarcomes et de leucémies<sup>30-31</sup>. Par la suite on a découvert de nombreux virus oncogènes chez les mammifères. Mais il fallut attendre 1958 pour que Denis Burkitt décrive la première tumeur solide chez l'homme<sup>32</sup>, due au virus Epstein-Barr<sup>33</sup>. Par la suite on identifiera de nombreux autres virus oncogènes chez l'homme, notamment le virus de l'hépatite B et les papillomavirus du cancer de l'utérus. On pense que 20-25 p. cent des cancers humains sont dus à des virus oncogènes.

Récemment, on a mis au jour des cancers transmissibles directement par les cellules cancéreuses elles-mêmes au cours de rapports sexuels ou après morsures. L'agent infectieux est donc constitué par les cellules cancéreuses qui expriment très faiblement les antigènes d'histocompatibilité et ne sont donc pas reconnues par le système immunitaire. Cela peut survenir chez au moins deux espèces de vertébrés, le chien et le diable de Tasmanie et chez certaines espèces d'invertébrés. Chez le chien, il existe une tumeur transmissible (*canine transmissible venereal tumor* CTVT), connue depuis le début du XIX<sup>e</sup> siècle<sup>34</sup>. Dans les années 1980, les études moléculaires ont montré que l'oncogénèse est lié à l'insertion d'un rétrotransposon *LINE1* en amont du gène *c-myc*, ce qui stimule la prolifération cellulaire<sup>35</sup>. Des études phylogéniques ont montré qu'il s'agit d'une même lignée clonale de cellules cancéreuses transmissibles qui persiste chez le chien depuis 10 000 à 12 000 ans<sup>36</sup>. On connaît un autre cancer contagieux, la tumeur faciale du diable de Tasmanie, qui menace d'extinction cette espèce décimée à près de 80 p. cent<sup>37-38</sup>. Chez l'homme, on a rapporté quelques cas de transmission interhumaine dans un contexte de grave immunodépression<sup>39-40</sup>. Ces

cancers sont tout à fait rares, car les cellules cancéreuses sont reconnues comme étrangères par le système immunitaire. Cependant des transmissions d'homme à homme de cancers ont été rapportées dans certaines conditions, incluant les malades recevant une transplantation qui acquiert un cancer à partir des cellules de donneurs, ou par transfert de cellules cancéreuses d'une mère au fœtus<sup>41</sup>.

### **Parasites endogènes et maladies**

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<sup>42-43</sup>. Le génome humain est constitué de 3,25 milliards de nucléotides, dont seulement 1,5 p. cent codent pour des protéines (~20 000 gènes). Le reste représente 98,5 p. cent de séquences nucléotidiques qui ne codent pas de protéines. Environ 45 p. cent du génome humain est constitué d'éléments mobiles, principalement des rétrotransposons qui seraient des précurseurs des rétrovirus infectieux<sup>44</sup>. Enfin, il y a des rétrovirus endogènes, défectifs et inactifs (8 p. cent du génome) de type HERVK (*Human Endogeneous RetroVirus type-K*). On estime qu'une centaine de ces rétrovirus ont gardé leur capacité de réplication.

Les rétrotransposons retrouvés dans notre génome proviennent des virus. 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. Le déplacement aléatoire de quelques-uns est possible au cours de la vie et induit 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 (côlon, prostate, ovaire...) 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<sup>45</sup>. 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 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<sup>46</sup>.

## Conclusion

On connaît donc aujourd'hui cinq classes d'agents pathogènes, les virus, bactéries, champignons, parasites et prions, auxquelles il faut ajouter les cellules cancéreuses<sup>47</sup>. 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 a ainsi découvert de nouveaux agents infectieux jusque-là totalement méconnus, les viroïdes des plantes et surtout les prions qui mettent en accusation une protéine et sa façon de se replier. La frontière devient très ténue entre maladies génétiques et infectieuses. À cela, il faut ajouter qu'un agent infectieux peut être endogène. Des éléments génétiques mobiles 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 un agent infectieux.

## NOTES

- 1) BERCHE P., PEREZ S., *Pandémies, des origines à la Covid-19*, Perrin, Paris, 2021.
- 2) FRACASTOR G., *Syphilis Sive Morbus Gallicus*, Mense Augusti, Veronae, 1530.
- 3) FRACASTOR G., *De contagione et contagiosis morbis et curatione*, L.A. Iuntae, Venetii, 1546.
- 4) BONOMO G.C., *Osservazioni intorno a' pellicelli del corpo umano*. Piero Matini, Firenze 1687.
- 5) REDI F., *Esperienze intorno alla generazione degli insetti*, All' Insegna della stella, Firenze, 1668.
- 6) SPALLANZANI L., *Saggio di osservazioni microscopiche concernenti il sistema della generazione de' signori di Needham e Buffon*, (Chap.2), Bartolomeo Soliani, Modena, 1765.
- 7) BASSI A., *Del mal del segno, calcinaccio o moscardino, malattia che affigge i bachi da seta, e sul modo di liberarne le bigattaje anche le piu infestate*. Parte I: Della teoria, p Orcesi, Lodi 1835.
- 8) BASSI A., *Del mal del segno e di altre malattie dei bachi da seta*. Parte II. Practica, Orcesi, Lodi, 1836.
- 9) Cité par PENSO G., *La conquête du monde invisible*, Da Costa, Paris, 1981, p.279.

- 10) SCHÖNLEIN J.L., "Zur Pathogenie der Impetigines". *Müller's Archiv für Anatomie, Physiologie und wissenschaftliche Medizin* (Berlin), 1839, S 82.
- 11) SEMMELWEIS I.P., *Die Aetiologie, der Begriff und die Prophylaxis des Kindbettfiebers*.
- 12) PASTEUR L., *La théorie des germes et ses applications à la médecine et à la chirurgie*, Masson, Paris, 1878.
- 13) HENLE J., "Von den Miasmen und Contagien und von den miasmatisch-contagiösen Krankheiten", *Pathologische Untersuchungen*, August Hirschwald, Berlin, 1840.
- 14) KOCH R., "Die Aetiologie der Tuberculose", *Mitteilungen aus dem Kaiserlichen Gesundheitsamte, Berlin*, 1884, 2, 467-565.
- 15) IVANOVSKI D.I., "Über die Mosaikkrankheit der Tabakspflanze". *Bull. Acad. Imp. Sci. St. Petersburg, Nouv. Ser.* 3 35, 67-70, 1892.
- 16) BEIJERINCK M.W., "Über ein Contagium vivum fluidum als Ursache der Fleckenkrankheit der Tabaksblätter", *Verhandelingen der Koninklijke Akademie van Wetenschappen te Amsterdam*, 1898, 65, 1-22.
- 17) STANLEY W.M., "Isolation of a crystalline protein possessing the properties of tobacco-mosaic virus", *Science*, 1935, 81, 644-654.
- 18) KAUSCHE G.A., PFANKUCH E., RUSKA E., "Die Sichtbarmachung von pflanzlichem Virus im übermikroskop", *Naturwissenschaften*, 1939, 27, 292-299.
- 19) MASSUNG R.F., LIU L.I., QI J., KNIGHT J.C., YURAN T.E., KERLAVAGE A.R., *et al.* "Analysis of the complete genome of smallpox variola major virus strain Bangladesh-1975". *Virology*, 1994, 201, 215-40.
- 20) 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.
- 21) DIENER T.O., RAYMER W.E., "Potato spindle-tuber virus; a plant virus with properties of a free nucleic acid", *Science*, 1967, 158:378-381.
- 22) CUILLE J, CHELLE PL., "Transmission expérimentale de la tremblante à la chèvre". *C.R. Acad Sci (Paris)*, 1939, 208 : 1058-60.
- 23) 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.
- 24) GAJDUSEK C., GIBBS C., ALPERS M.P., "Experimental transmission of a kuru-like syndrome in chimpanzees". *Nature* 1966, 209, 794-6.
- 25) PRUSINER S.B., GROTH D.F., BOLTON D.C., KENT S.B., HOOD L.E., "Purification and structural studies of a major scrapie prion protein". *Cell* 1984, 38,127-34.
- 26) OESCH B., WESTAWAY D., WÄLCHLI M., MCKINLEY M.P., KENT S.B.H., AEBERSOLD R., BARRY R.A., TEMPST P., TEPLow D.B., HOOD L.E., PRUSINER S., WEISSMANN C., "A cellular gene encodes scrapie PrP 27-30 protein", *Cell*, 1985, 40, 735-746.
- 27) PRUSINER S.B., "Novel proteinaceous infectious particles causes scrapie". *Science*, 1982, 216, 136-144.
- 28) BÜELER H., AGUZZI A., SAILER A., GREINER RA, AUTENRIED P, AGUET M, WEISSMANN C, "Mice devoid of PrP are resistant to scrapie", *Cell*, 1993, 73: 1339-1347.
- 29) SAILER A., BÜELER H., FISCHER M, AGUZZI A, WEISSMANN C, "No propagation of prions in mice devoid of PrP", *Cell*, 1994, 77, 967-968.

- 30) ELLERMAN V., BANG O., "Experimentelle Leukämie bei Hühnern". *Zentralbl. Bakteriol. Parasitenkd. Infektionskr. Hyg. Abt. I.*, 1908, 46, 595–609.
- 31) ROUS P., "A Transmissible Avian Neoplasm (Sarcoma of the Common Fowl)", *J Exp Med.* 1910, 12 (5), 696-705.
- 32) BURKITT D.P., "A sarcoma involving the jaws in African children", *The British Journal of Surgery.* 1958, 46 (197), 218–223.
- 33) EPSTEIN M.A., ACHONG B.G., BARR Y.M., "Virus particles in cultured lymphoblasts from Burkitt's lymphoma", *Lancet*, 1964, 1 (7335), 702-3.
- 34) BLAINE D.P., *A domestic treatise on the diseases in dogs and horses.* T. Boosey, London, 1810.
- 35) KATZIR N., RECHAVI G., COHEN J.B., UNGER T., SIMONI F., SEGAL S., COHEN D., GIVOL D., "Retroposon insertion into the cellular oncogene *c-myc* in canine transmissible venereal tumor", *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1985, 82 (4), 1054–8.
- 36) MURGIA C., PRITCHARD J.K., KIM S.Y., FASSATI A., WEISS R.A., "Clonal origin and evolution of a transmissible cancer". *Cell*, 2006, 126 (3), 477–87.
- 37) PEARSE A.M., SWIFT K., "Allograft theory: transmission of devil facial-tumour disease", *Nature*, 2006, 439 (7076), 549.
- 38) HAWKINS CE, BAARS C, HESTERMAN H, HOCKING GJ, JONES ME, LAZENBY B, et al. "Emerging disease and population decline of an island endemic, the Tasmanian devil *Sarcophilus harrisii*". *Biological Conservation*, 131 (2), 307–24. 2006.
- 39) SALA-TORRA O, HANNA C, LOKEN MR, FLOWERS ME, MARIS M, LADNE PA, et al. "Evidence of donor-derived hematologic malignancies after hematopoietic stem cell transplantation". *Biol Blood Marrow Transplant.* 2006, 12 (5), 511–7.
- 40) MYRON KAUFFMAN H., MCBRIDE M.A., CHERIKH W.S., SPAIN P.C., MARKS W.H., ROZA A.M., "Transplant tumor registry: donor related malignancies". *Transplantation.* 2002, 74 (3), 358–62.
- 41) TOLAR J., NEGLIA J.P., "Transplacental and other routes of cancer transmission between individuals". *J Pediatr Hematol Oncol.* 2003, 25(6), 430–4.
- 42) XIONG Y., EICKBUSH T., "Origin and evolution of retroelements based upon their reverse transcriptase sequences". *EMBO J.*, 1990; 9, 3353-62.
- 43) FINNEGAN D.J., "Transposable elements: how non-LTR retrotransposons do it". *Curr Biol* 1997, 7, R245-8.
- 44) TEMIN H.M., "Origin of retroviruses from cellular moveable genetic elements". *Cell*, 1980, 21,599-600.
- 45) CONRAD B., WEISSMAHR R.N., 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.
- 46) REITER L.T., MURAKAMI T., KOEUTH T., PENTAO L., MUZNY D.M., GIBBS R.A., et al., "A recombination hot spot responsible for two inherited peripheral neuropathies is located near a *mariner* transposon-like element". *Nat Genet* 1996; 1, 288-97.
- 47) METZGER M.J., GOFF S.P., "A Sixth Modality of Infectious Disease: Contagious Cancer from Devils to Clams and Beyond", *PLOS Pathogens* 2016, 12(10), e1005904.