

Des virus, des bactéries et des hommes

*Françoise Salvadori,
Maître de conférences en Immunologie,
Université de Bourgogne*

Résumé

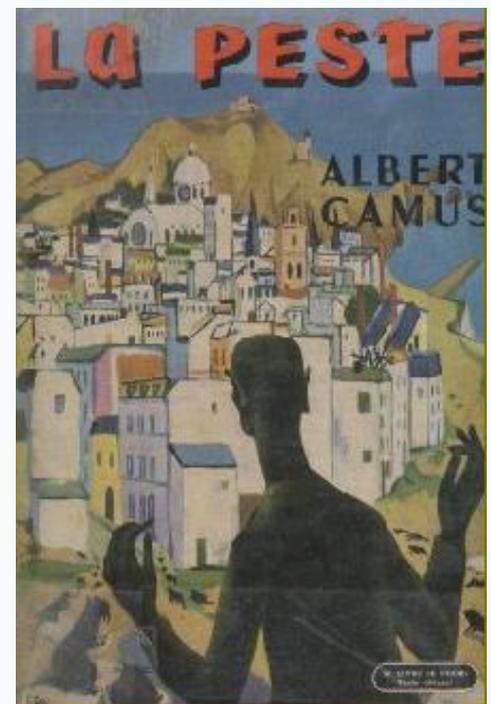
- Nous vivons entourés de virus et bactéries, et nous sommes les descendants des hommes et des femmes qui ont pu résister aux grandes épidémies de peste, de choléra, de variole ou de tuberculose, avant même que l'asepsie, les vaccins et les antibiotiques ne permettent à l'humanité de s'en protéger (plus ou moins).
- Après une présentation comparée des mondes bactériens et viraux, cette conférence essaiera de montrer comment la compréhension de la coévolution entre ces « parasites » et l'Homme peut permettre d'expliquer à la fois les diverses pathologies dont nous souffrons quand certains nous infectent (grippes, SIDA, ...), mais aussi les bénéfiques que nous avons tiré, et que nous tirons, du mutualisme avec d'autres de ces « parasites » (flore intestinale, séquences d'origine virale dans notre génome). Elle se terminera par un questionnement sur l'influence de la médecine moderne dans cette coévolution naturelle.

Les maladies infectieuses : des images, des hommes, des mots...

- Les grandes épidémies, des fléaux, des « pestes »
 - La peste et le choléra
 - La tuberculose
 - Le « mal français », anglais..., la grippe « espagnole »
 - La variole
 - Le SIDA....
- Des « grands hommes » : Jenner, Pasteur, Koch, Fleming...
- Des mots pour le dire :
 - « microbes » (« petites vies », Sédillot, 1878, terme peu scientifique)
 - « germes » ou « virus » (= poisons, pour Pasteur)
 - micro-organismes (les virus n'en sont pas)
 - Eubactéries, rétrovirus...



Une maladie bactérienne
emblématique : la peste



Petite peste d'Oran,
1944-1945

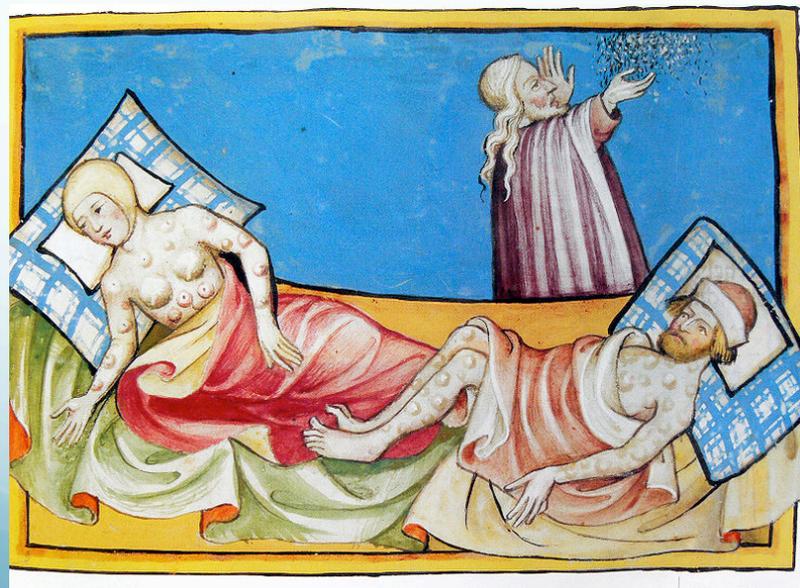


Illustration de la peste noire tirée de
la Bible de Toggenburg (Suisse, 1411)



Un rat new-yorkais en 2010 :
un risque ?

« La » peste noire, 1347-1352 : faits et chiffres

- Le registre paroissial de Givry est très précis :
 - pour environ 1 500 habitants, **649 inhumations en 1348**, dont 630 de juin à septembre (taux de mortalité > 40 %)
 - Chiffre habituel : environ 40 par an (0,03%)
- Italie : la peste aurait tué 50% des Italiens (75% des Vénitiens, 80% des Florentins -> cf *Décameron*)
- Violences contre les Juifs partout en Europe (accusés d'empoisonner les puits)

La peste de Mandchourie, et...

- La dernière pandémie ... 1894-1920
- Découverte du **bacille** responsable par Yersin (*Yersinia pestis*), puis du rôle des puces par Simond
- Nombre de victimes réduit dans les pays développés grâce aux mesures de protection prises (qq diz. de morts en France)
- Environ 50 000 morts en Mandchourie en 1910-1911, et une dizaine de millions de morts dans les Indes britanniques pendant toute la première moitié du XX^e siècle.
- **Maladie ré-émergente** : entre 1987 et 2009 → >50 000 cas dont 4 000 mortels (Afrique++ dont Madagascar+++, mais aussi Asie et Etats-Unis !)

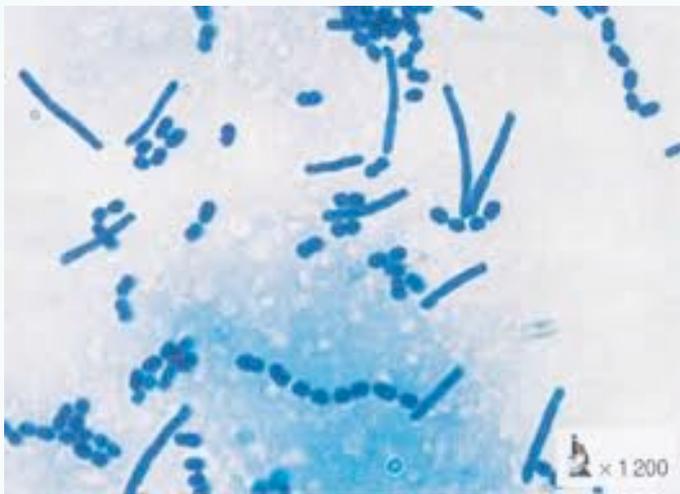


Une maladie virale
emblématique : la grippe



La grippe

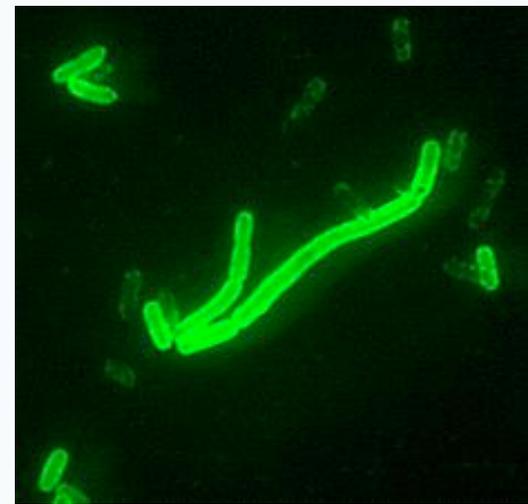
- Pandémie de 1580 :
 - Venue d'Asie, aurait touché Europe et Afrique, 8000 morts à Rome
 - Etait-ce la grippe ? : syndrome grippal ≠ grippe ...
- Description précise et systématique des épidémies depuis 1850
- La grippe « espagnole » : environ 1/3 pop. mondiale infectée (500-600 M)
- Taux mortalité > 2,5% (N<0,1%), au moins 30 Millions de morts (jeunes ++)
- Grippe aviaire, grippe A:H1N1, et la prochaine ?



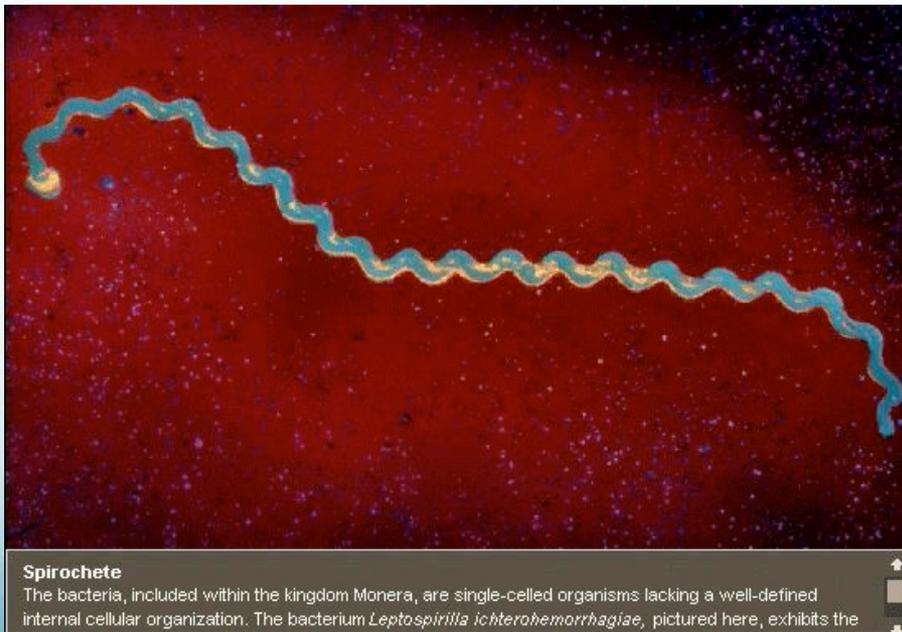
Bactéries de yaourt



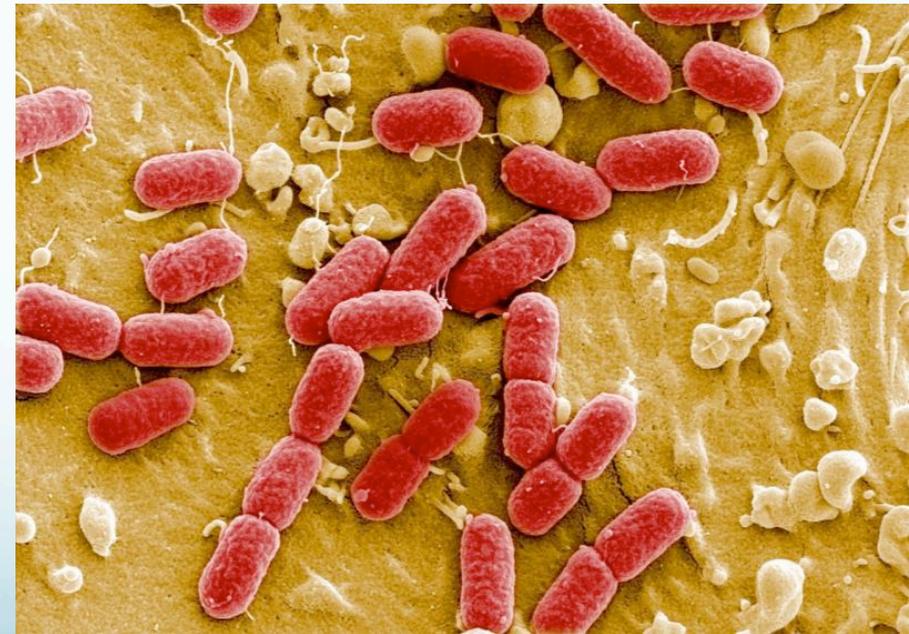
Mycobacterium tuberculosis



Yersinia pestis

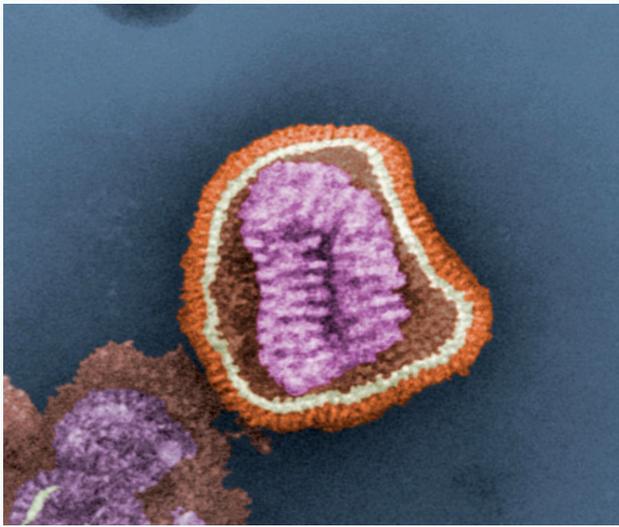


Treponema palidum

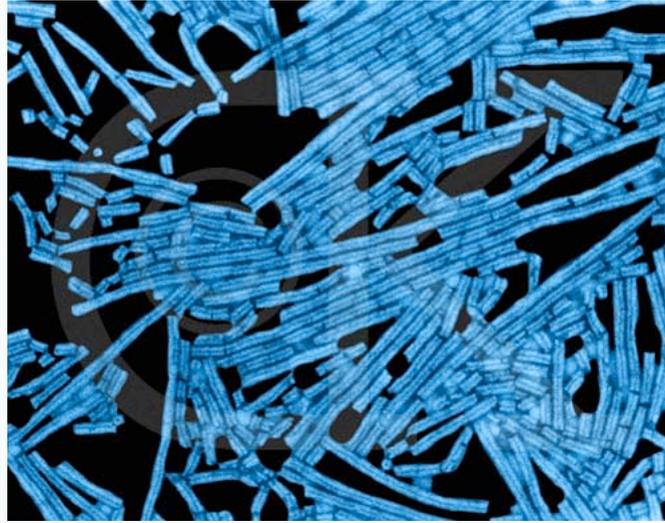


Escherichia coli

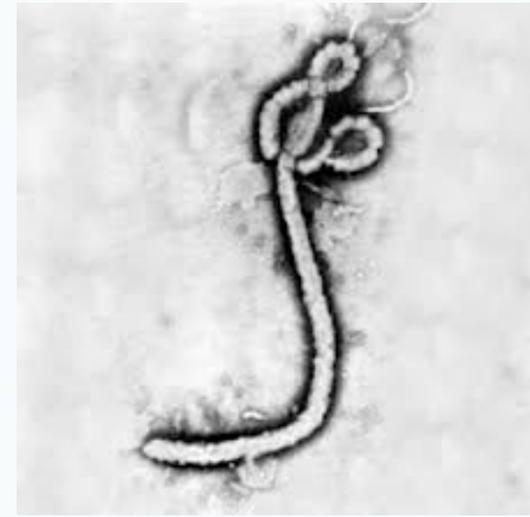
Microscopie optique



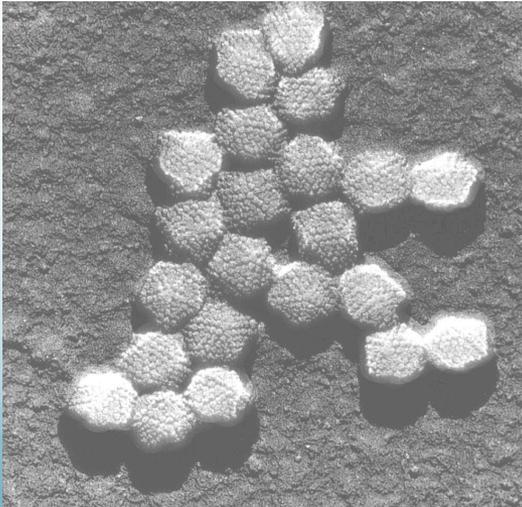
Influenza virus



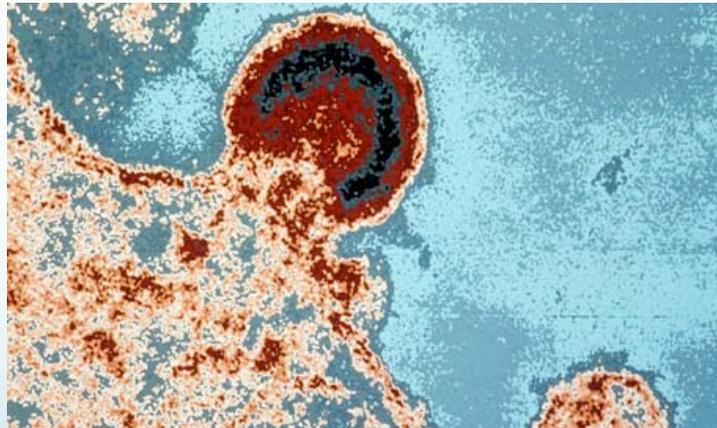
Mosaïque du tabac



Virus Ebola

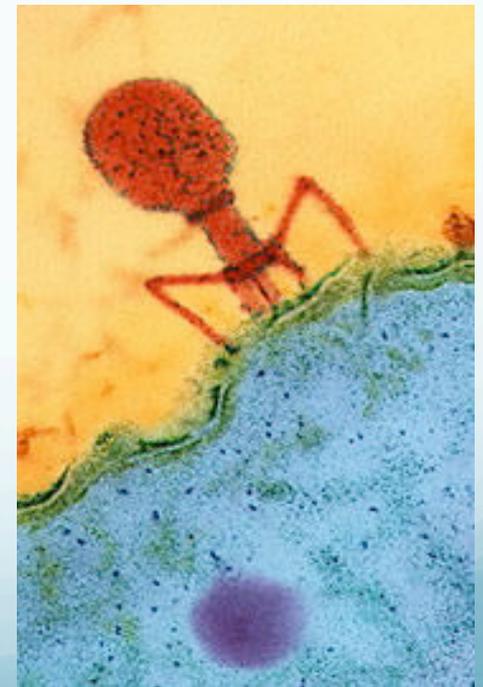


Adenovirus

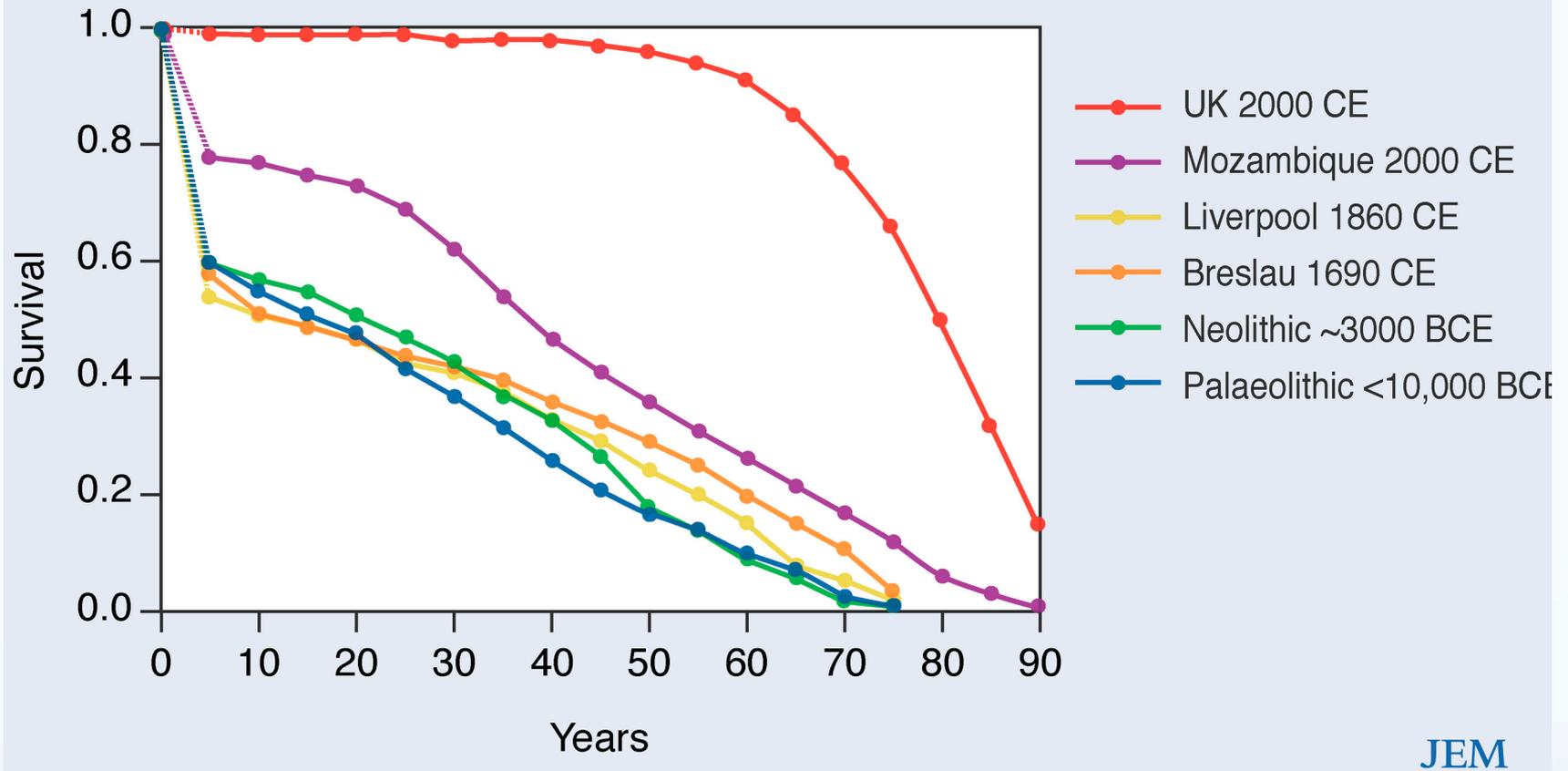


VIH en bourgeonnement

Microscopie électronique



Phage T4



JEM

Figure 1 : Courbes de mortalité à divers temps de l'histoire humaine, du paléolithique (10 000 BCE) aux temps modernes (2000 CE).

Les données du paléolithique et du néolithique sont basées sur les examens de squelettes, montrant que 60% des enfants survivaient encore à l'âge de 5 ans (très peu de squelettes de jeunes enfants dans les tombes).

L'ajustement graduel du SI par la sélection naturelle n'a pas augmenté l'espérance de vie jusqu'à la fin du 19^{ème} siècle, en raison sans doute de la coévolution des microorganismes et de l'émergence de nouvelles menaces infectieuses.

Ainsi, l'augmentation de l'espérance de vie au 20^{ème} siècle ne reflète pas la sélection naturelle soudaine et globale de « bons gènes » de l'immunité : des déficits immunitaires spécifiques existent, masqués par les progrès médicaux.

Maladies infectieuses et espérance de vie

- Les maladies infectieuses endémiques ou épidémiques ont très longtemps été la 1^{ère} cause de mortalité
- Milieu 19^{ème} Angleterre : 60% décès, voire + lors d'épidémies
- L'espérance de vie n'a pas beaucoup augmenté au-delà de 25 ans depuis le paléolithique jusqu'à la révolution industrielle
- En Europe, 35% des gens atteignaient 40 ans à la fin du 19^{ème} (voir courbe) ; maintenant, l'espérance de vie est d'environ 80 ans dans ces pays, mais on voit que la situation dans le Mozambique des années 2000 témoigne de ce qu'elle était sur notre continent il y a un siècle
- *Nous sommes les descendants... (...qui n'avaient que leur immunité pour s'en sortir !)*

3 facteurs/étapes pour ces progrès

- Hygiène : prévention de la **transmission** (milieu 19^{ème})
- Vaccination : prévention de la **maladie** chez les individus infectés (fin 19^{ème})
- Développement des drogues anti-infectieuses : prévention de la **mortalité** chez les patients malades cliniques (20^{ème} siècle, et après...)
- *La contribution relative de chaque facteur varie selon les maladies ; il reste des progrès à faire !*

Bactéries et virus : 2 mondes très différents

- Pour comprendre les différences :
 - Une vue d'ensemble du **monde vivant et sa phylogénie**
 - Un détour par l'unité de base du vivant : **la cellule**

CLASSIFICATION PHYLOGÉNÉTIQUE DU VIVANT

D'après H. Le Guyader, G. Lecointre, P. Lopez-Garcia

- = photosynthétiques
- = méthanogénétiques
- = chimiosynthétiques
- = connus seulement par leur ARNr

Eucaryotes pluricellulaires : ★

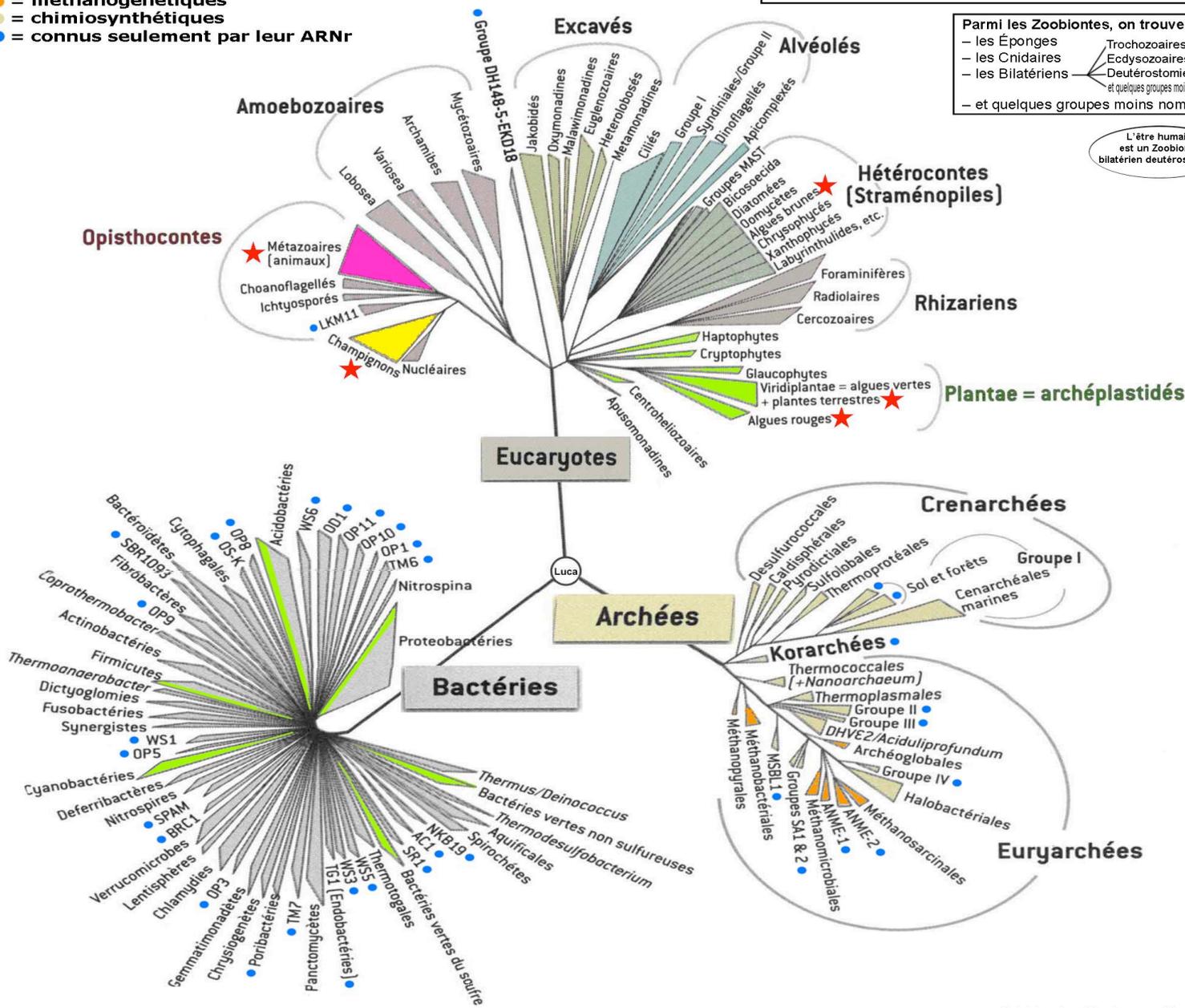
- = Zoobiontes (Animaux)
- = Mycètes (Champignons et Myxomycètes)
- = Chlorobiontes (Végétaux)

Parmi les Zoobiontes, on trouve :

- les Éponges
- les Cnidaires
- les Bilatériens

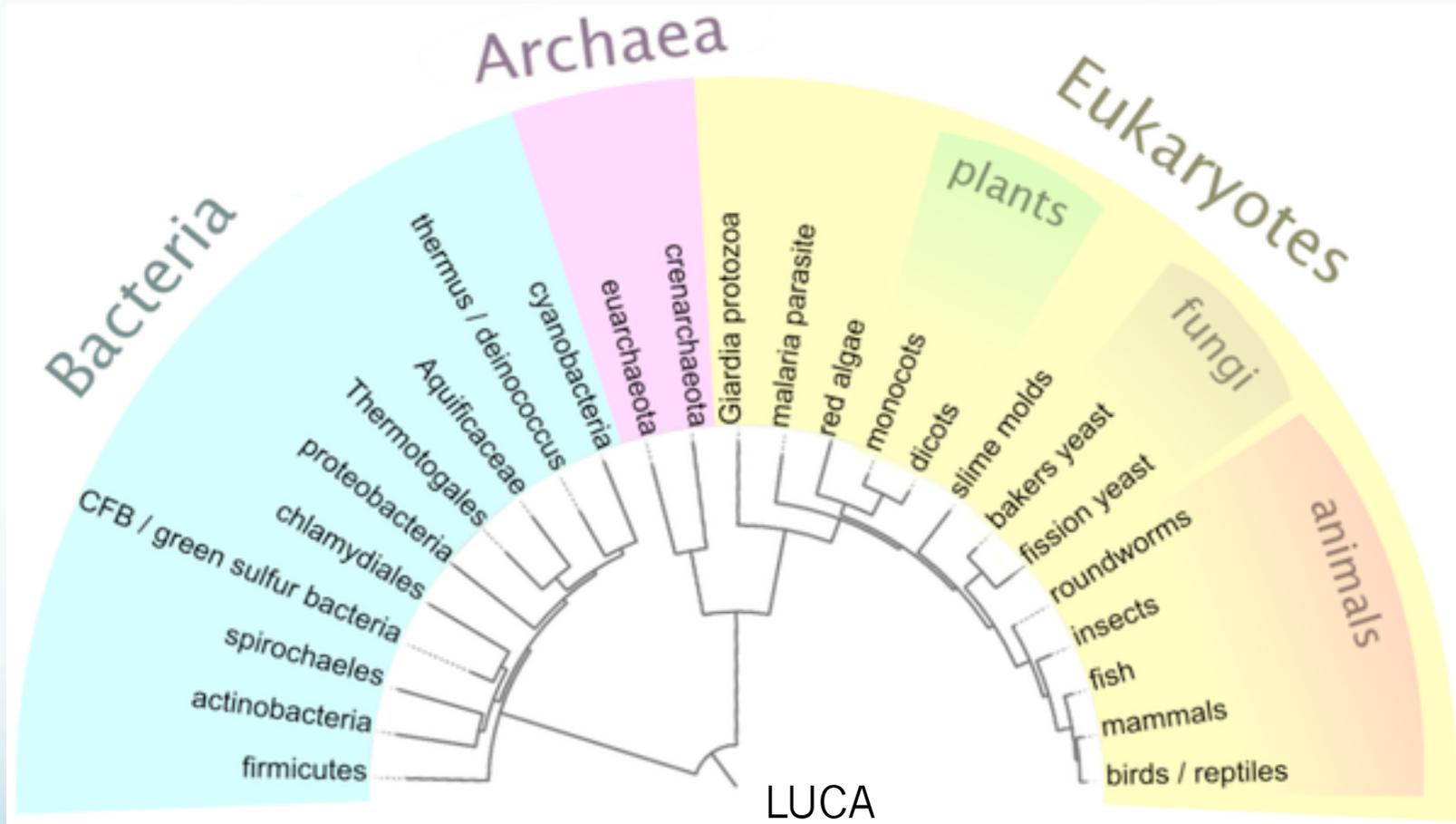
Trochozoaires
Ecdysozoaires
Deutérostomiens
et quelques groupes moins nombreux

L'être humain est un Zoobionte bilatérien deutérostomien



Au commencement était LUCA

- *LUCA* : *Last Universal Common Ancestor* (DACU en français : dernier ancêtre commun universel)
- Organisme primitif (putatif) datant de 3,5 à 4 milliards d'années dont sont issues l'ensemble des espèces correspondant aux formes de vies connues actuellement
- LUCA n'est pas le 1^{er} organisme vivant, ce n'est pas un fossile, ni même une entité réelle ; il serait lui-même issu d'une lignée évolutive et cohabitait sans doute avec d'autres formes de vie qui n'ont pas laissé de descendants
- Problème à la racine du vivant : encore en question !
 - Soit les eucaryotes et les archées descendent de l'une des deux cellules filles de LUCA, et les bactéries de l'autre
 - Soit c'est une autre combinaison...

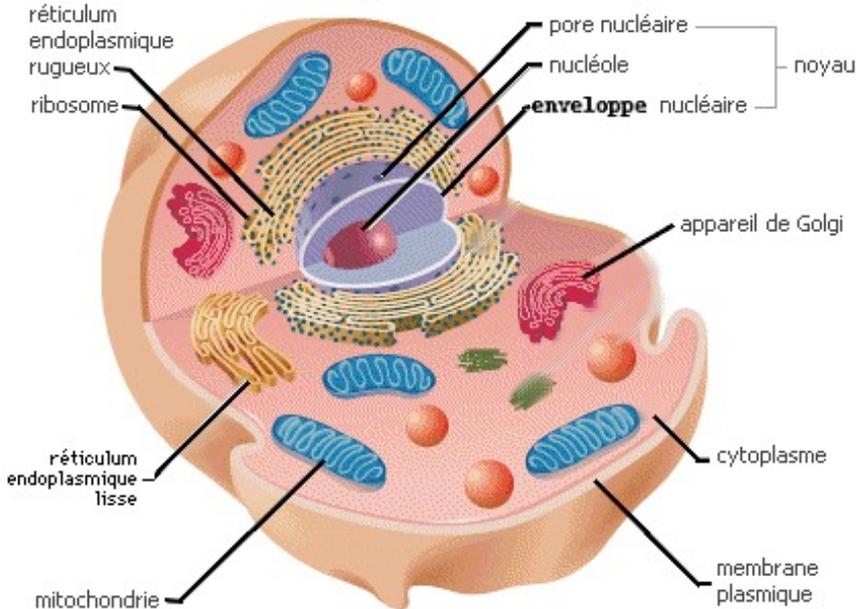
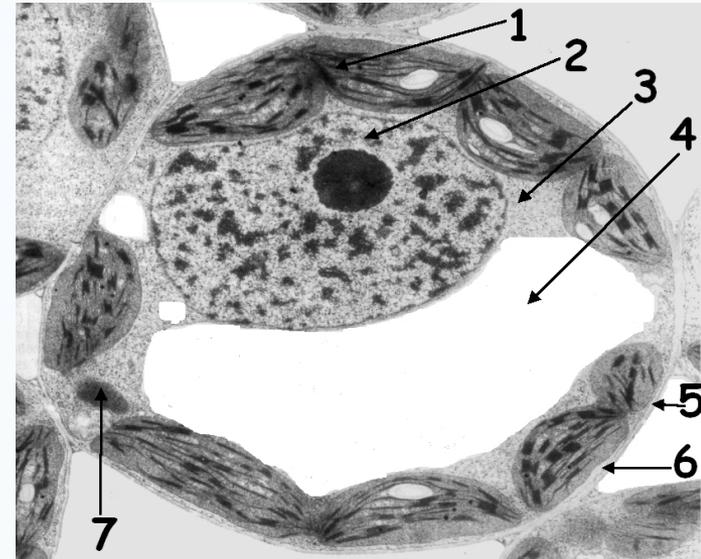
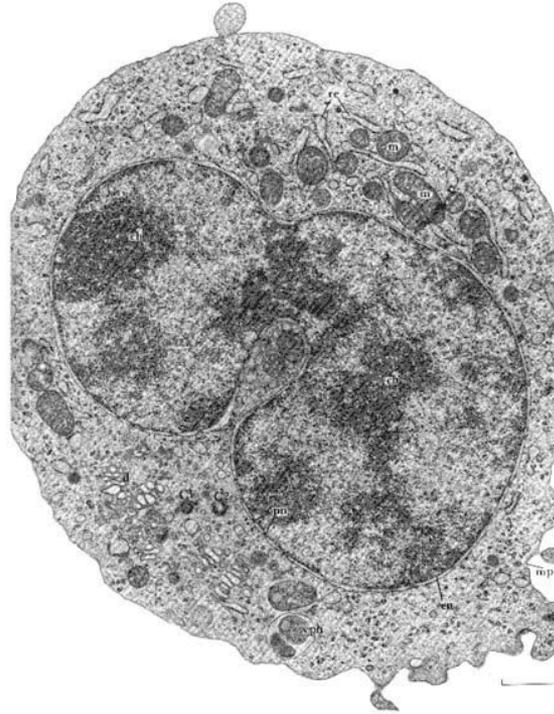


Qu'est-ce qu'une cellule ?

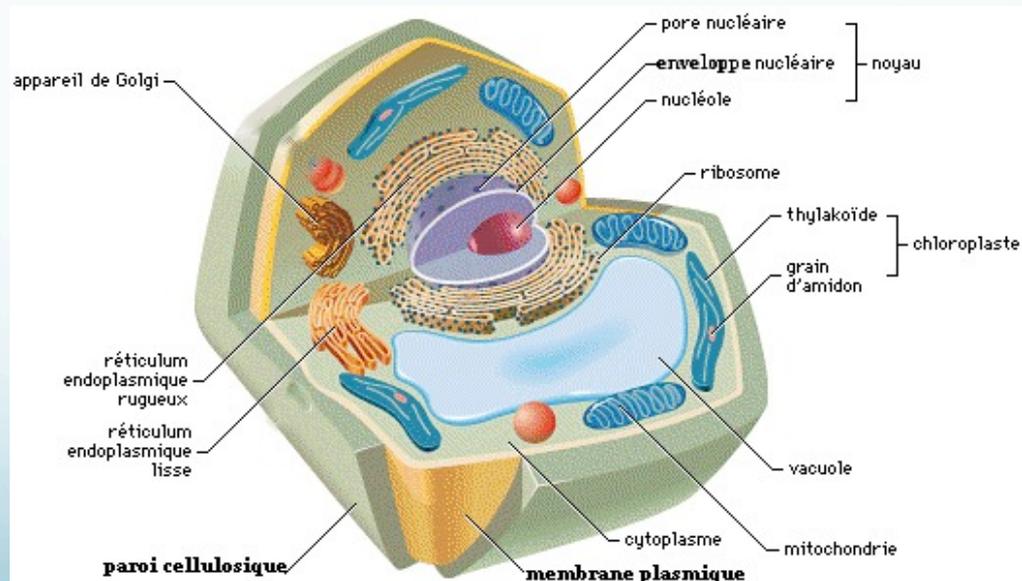
- La cellule, « unité du vivant »...
- Définition minimale... : *La plus petite unité structurelle et fonctionnelle d'un organisme vivant*
- Un espace clos par une membrane faite de lipides (qui permet les échanges avec le milieu extra-cellulaire)
- contenant l'ADN support de l'information génétique
- ainsi que divers organites tels que les ribosomes (qui fabriquent des protéines à partir de cette information).
- Ces protéines peuvent servir à la construction de la cellule et de l'organisme (comme le collagène, la kératine...), ou encore à catalyser des réactions chimiques ; les enzymes permettent par exemple de produire de l'énergie à partir des glucides (ou sucres) trouvés dans la cellule, de copier l'ADN afin que l'information génétique soit transmise à la génération suivante, etc.

..

Cellules eucaryotes

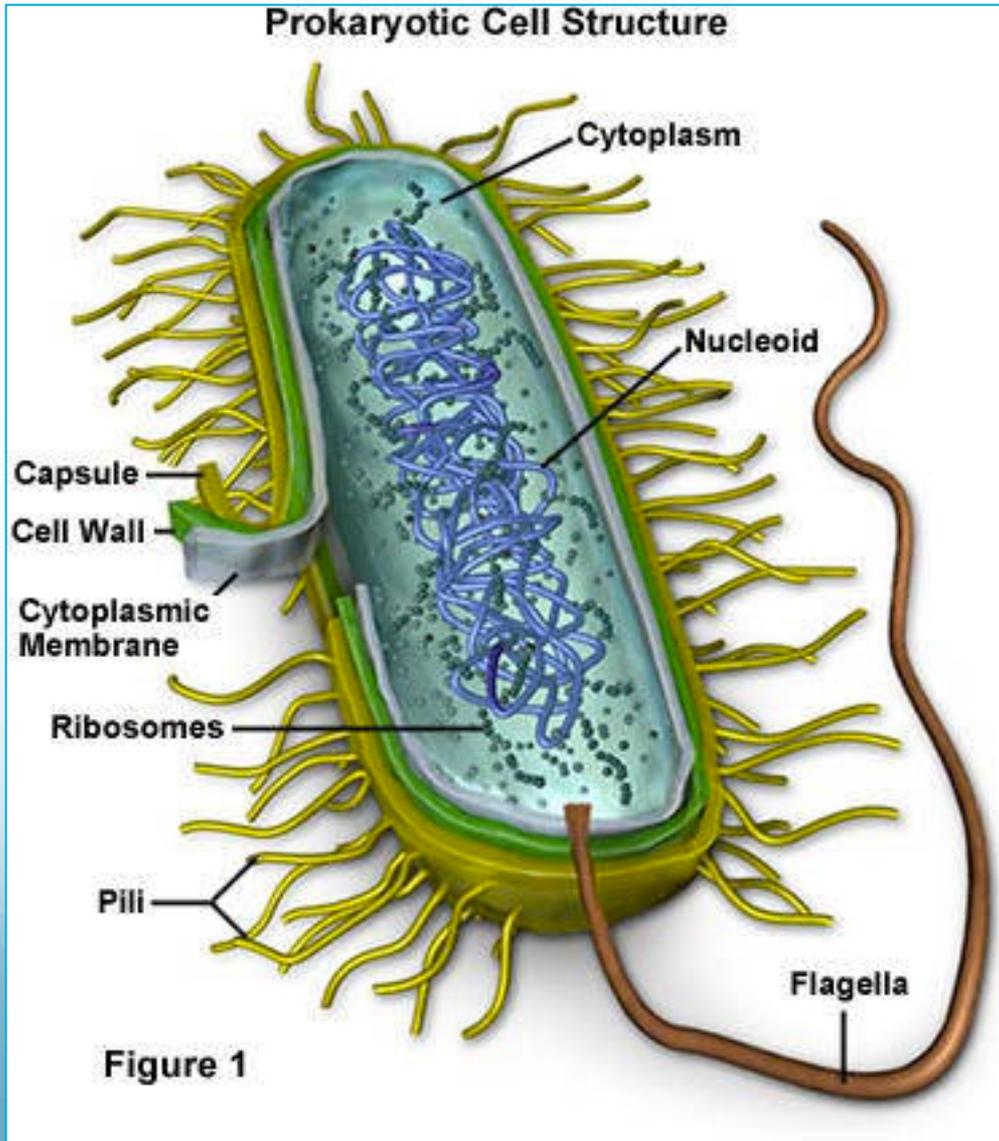


Cellule animale



Cellule végétale

Cellules procaryotes



- Pas de véritable noyau
- Pas d'organites autres que les ribosomes
- Une paroi particulière, qui confère le caractère de « Gram »
- Parfois un flagelle, parfois une capsule

Où sont les virus ?

- Ce ne sont pas des cellules
- On ne les classe pas actuellement dans le monde du vivant
- Ils sont totalement dépendants des cellules pour synthétiser leurs protéines, former de nouveaux virus...: ce sont des assemblages de molécules du vivant (information génétique + protéines), dont la résultante est considérée le plus souvent par les biologistes actuels comme « à la limite du vivant »
- On les classe à part, bien que certaines découvertes récentes pourraient remettre en cause cette position ...

Bactéries et infections bactériennes

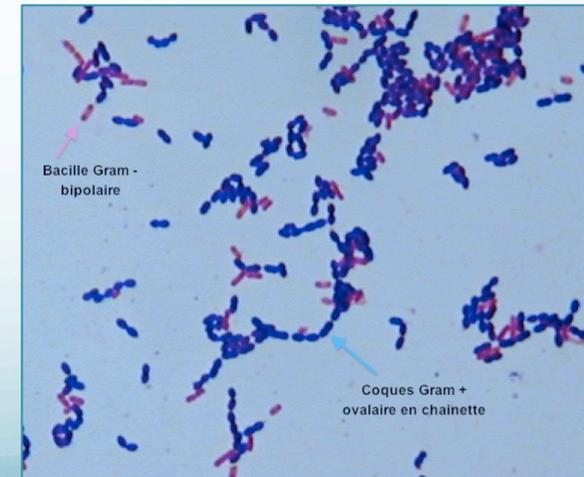
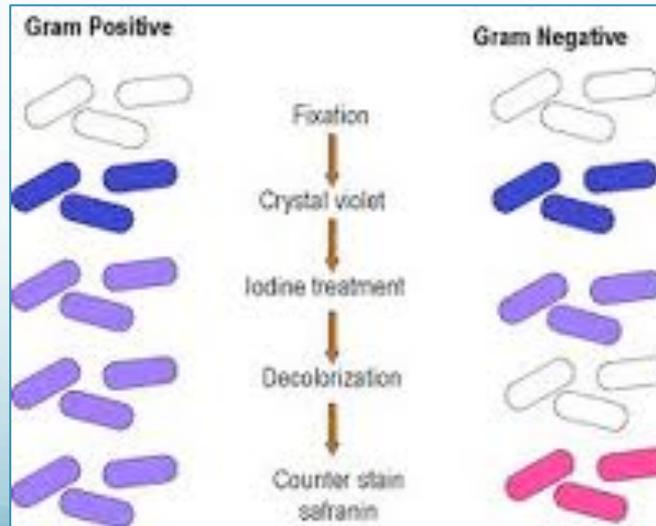
Pouvoir pathogénie

Exemples

Traitements

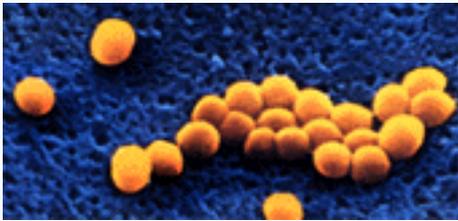
Actualité

Techniques



Des morphologies diverses

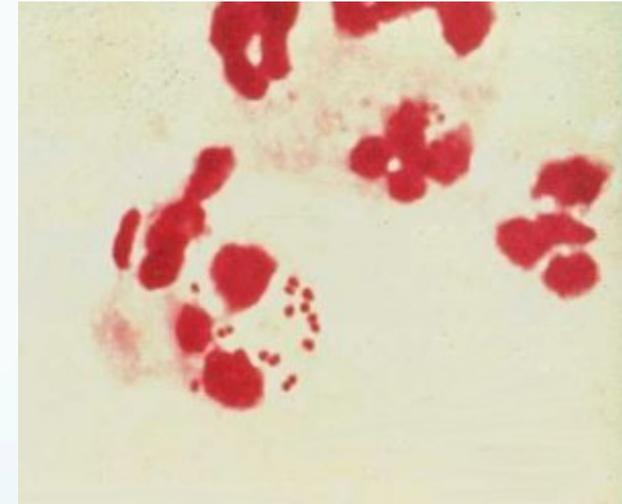
- **Coques** : staphylocoques, streptocoques, diplocoques (1 à 3 μm)



Staphylocoques, G+

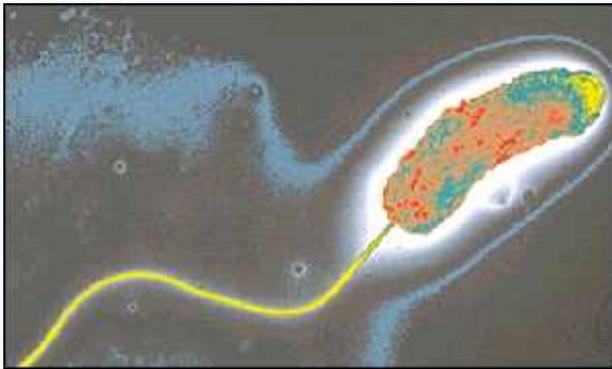


Streptococcus pyogenes
(scarlatine, G +)

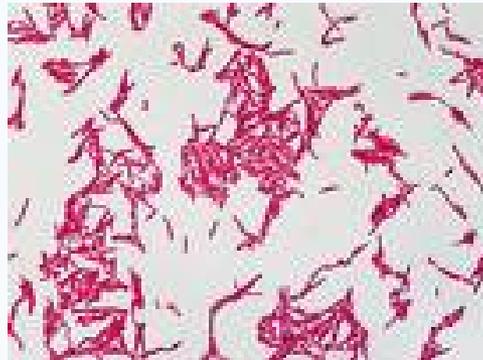


Neisseria gonorrhoeae, G-

- Bacilles, bâtonnets



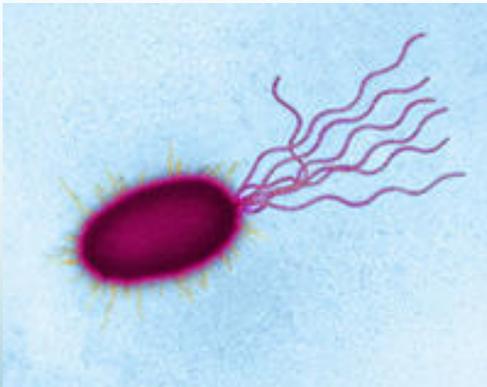
Vibrio cholera, G-



Bacilles de Koch

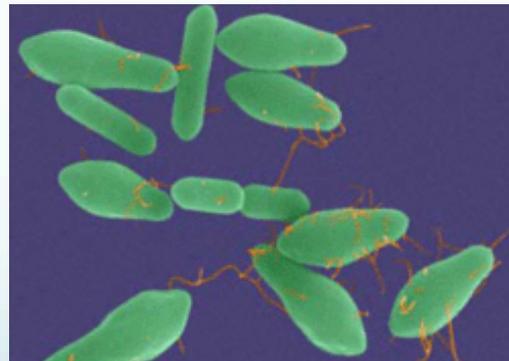


Bacilles anthrax, G+



© 2004 Dennis Kunkel Microscopy, Inc.

Pseudomonas aeruginosa, G-

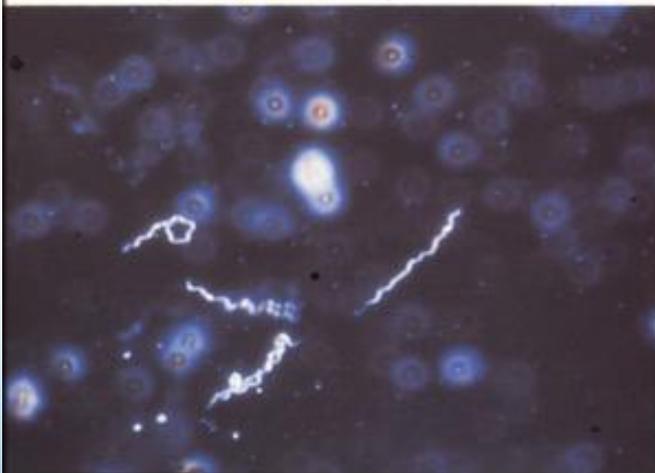


Clostridium botulinum, G+

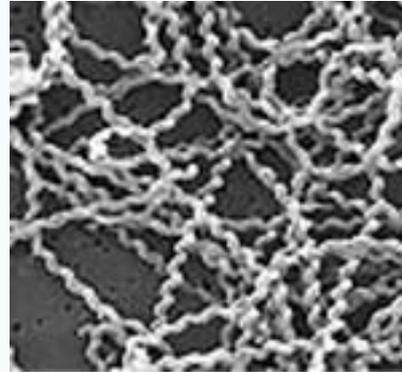


Salmonella typhi, G-

- Formes spiralées : spirilles et spirochètes



Borrelia : maladie de Lyme



Leptospires
(zoonoses)



Treponema pallidum :
la syphilis

Où vivent les bactéries ?

- Dans l'environnement ou chez des animaux, dont l'homme, en « équilibre plus ou moins bon » avec lui...
 - Bactéries **saprophytes** : vivent et se nourrissent dans l'environnement (le plus souvent inoffensives pour l'homme, sauf *Clostridium tetani*)
 - Bactéries **commensales** : vivent sur la peau ou les muqueuses d'un hôte sans entraîner de désordres (flore, microbiote, ex: *Escherichia coli*)
- Ces bactéries peuvent être « en transit », ou coloniser l'homme (flore utile ou portage sain de bactéries pathogènes), ou parfois se trouver en conflit avec leur hôte → on a alors une **maladie infectieuse** ,= résultat IA multiples entre bactérie et défenses de l'hôte

Notion de pouvoir pathogène

- Bactéries **pathogènes** : capables de provoquer une maladie chez des individus dont les défenses sont normales (tuberculose, choléra, peste, typhoïde...)
 - Certaines appartiennent à la flore commensale humaine (pneumocoque, méningocoque, staphylocoque doré, *Haemophilus*...) : notion de susceptibilité individuelle, de terrain...
- Bactéries **opportunistes** : deviennent pathogènes seulement en cas d'immunodépression (malnutrition, âge, infections, innées, SIDA, greffés...) ou de simple déficit de « barrière » (cystites)
 - Elles peuvent être commensales (*Escherichia coli*) ou saprophytes (*Pseudomonas aeruginosa*)

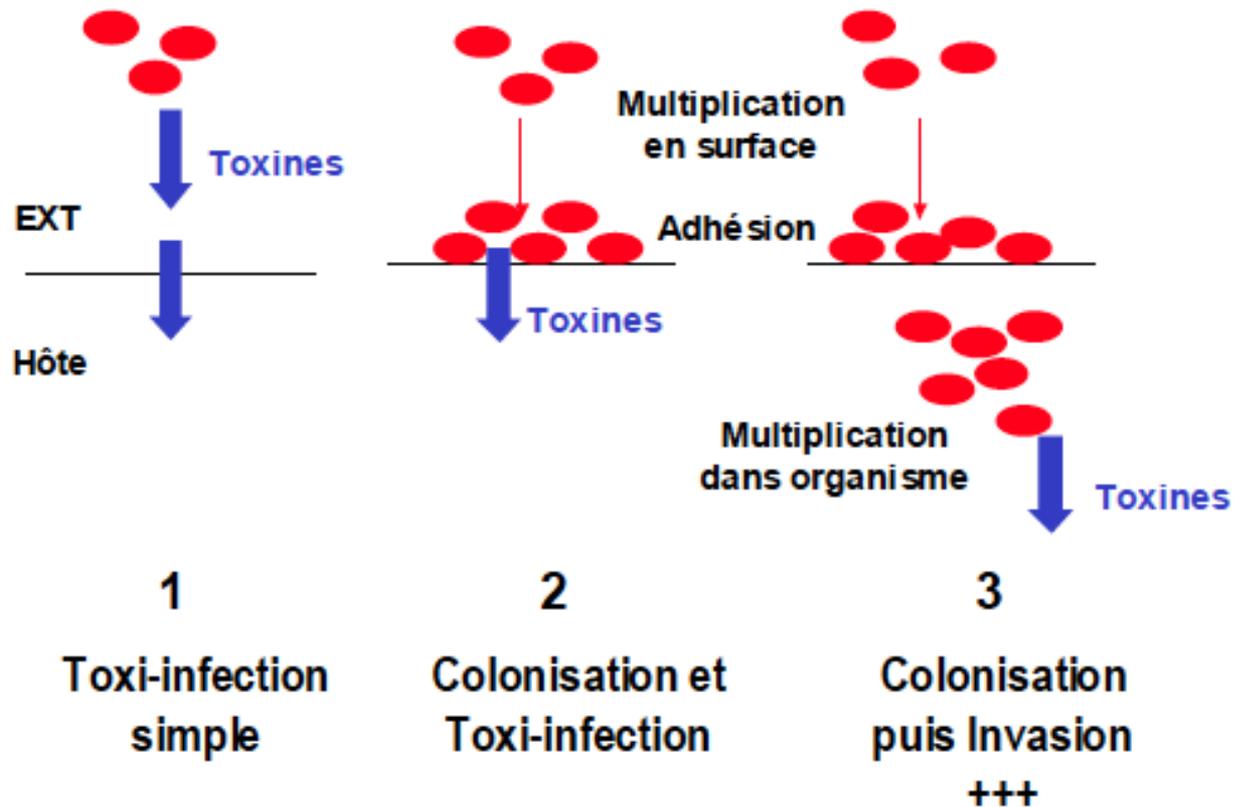
Histoire naturelle d'une infection (virale ou bactérienne)

- Les voies d'infection : les portes d'entrée...
 - **Voie aérienne** : transmission par aérosols (gouttelettes contaminantes sur faible distance (grippe, oreillons, angines, méningite) ou « air » = résidus solides, + petits, de gouttelettes déshydratées, bcp + persistants (tuberculose, légionellose, varicelle, rougeole)
 - **Voie digestive** : poliomyélite, gastroentérites, toxi-infections alimentaires tq salmonellose, listériose, choléra, botulisme...
 - **Voie cutanée et transcutanée** : verrues, staphylocoques, lèpre, tétanos, gangrène .., et maladies nosocomiales (perfusions)
 - **Vecteur** type insecte : maladie de Lyme (tique), encéphalites à tiques, typhus, peste, arbovirus (dengue, Chikungunya, fièvre jaune)
 - **Voie sexuelle** : les MST (syphilis, gonococcie, HIV, papillomes, chlamydia, HSV2, HBV)
 - **Voie sanguine** : HIV, HBV, HCV (infection bactérienne très rare)
 - **Transmission verticale mère-enfant** : syphilis, HIV, HBV, rubéole, HSV, CMV

Les étapes de l'infection

- Processus d'**adhésion** / **colonisation**
 - Adhésines bactériennes et leurs récepteurs
 - Biofilms : résistance accrue à l'immunité et aux traitements
- L'**invasion** : franchissement de la barrière cutanéomuqueuse, multiplication locale, inflammation
- Eventuellement **dissémination** sanguine ou lymphatique → métastases septiques (ostéites, abcès profonds, méningites, endocardites, septicémie...)

3 modes d'infection



Pas de colonisation,
Intox.alimentaire /
Staph., botulisme

Tétanos,
diphthérie

Toutes les autres

Des bactéries à l'abri dans les cellules ...

- Dans les cellules intestinales : *Salmonella*
- Dans les macrophages : *Chlamydia*, *Salmonella*, *Legionella*, *Mycobacterium* entrent dans les macrophages sans déclencher de fusion phagosome-lysosome, ni de flambée oxydative
 - À l'abri dans les cellules dont le rôle est leur élimination !
 - Une illustration de la co-évolution homme/bactéries, la course aux armements, ou la théorie de la « Reine rouge »
« l'évolution permanente d'une espèce est nécessaire pour maintenir son aptitude suite aux évolutions des espèces avec lesquelles elle co-évolue »

Les toxines bactériennes

- *Clostridium botulinum* (conserves familiales) : bloque libération Ach → paralysie musculaire flasque (Botox ! traitements dystonies, rides)
- *Clostridium tetani* (plaies souillées par de la terre) : la toxine tétanique agit au niveau du système nerveux central (moelle épinière) en inhibant la sécrétion du neuromédiateur glycine, qui a une action relaxante sur les muscles → La toxine tétanique provoque ainsi une paralysie
- *Vibrio cholerae* (toxine codée par le bactériophage CTX) : La toxine a pour cible les entérocytes, elle stimule l'activité de l'adénylate cyclase, qui transforme l'ATP en AMP cyclique → augmentation de la concentration d'AMP cyclique et sécrétion d'électrolytes dans la lumière de l'intestin → déshydratation massive.

Le choc septique

- Les endotoxines de bactéries Gram- (LPS/lipide A) peuvent être à l'origine d'un état de **choc septique**, encore souvent fatal : fièvre +++, dysfonctions multiviscérales, CIVD, défaillance circulatoire → collapsus cardio-vasculaire → drogues vaso-actives nécessaires (urgence réa).
- Processus complexe : elles peuvent hyperactiver différents processus immunitaires → libération systémique de cytokines tq $\text{TNF}\alpha$, $\text{IL-1}\beta$, IL10 ... → cascades qui s' « emballent »

La tuberculose

- *Mycobacterium tuberculosis* (ou *bovis*, *africanum*)
- Inhalation d'aérosols, infection latente ou active
- Maladie active : envahissement des MΦ alvéolaires, survie et multiplication
- Réaction inflammatoire ++ → formation d'un granulome (*tubercule*)
 - Accumulation de MF infectés qui se modifient en cellules épithélioïdes → s'entourent de lymphocytes et fibroblastes sécrétant du collagène → fibrose avec +/- dépôts calciques → ulcération caséuse, formation de cavernes, fibrose extensive
- Localisations extra-pulmonaires graves : os, SN, stt chez séropositifs au VIH.
- Bilan actuel : urgence sanitaire OMS, un peu mieux depuis 2012 (8,6M malades / 1,3 M morts)
 - 1/3 malades SIDA en meurt
 - 5000 nv cas/an en France, 900 décès
 - Multirésistance ++ aux ATB, efficacité relative du BCG

Le choléra

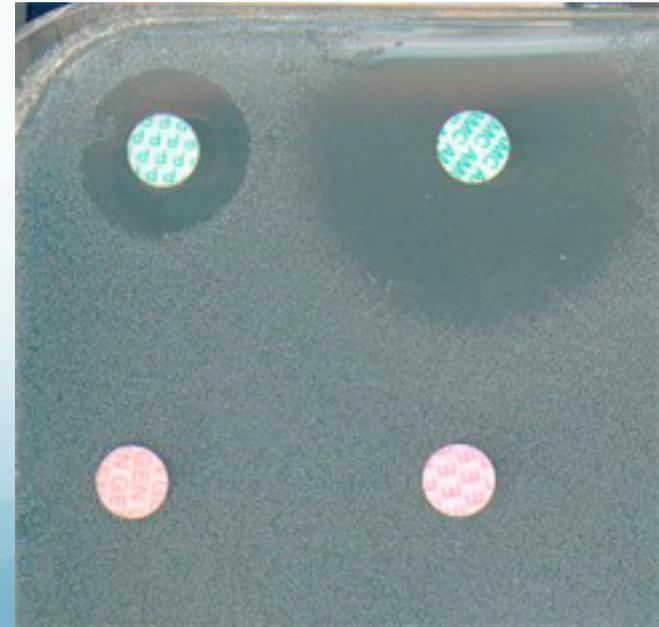
- 7^{ème} pandémie actuellement... (départ Indonésie en 1961 → tous les continents... catastrophe 2010 Haïti, Afrique préoccupante actuellement)
- 3 à 5 M. de cas/an, plus de 100 000 morts
- Pertes d'eau → 15l/jour - transmission oro-fécale (eaux usées, maladie de la pauvreté et de la promiscuité)
- Meilleur traitement : réhydratation et prévention (éducation, hygiène...), ATB éventuellement mais résistances
 - Vaccin ? Efficacité limitée et courte durée de protection...

Diagnostic des infections bactériennes

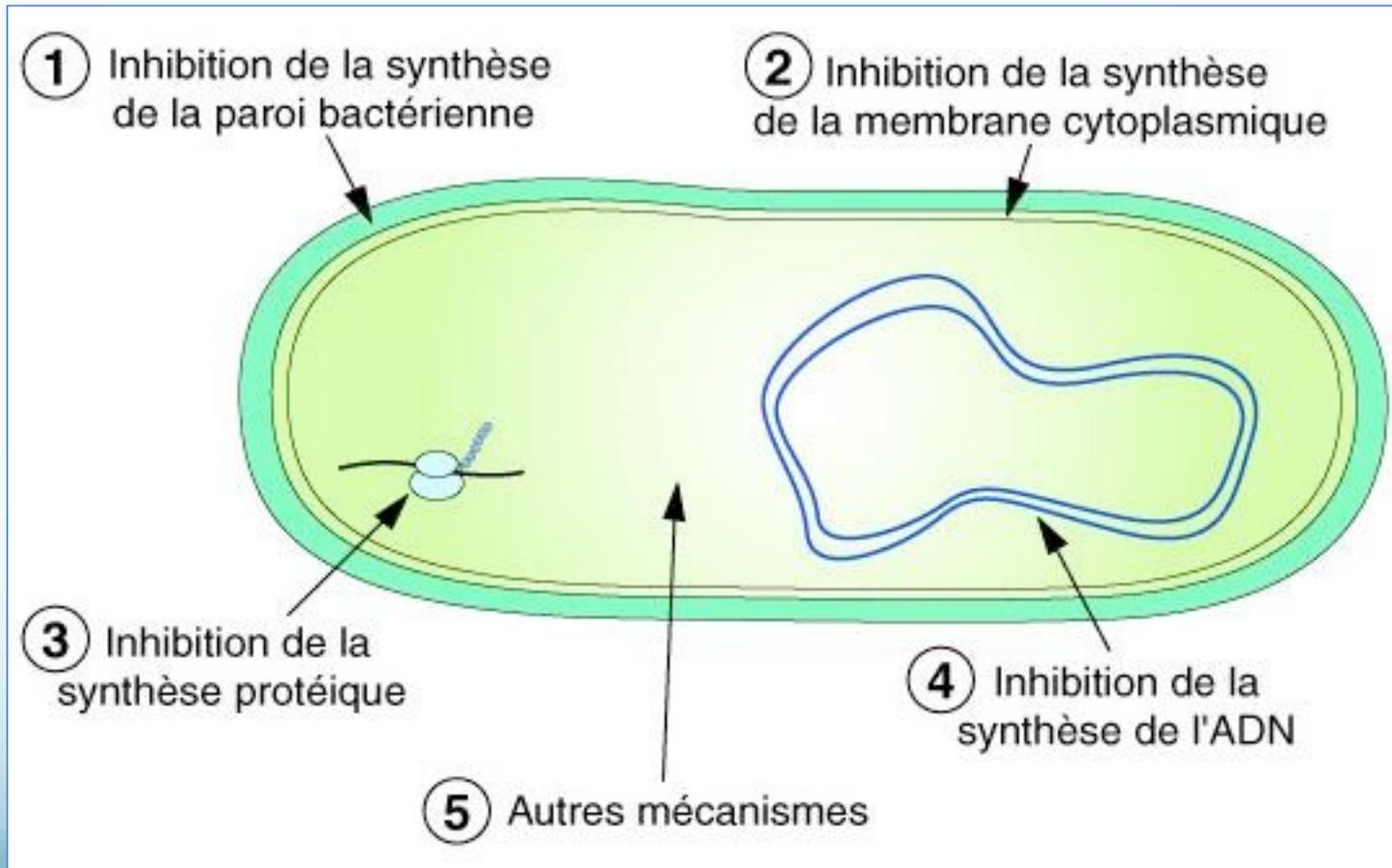
- Examen « à l'état frais » (ECBU...)
- Cultures sur milieux spécifiques, gammes « API » = galeries d'identification biochimique
- Méthodes moléculaires
 - PCR : bactéries non cultivables, ou urgence
 - HIS : + rapide que culture, permet de distinguer souches virulentes/non virulentes
- Méthodes sérologiques : recherche Ac dans le sérum → test ELISA

Les antibiotiques

- 1930 : Flemming, la pénicilline
- Puis streptomycine : antituberculeux
- AB : bactéricides ou bactériostatiques
- Pour le meilleur choix : antibiogramme
 - Souches sensibles / résistantes
 - Problèmes de pharmacologie, d'accessibilité à certaines zones de l'organisme
 - Effets secondaires... (allergies, destruction flores commensales)



Modes d'action des ATB



Limites des antibiotiques

- Les phénomènes de résistance
 - Pas les hommes, mais les bactéries ! → sous la pression constante des ATB
 - Les bactéries se reproduisent très vite, avec des erreurs de copie de leur ADN → apparition constante de mutants, dont certains sont résistants à un ATB → peuvent survivre et devenir dominants dans la population bactérienne
- Pourquoi ?
 - Utilisations abusives, erronées ou insuffisantes chez l'homme, traitements ++ des animaux d'élevage
- Une certaine panne dans les découvertes de nouveaux antibiotiques
 - Rien de vraiment nouveau depuis 30 ans...
 - Les phages, une alternative ?

Virus et infections virales

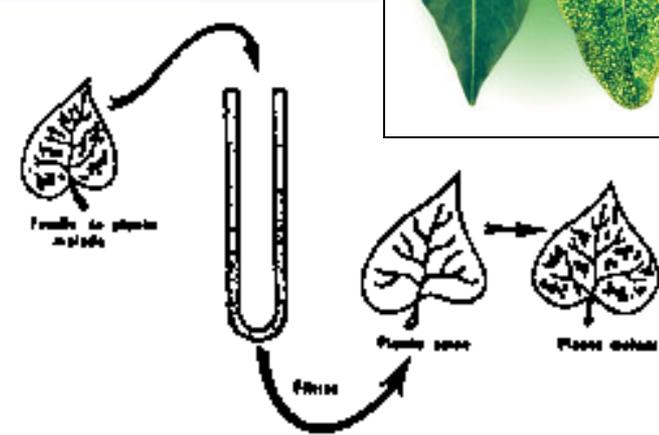
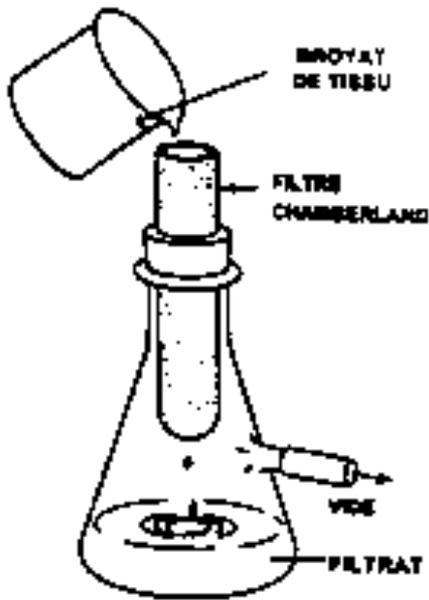
Qu'est-ce que c'est ?

Exemples

Traitements

Actualité

Historique

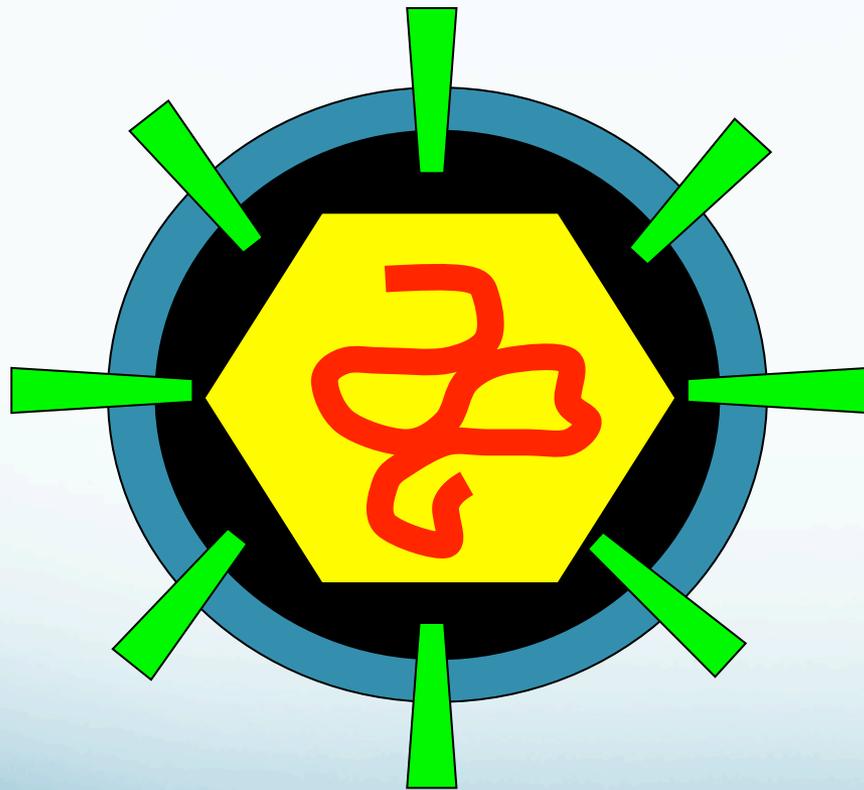


- Microbiologie fin 19ème siècle (Koch, Pasteur...) → nb bactéries responsables de maladies humaines et animales: tuberculose, choléra des poules, diphtérie .. mais quid pour la rage, la variole, la fièvre aphteuse ?
- 1892 : Ivanovski démontre le caractère **ultrafiltrable** de l'agent de la mosaïque du tabac (VMT) → toxine ?
- 1898 : Beijerinck montre le caractère infectieux de ce filtrat (ni une toxine, ni un microorganisme classique → un virus)

Qu'est-ce que c'est ?

- « Entités biologiques » de très petite taille, à structure non cellulaire, qui ne possèdent pas certaines des propriétés des êtres vivants (métabolisme indépendant, reproduction autonome), mais sont constitués de molécules caractéristiques du monde vivant, qui leur permettent de se reproduire et d'évoluer (état acaryote).
- « Éléments génétiques mobiles » (EGM)
- Parasites intracellulaires obligatoires

Structure générale d'un virus : très simple !



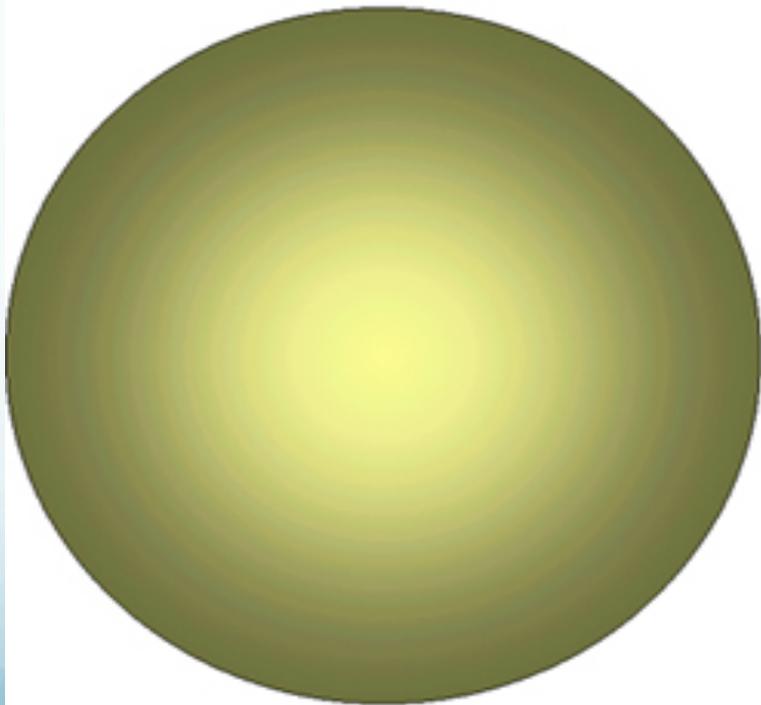
- Acide nucléique
- Capside
- Enveloppe (facultative)

■ Protéine
membranaire

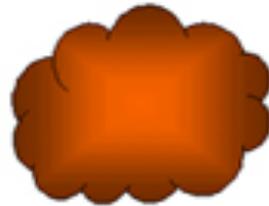


TAILLES COMPARATIVES

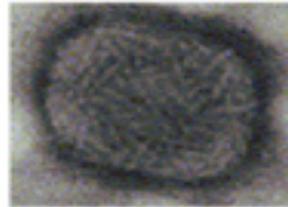
1 micron



Bacterium (Staphylococcus aureus)



Chlamydia



Pox virus
300 nm



Herpes virus



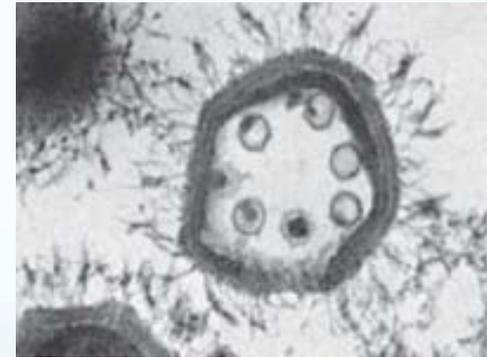
Influenza virus
100 nm



Picornavirus (polio)
20 nm



Mimivirus
400 nm



Mamavirus
500 nm

*Pandoravirus : 1 μ m
→ la taille n'est pas
un critère !*

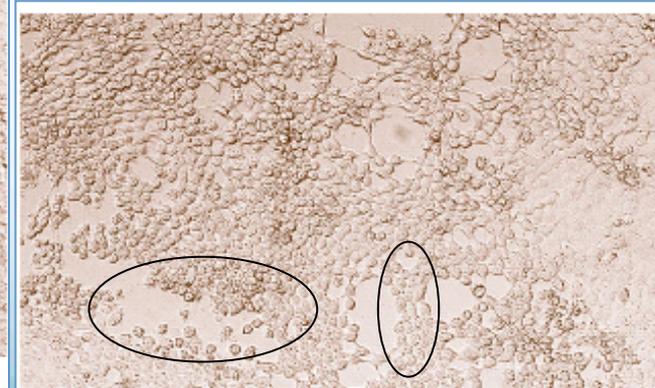
Techniques d'étude

Leurs effets sur les cellules qu'ils infectent peuvent être vus :

- à l'œil : plages de lyse (PFU/phages)
- au microscope optique (effet cytopathogène)



A : Cellules témoin - tapis confluant de cellules KB*.



B : Effet cytopathogène de l'Adénovirus sur les cellules KB*.

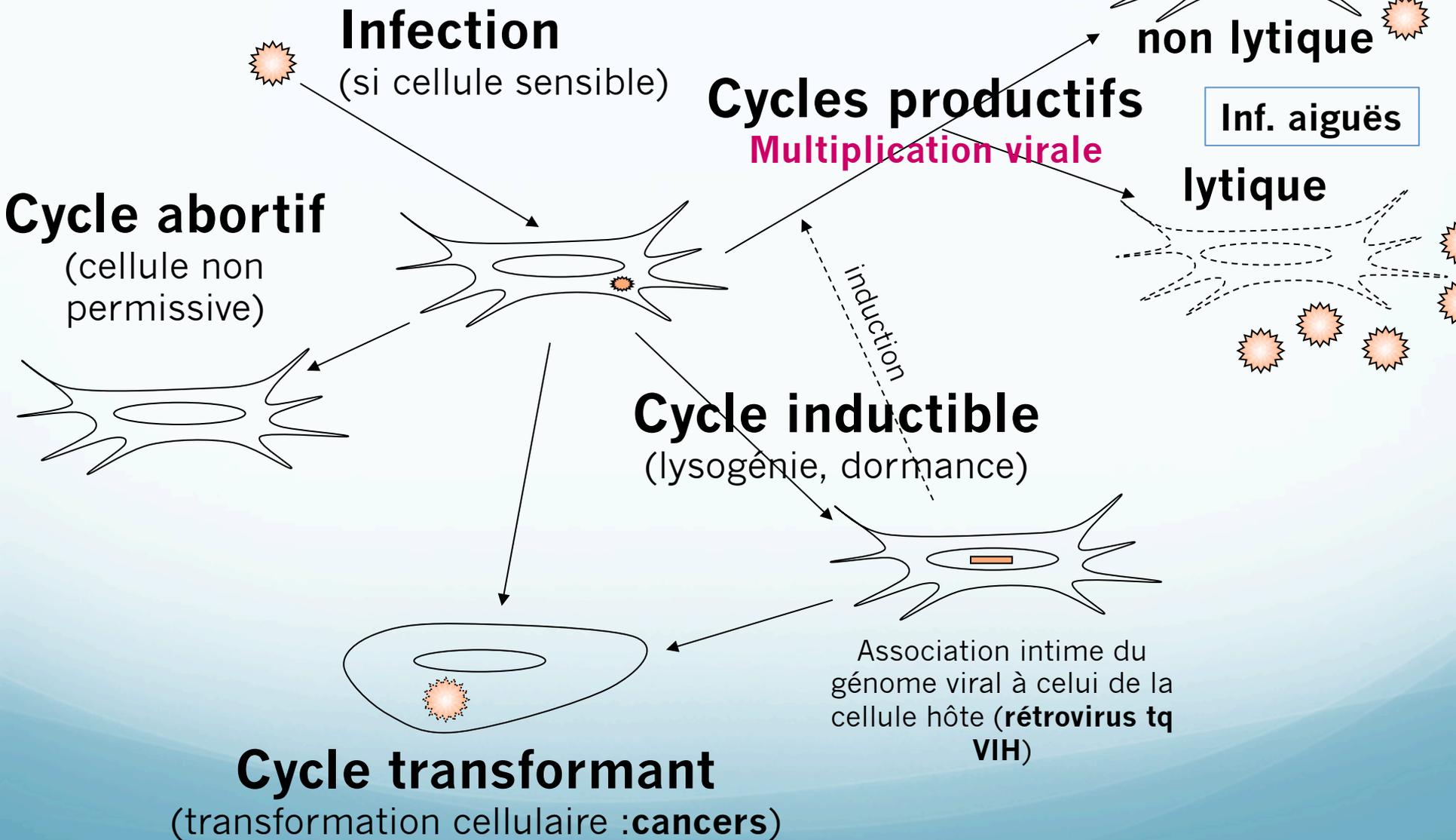
Matériel génétique original et varié ...

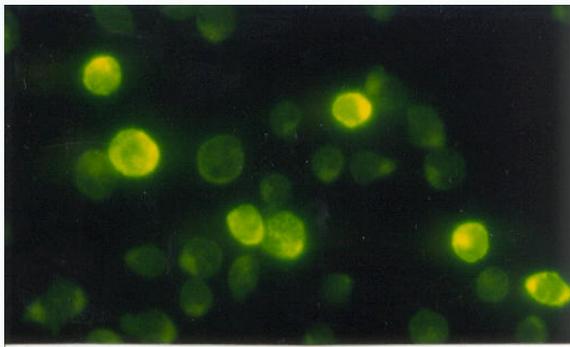
- **ADN ou ARN** (contrairement aux eucaryotes / procaryotes)
- ADN simple brin (monocaténaire) ou double brin (bicaténaire, le + fréquent)
- ADN linéaire ou circulaire
- ARN simple ou double brin (le plus souvent monocaténaire), linéaire ou circulaire
- ARN éventuellement segmenté
- ARN qui est « rétrotranscrit » en ADN : l'exception des rétrovirus (comme VIH)

Reproduction

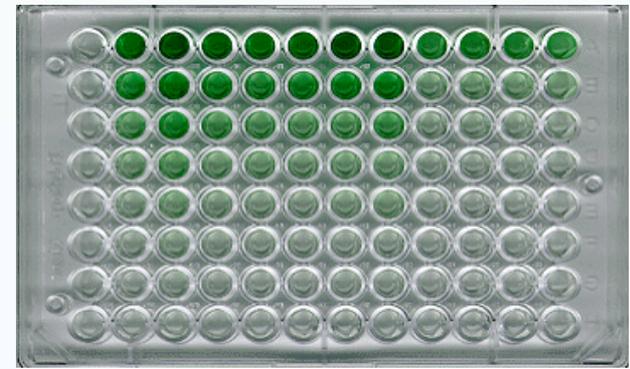
- *La cellule infectée les reproduit...*
- Pas de division par mitose ou scissiparité : notion de **cycle viral** = succession des étapes conduisant de l'infection d'une cellule sensible à la production de nouveaux virus
- Différentes étapes :
 - 1) Reconnaissance de la cellule-cible / adsorption
 - 2) Pénétration du virus ou de son matériel génétique – Décapsidation
 - 3) Expression et réplication du génome viral
 - 4) Assemblage et libération des virions

Pouvoir pathogène





Diagnostic



- **Diagnostic direct** : recherche du virus dans des prélèvements
 - Sur cellules en culture : rare (ECP...)
 - Méthodes sans culture : microscopie électronique, immunofluorescence (CMV sur greffons), ELISA...
 - Virologie moléculaire : hybridation avec sondes spécifiques du virus, PCR (ex HIV sur nouveaux-nés)
- **Diagnostic indirect** : recherche d'Ac spécifiques du virus
 - ELISA, WB, Immunofluorescence ...
 - Méthodes les + utilisées : ex « **séropositivité HIV** »

Traitements

- **Pas d'antibiotiques !**
- Problèmes : incapacité à s'autorépliquer seuls, parasitisme intracellulaire strict → **pb de spécificité des anti-viraux ...**
- ≠ cibles des antiviraux
 - Attachement : CD4 soluble pour VIH (Bof!)
 - Réplication : analogues de structure des nucléosides (aciclovir/Zovirax^R : herpesvirus / zidovudine, didanosine : HIV ..)
 - Assemblage et libération : inhibiteur de protéase *pol* de VIH (ritonavir), inhibiteur de la neuraminidase d'Influenza (Tamiflu^R)
- Résistances !
- **Prévention +++** : les vaccins

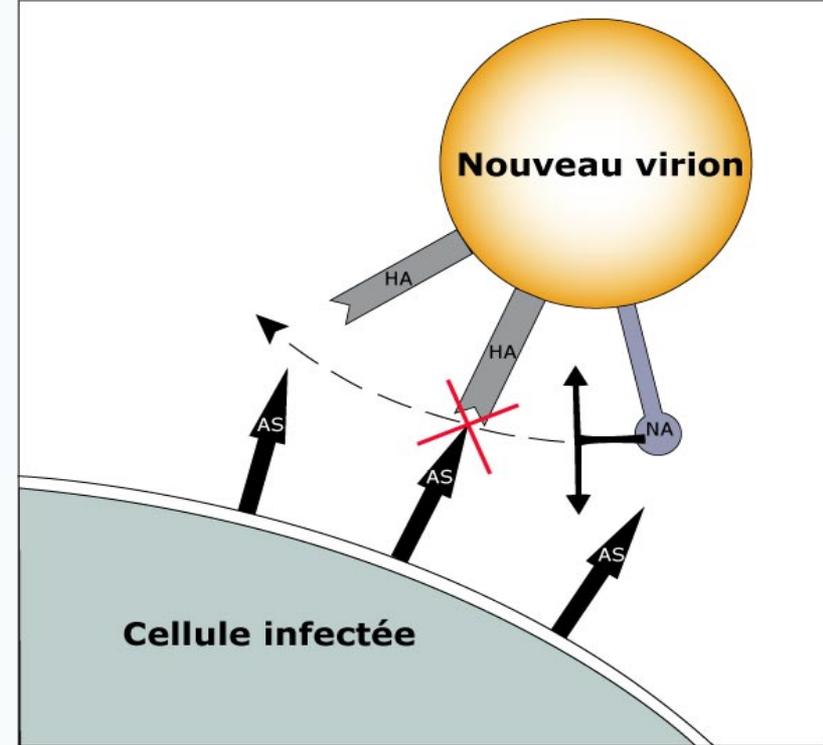
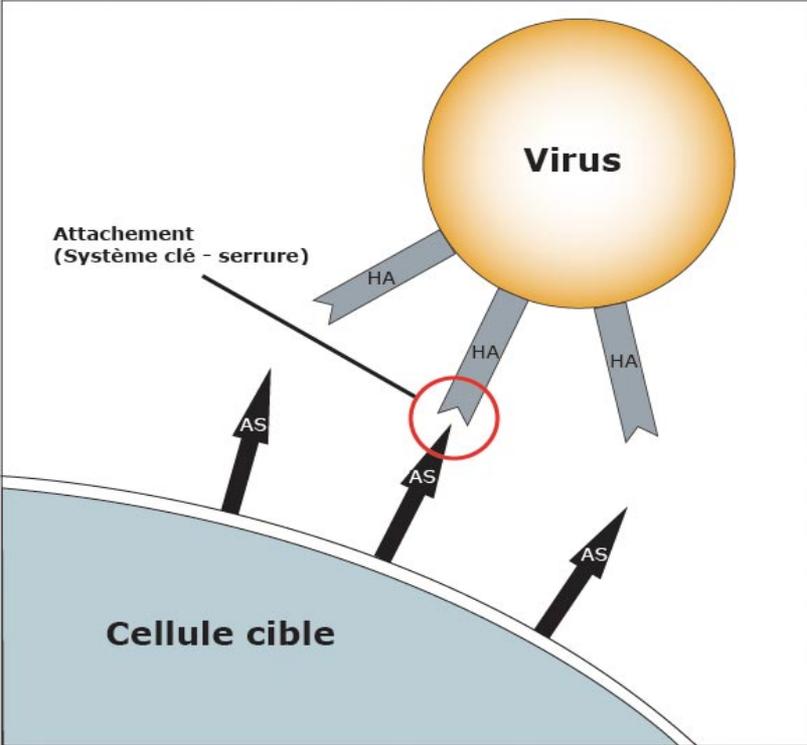
L'exemple de la variole

- Elle tuait 1 malade sur 5 (un adulte sur 3)
- La seule maladie éradiquée par la vaccination (dernier cas connu en 1977, fin des vaccinations en 1979 : maladie strictement humaine)
- Histoire de sciences : variolisation, puis inoculation de la vaccine (Jenner) → *vaccination (Pasteur)*
- Il reste qq souches dans des congélateurs aux USA et en Russie... de nb pays ont relancé la production de vaccin suite aux attentats de 2001 !

La grippe

- Une épée de Damoclès : le virus Influenza est en constante mutation
- 2 caractéristiques :
 - Génome à ARN : mutations +++
 - Génome segmenté, qui peut se recombiner
- Infecte nb espèces animales, dont les oiseaux et les porcs
 - Porc = origine des nouvelles souches
 - Veille épidémiologique constante...

H1N1 ?



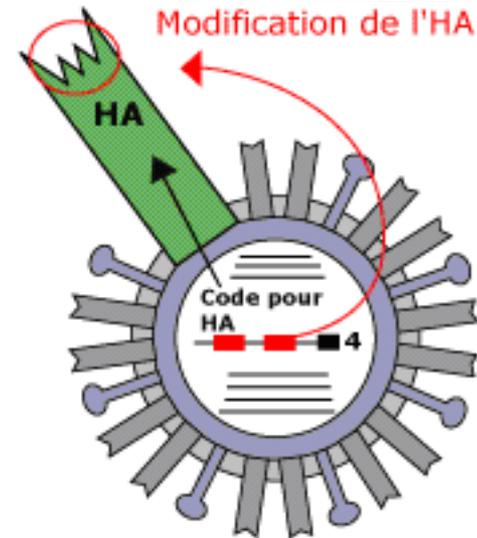
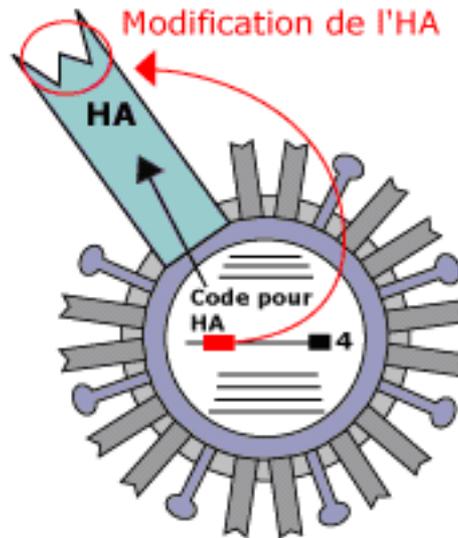
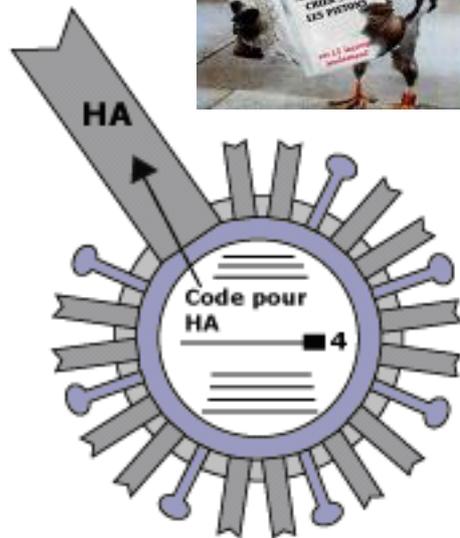
H = Hémagglutinine :
infection des cellules-
cibles

N = Neuraminidase :
libération des nouveaux
virus produits

Clés du
cycle viral

De nouvelles clés qui ouvrent d'autres serrures ?

Glissements antigéniques au cours du temps



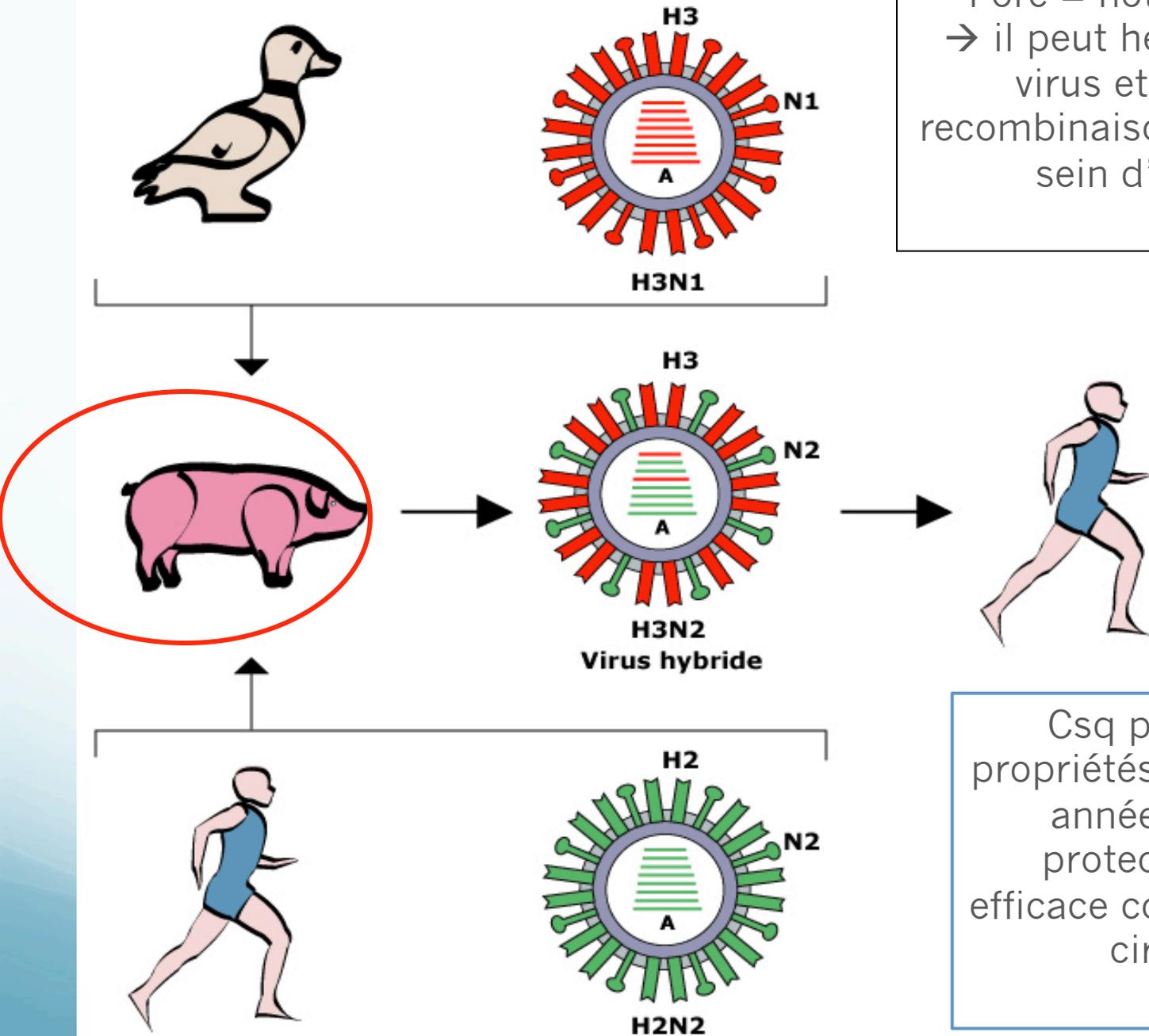
■ : Mutation sur l'ARN

■ : Autre mutation



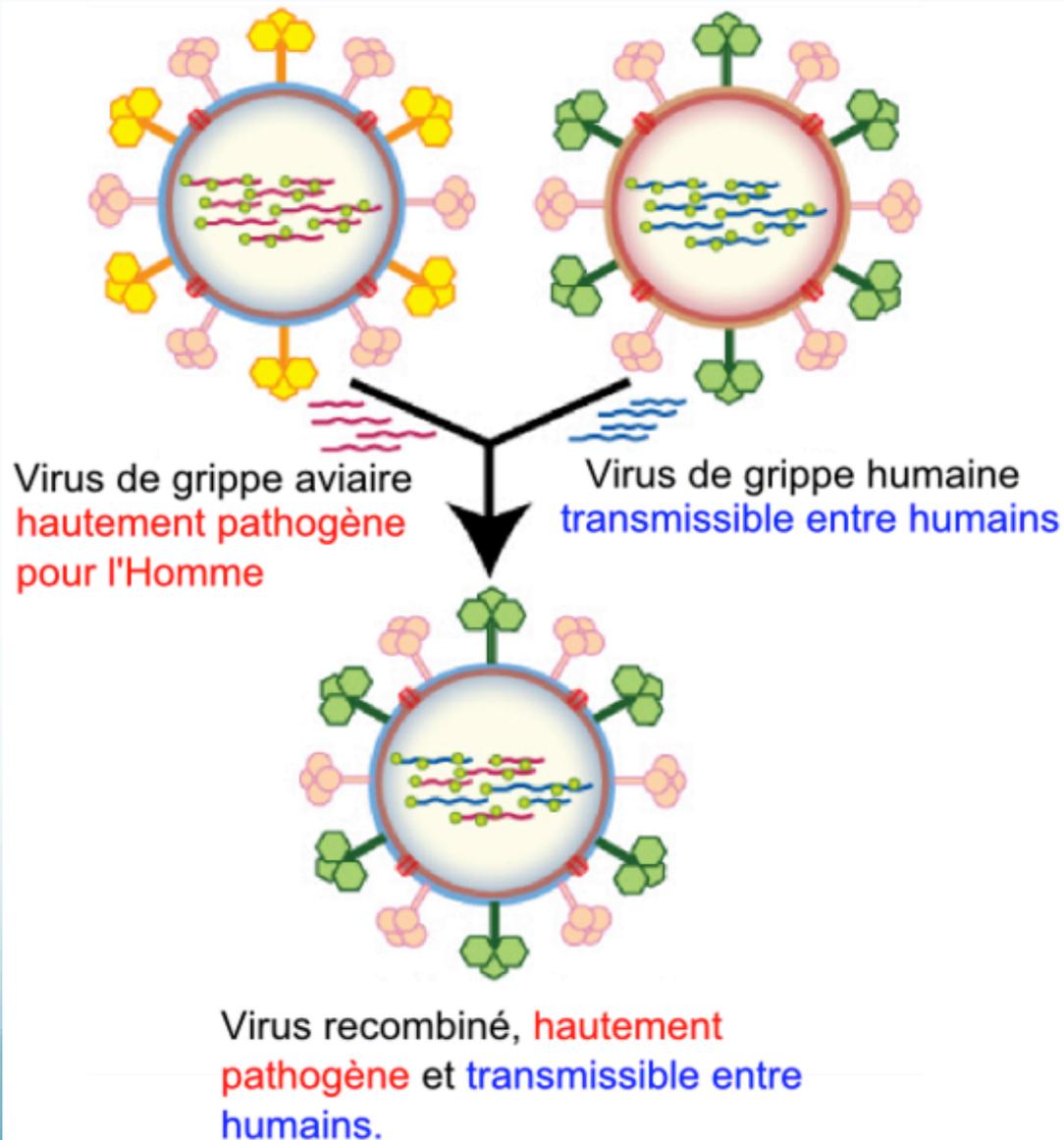
Cassures antigéniques par hybridation

Porc = hôte intermédiaire
→ il peut héberger plusieurs virus et permettre la recombinaison de 2 virus ≠ (au sein d'une cellule)



Csq pratique de ces propriétés : 1 vaccin chaque année, globalement protecteur, mais pas efficace contre tous les virus circulants, ...

Et la grippe aviaire ?



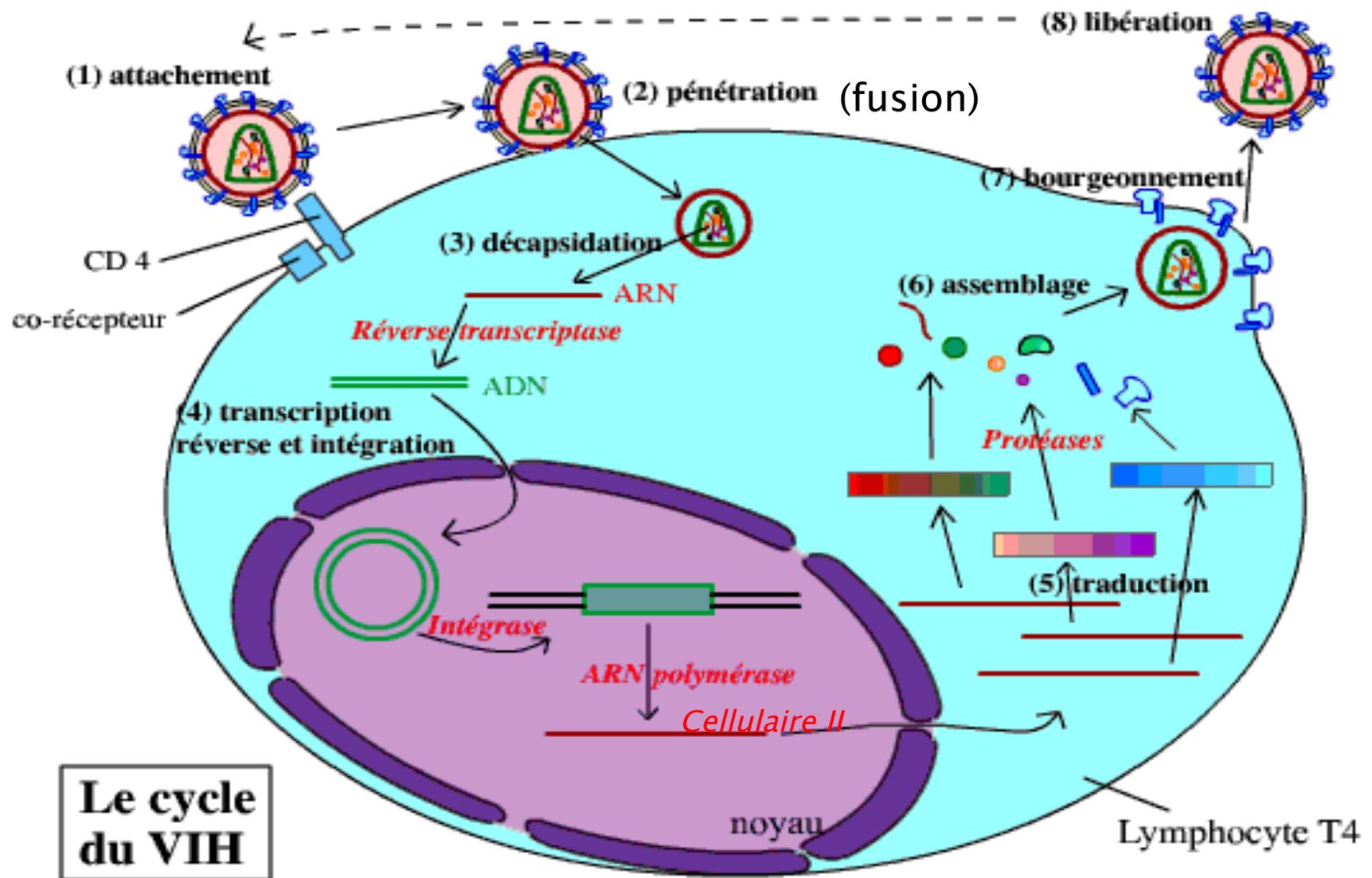
??
QUAND ?
Comment ?

Le VIH et le SIDA

- Une nouvelle maladie ? Pb sanitaire avéré en 1981 mais cas rapportés années 70
- Virus identifié en 1983-84 (L. Montagnier, F. Barré-Sinoussi, Nobel 2008)
- Rétrovirus : ARN → ADN → intégration ADN cellule-hôte (lymphocyte T4++...)
- Pathologie complexe : destruction progressive des LT4 + désordres divers de l'immunité → maladies opportunistes qui tuent (presque) toujours le malade en absence de traitement
- Variabilité énorme (virus à ARN, à réplication rapide) : obstacle à la vaccination...
- Thérapies de plus en plus efficaces (trithérapies : frapper sur plusieurs fronts limite la sélection de résistants), plus précoces, des femmes enceintes...
- Bilan actuel (**2012**) :
 - Personnes vivant avec le VIH : 35 millions (en hausse en raison de l'efficacité des traitements)
 - Nouvelles contaminations : 2,3 millions (en baisse : éducation et traitements)
 - Décès dus au sida : 1,6 million (en baisse grâce aux traitements)

Le cycle du VIH

Maturation
après libéra



Origine du VIH1



Chimpanzé



cercocèbe à collier blanc



Singe hocheur

- Transmission inter-espèces du **SIVcpz** (chimpanzé, *pan troglodytes*) à l'homme par la chasse et la consommation de viande de brousse infectée, les morsures ...
- Le chimpanzé est assez fréquemment infecté par ce SIV, sans pathologie notable (proximité HIV1/SIVcpz car séropositivité de singe SIV+ à HIV1 ... évolution de ce virus dans cette espèce ?)
- SIVcpz semble provenir d'une **recombinaison** entre SIVgsn (singe hocheur, *cercopithecus nictitans*) et SIVrcm (cercocèbe à collier blanc, *cercopithecus torquatus*), ces 2 espèces vivant dans les mêmes zones que le chimpanzé qui en est un prédateur ...

IL Y AURA TOUJOURS DES MALADIES INFECTIEUSES !

- **Nombre et plasticité génétique des bactéries et virus**
 - Bactéries : capacité d'adaptation extraordinaire, par mutation ou par transfert horizontal de gènes, à un environnement
 - Il existe toujours une espèce bactérienne adaptée à une situation donnée : *Listeria monocytogenes*, bactérie transmise par l'alimentation, est capable de se multiplier à 4°C, donc dans les réfrigérateurs...
 - Virus : mutation +++, production en nb (polio : plus de 10.000 nouvelles *particules* au cours d'un seul cycle d'environ 6h dans 1 cellule nerveuse.
- **Augmentation rapide de la population de la planète, particulièrement dans les PVD**
 - accroissement du réservoir potentiel de pathogènes
 - facilitation de leur transmission par la **pauvreté**, l'**hygiène insuffisante**, la **malnutrition**, la **carence en prévention**, le **mauvais usage des traitements antimicrobiens sélectionnant des résistances aux agents anti-infectieux**.

Autres raisons

- **Modifications écologiques** induites dans certaines régions du globe par expansion territoriale de l'espèce humaine : contact homme/espèces animales ou vecteurs lui transmettant des microorganismes
 - Qq exemples dramatiques : virus Ebola, VIH , *Borrelia burgdorferi*...
- Comportements humains générateurs de **famines**, de déplacements massifs de populations, **camps de réfugiés à l'hygiène précaire** → épidémies dramatiques (diarrhées, inf respi et méningées + paludisme)
- Voyages : les microbes aussi !

Une autre vision des choses ?

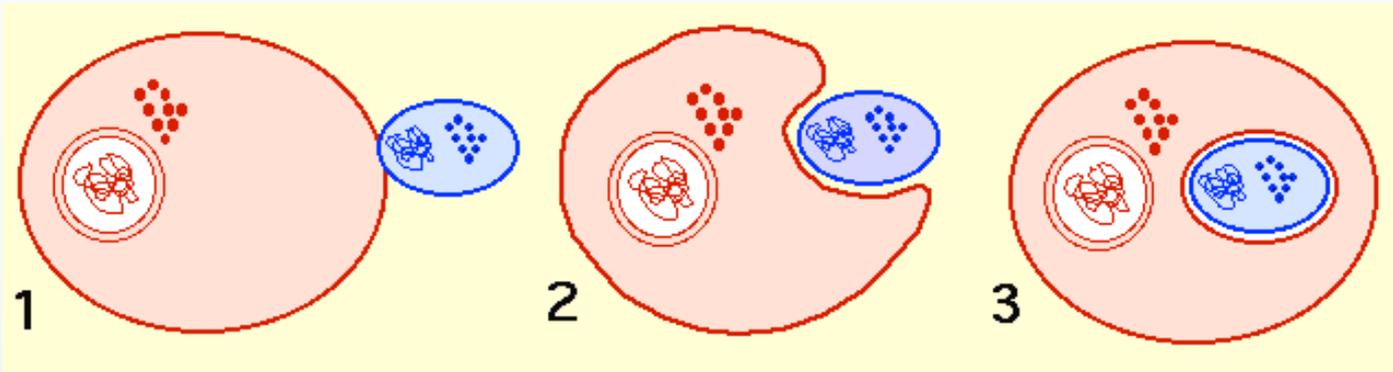
- Notre vision d'humains : un regard et un discours forcément anthropocentrés
- On peut voir les choses autrement : il y a sur terre de multiples formes de vie, qui coexistent plus ou moins bien (l'homme s'en sort depuis 200 000 ans..., les mouches depuis plus longtemps !)
- Le hasard a rendu certaines bactéries et certains virus pathogènes pour l'homme
- Nous sommes le fruit d'une longue coévolution avec d'autres formes de vie qui ont plus ou moins besoin de nous, comme nous pouvons avoir +/- besoin d'elles !

Si on regarde vraiment ce dont chacun d'entre nous est constitué

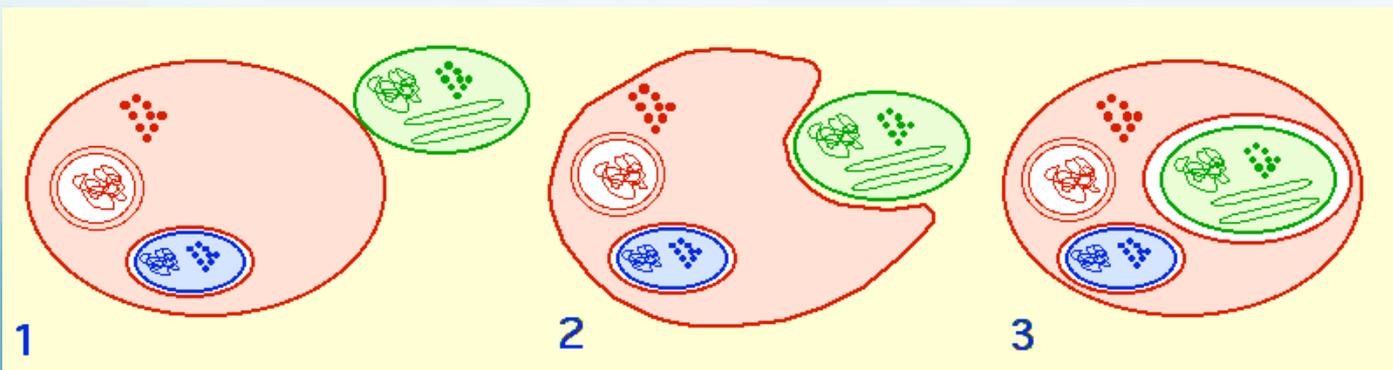
- Des cellules, de 200 types différents environ, qui font de nous des « EUCARYOTES » (environ 10^{14})
- Des bactéries +++, appelées aussi « PROCARYOTES », qui colonisent toutes nos surfaces en contact avec le milieu extérieur : l'intestin, la bouche, les muqueuses..., utiles, neutres ou néfastes (microbiote : environ 10^{15}).
- Des virus qui nous infectent actuellement, de façon plus ou moins pathologique, ou ont infecté nos ancêtres et ont laissé des traces importantes : séquences RV endogènes
- Et chacune de nos cellules ? Le résultat d'une très ancienne symbiose avec une bactérie (théorie « endosymbiotique »)

La théorie endosymbiotique

- Plastes et mitochondries ont des caractéristiques de bactéries...



Les bactéries absorbées deviennent des mitochondries et réalisent la respiration.

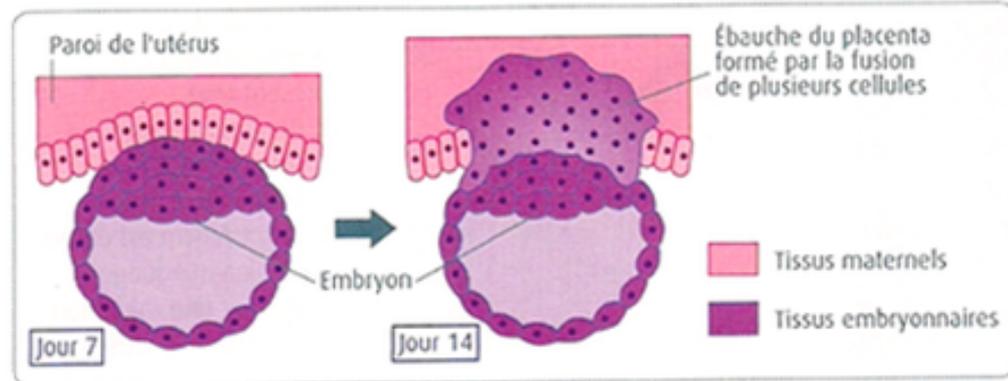


Absorption d'une bactérie photosynthétique qui devient un chloroplaste

Le microbiote intestinal

- Un exemple de mutualisme : une coopération entre différentes sortes d'organismes impliquant un avantage pour chacun (avec régulations géniques réciproques)
- Un organe digestif à part entière : nb métabolismes dus aux enzymes des bactéries (fermentation fibres, synthèse vitamines K, B8/B12)
- En son absence, dysfonctionnements immunitaires et intestinaux ++
- Maladies associées à des modifications dans la composition ou la stabilité des populations bactériennes de l'intestin :
 - désordres métaboliques : diabète de type 2, obésité ou bien les maladies cardiovasculaires
 - maladies inflammatoires chroniques : maladie de Crohn ou rectocolite hémorragique
 - Allergies ? Cancers ?
 - Effets II des ATB / marché des prébiotiques/probiotiques ...

Les RV endogènes



- 8% du génome humain = RV endogènes (« HERV ») : matériel génétique présent dans le génome mais généralement pas (plus ?) exprimé
 - Infection ancestrale des cellules **germinales** (transfert vertical vrai) de primates ancêtres de l'homme : co-évolution, échanges de matériel génétique dans les 2 directions...
 - Capture de gènes par les virus qui leur ont procuré avantage sélectif (oncogènes)
 - Certains hôtes se sont appropriés des gènes « avantageux » : exemple de la **syncytine**, responsable de la formation du **syncytiotrophoblaste placentaire** (propriétés fusogéniques et immunosuppressives)
- (Ces HERV pourraient être impliqués dans pathologies de la grossesse, MAI, cancers ... : recherches actuelles)

Et si on s'en servait ?

- On ne compte plus les applications des bactéries au service de l'homme : transformations alimentaires, génie génétique (protéines recombinantes tq insuline, protéine HbS= vaccin, hormone de croissance, interférons...)
- Virus : vecteurs pour nouveaux vaccins, thérapie génique (VIH modifié : adrénoleucodystrophie, hémoglobinopathies congénitales, immunodéficiences...)