

# De l'étranger rejeté à l'étranger espéré.

La voix (les voies) de la biologie

**U.P.A.**

Le 10 janvier 2017

C. Soutif

« C'est une chose étrange à la fin que le monde » L. Aragon

# Cadre de la présentation

- Étranger pour qui ?
- Quels étrangers ?

# Quels étrangers

- Étrangers vivants
  - Ni corps étrangers



- Ni substances étrangères

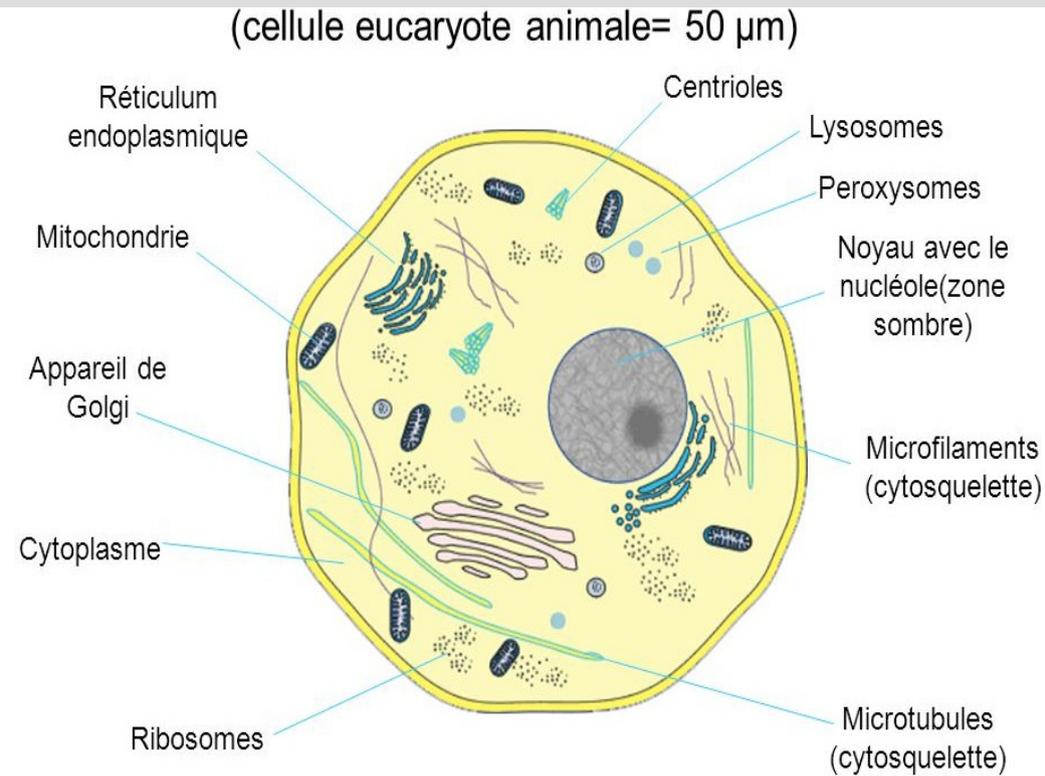
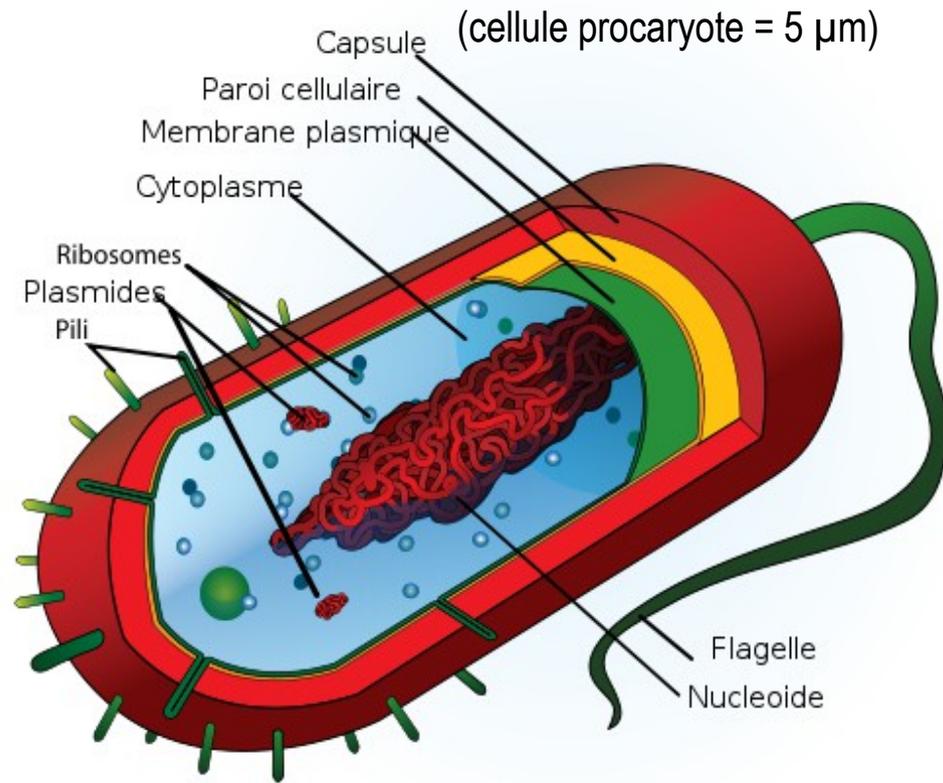


- Les microbes « μικρός » et « βίος » : petits organismes (Charles Sedillot « De l'influence des découvertes de M. Pasteur sur les progrès de la Chirurgie », dans Comptes rendus hebdomadaires des séances de l'Académie des sciences, t. 86, (1878))

# Qu'est ce que le vivant ?

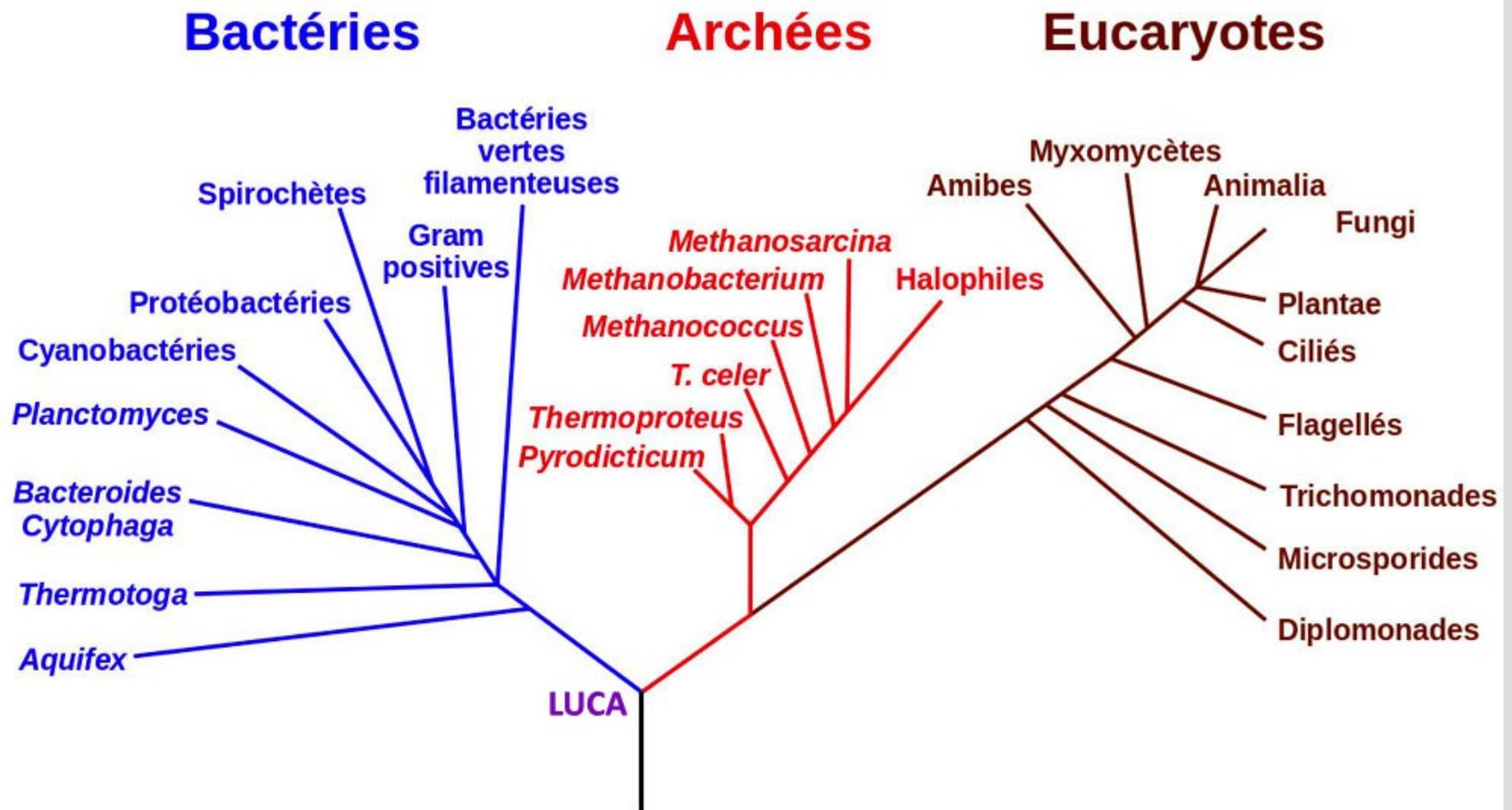
- Entité
  - enclose (mais non hermétique): cellule
  - susceptible de se reproduire, de se multiplier
  - capable d'échanges avec l'extérieur pour se maintenir en vie et croître => métabolisme.

# Cellule : Procaryote - Eucaryote



# Domaines du vivant

## Arbre phylogénétique de la vie

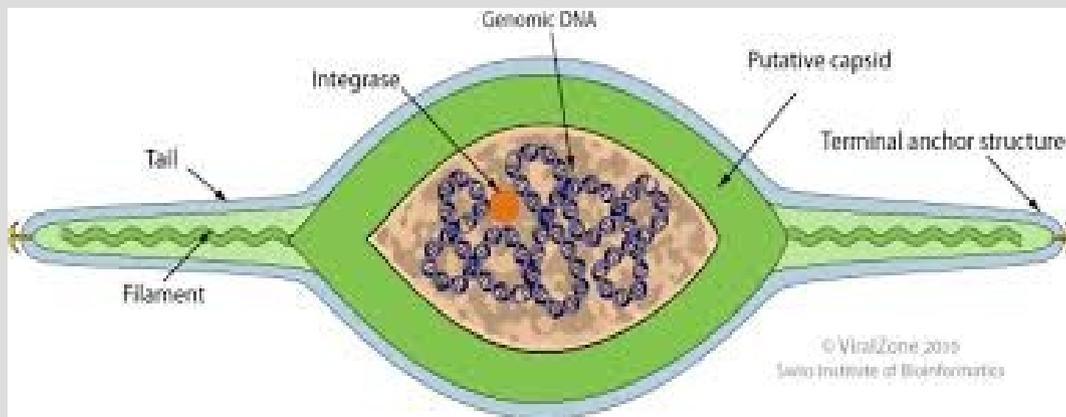


A partir du séquençage de l'ARN 16S/18S ribosomal

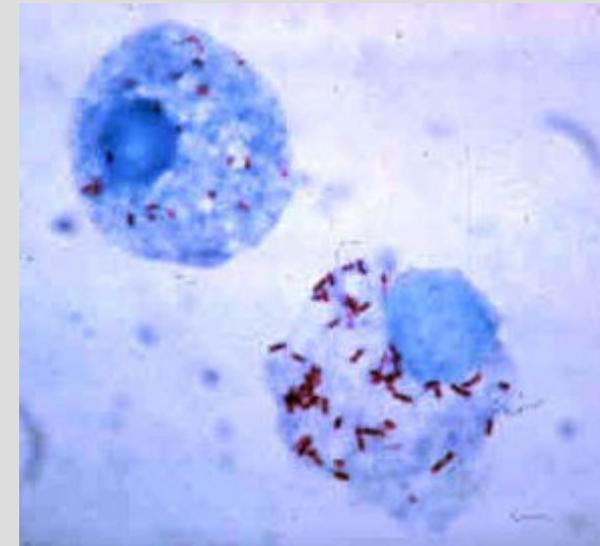
## Et les virus ?

- Pas de ribosome et donc d'ARN ribosomal (donc pas de place dans l'arbre de vie)
- Pas de métabolisme autonome
- Pas de multiplication et de reproduction autonome
- Cristallisable

# Mais.....



Virus ATV

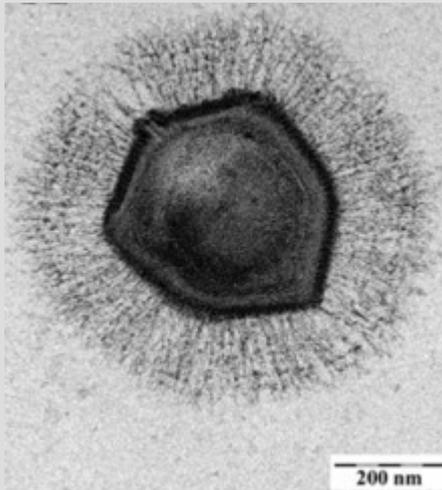


Rickettsias

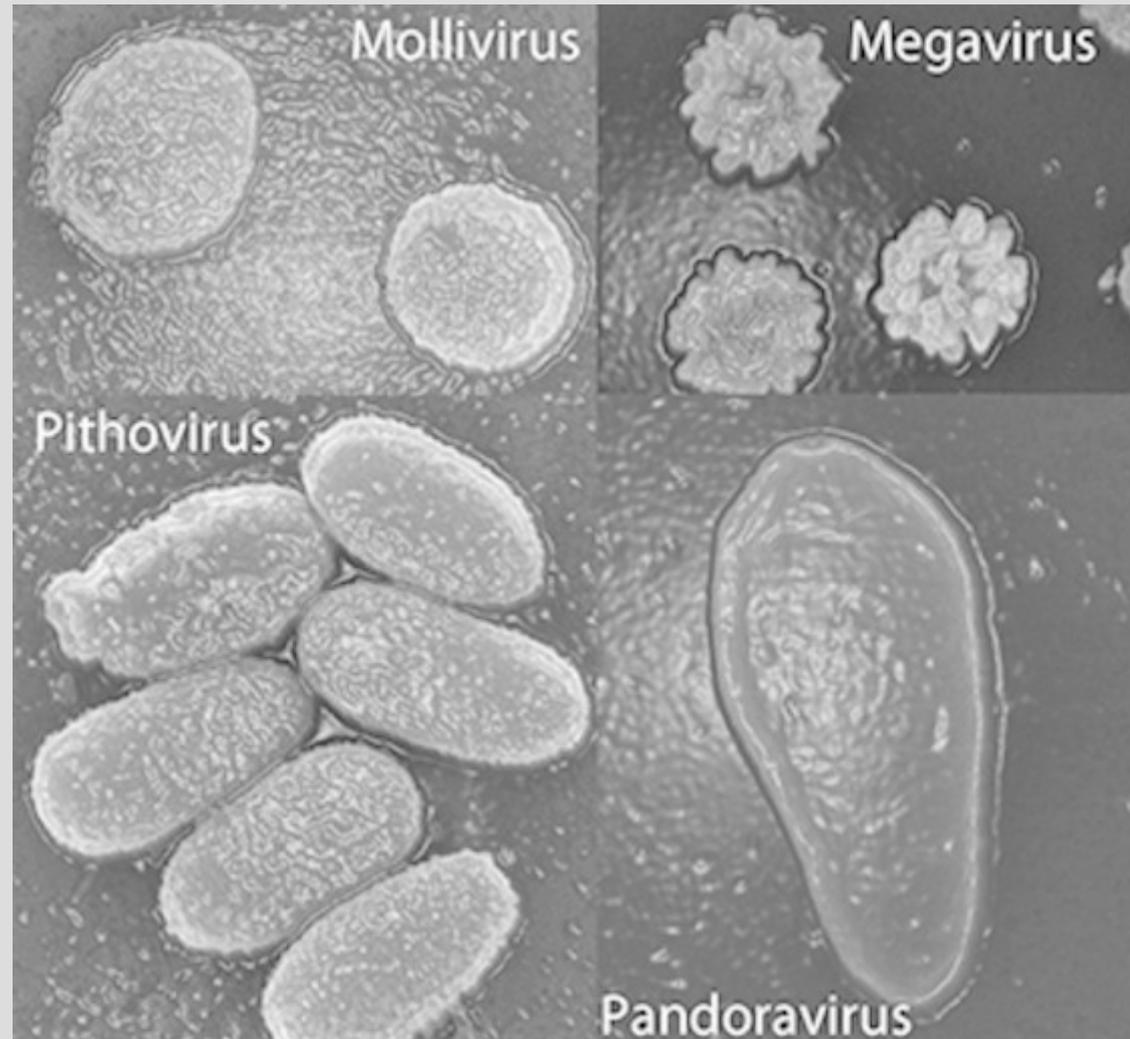
# Virus géants



Timothy Rowbotham



Mimivirus



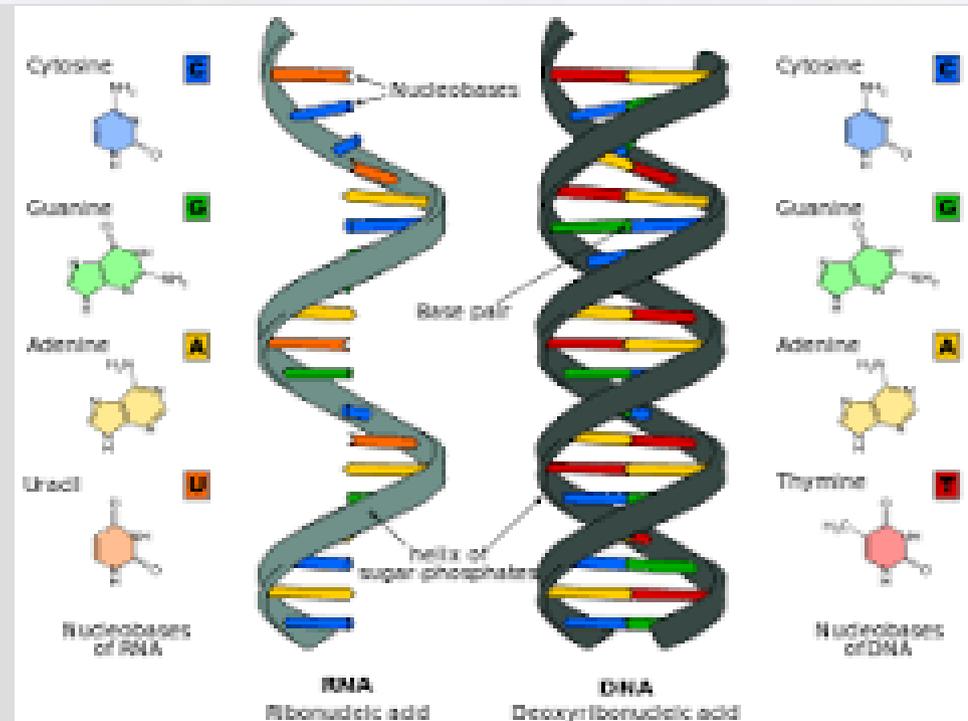
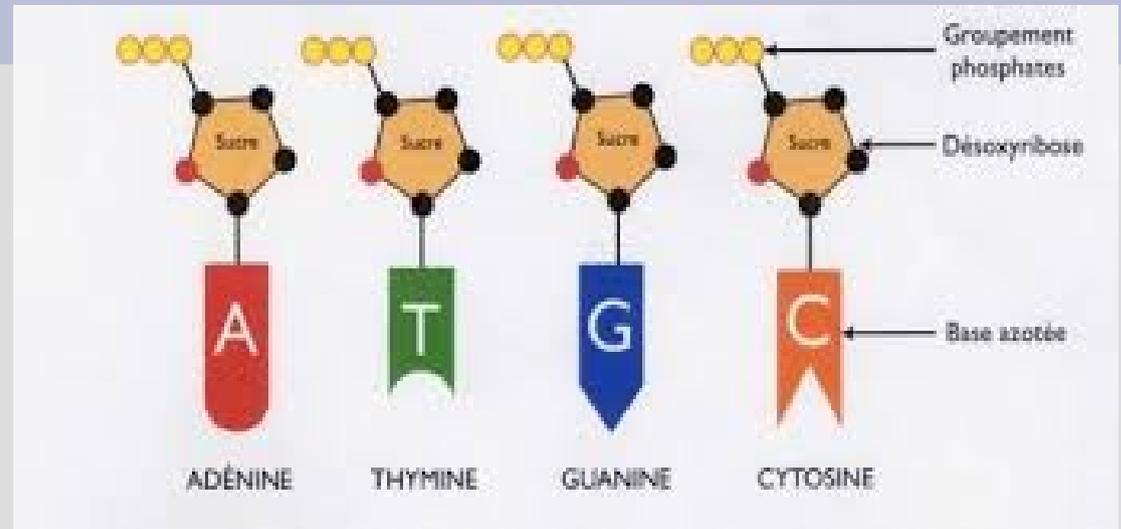
# Le monde ARN

- Protéines : structure, transport (de molécules ou de messages), catalyse (enzyme)
- Dilemme de la poule et l'œuf
- Sydney Altman et Tom Cech 1982 : propriétés catalytiques de l'ARN [Prix Nobel 1989 de chimie]
- Existence de multiples de l'ARN dont certains retrouvés dans des viroïdes
- A partir d'une « soupe » ARN et de confinements des molécules apparition d'ARN enclos origine des virus et des lignées cellulaires il y a 3,4 milliards d'années

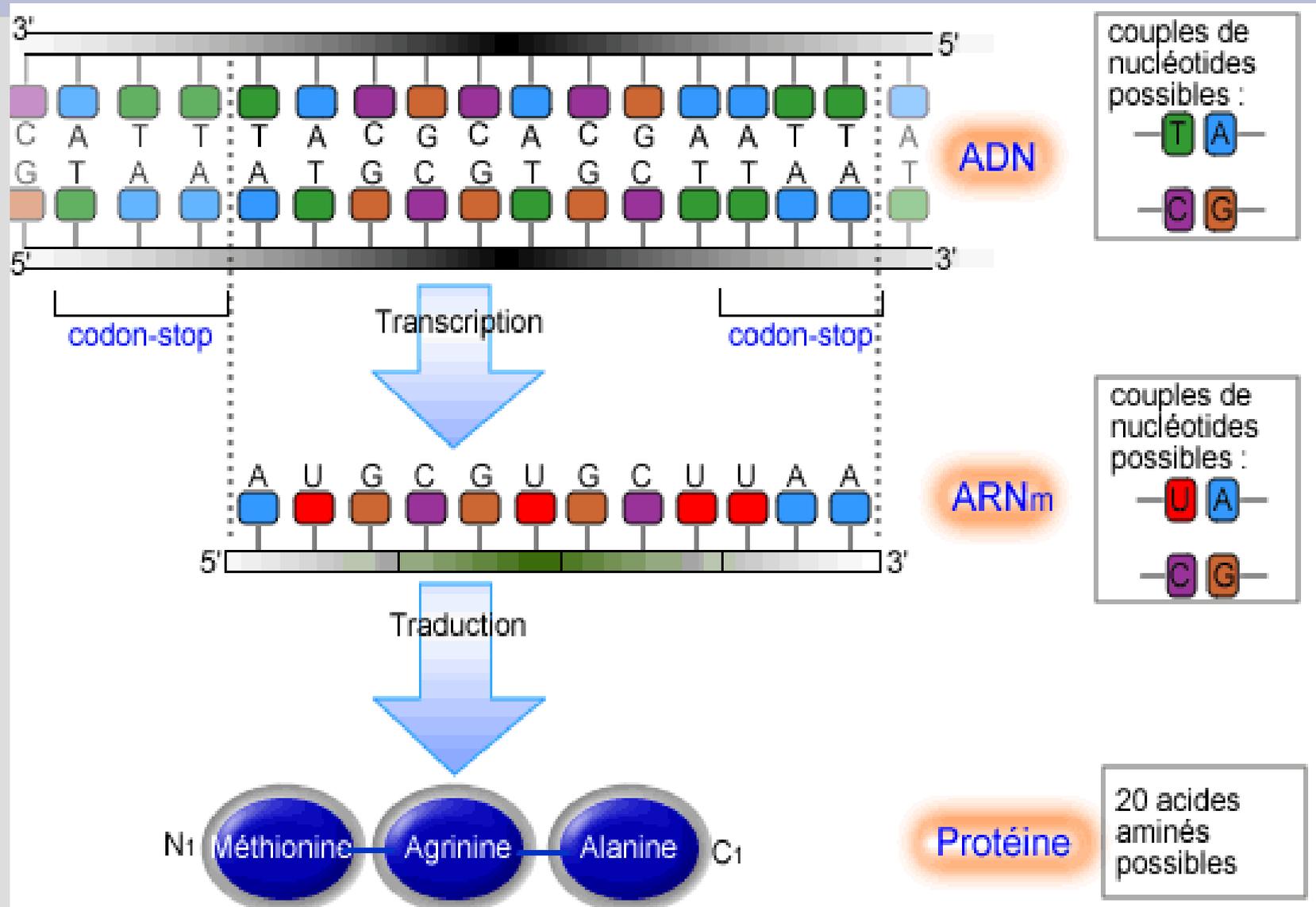
# Les « agents » transmissibles non conventionnels (ATNC)

- Viroïdes
  - Molécules ARN de petite taille
- Prions
  - Agent pathogène de nature protéique exempt d'acide nucléique (ADN ou ARN)

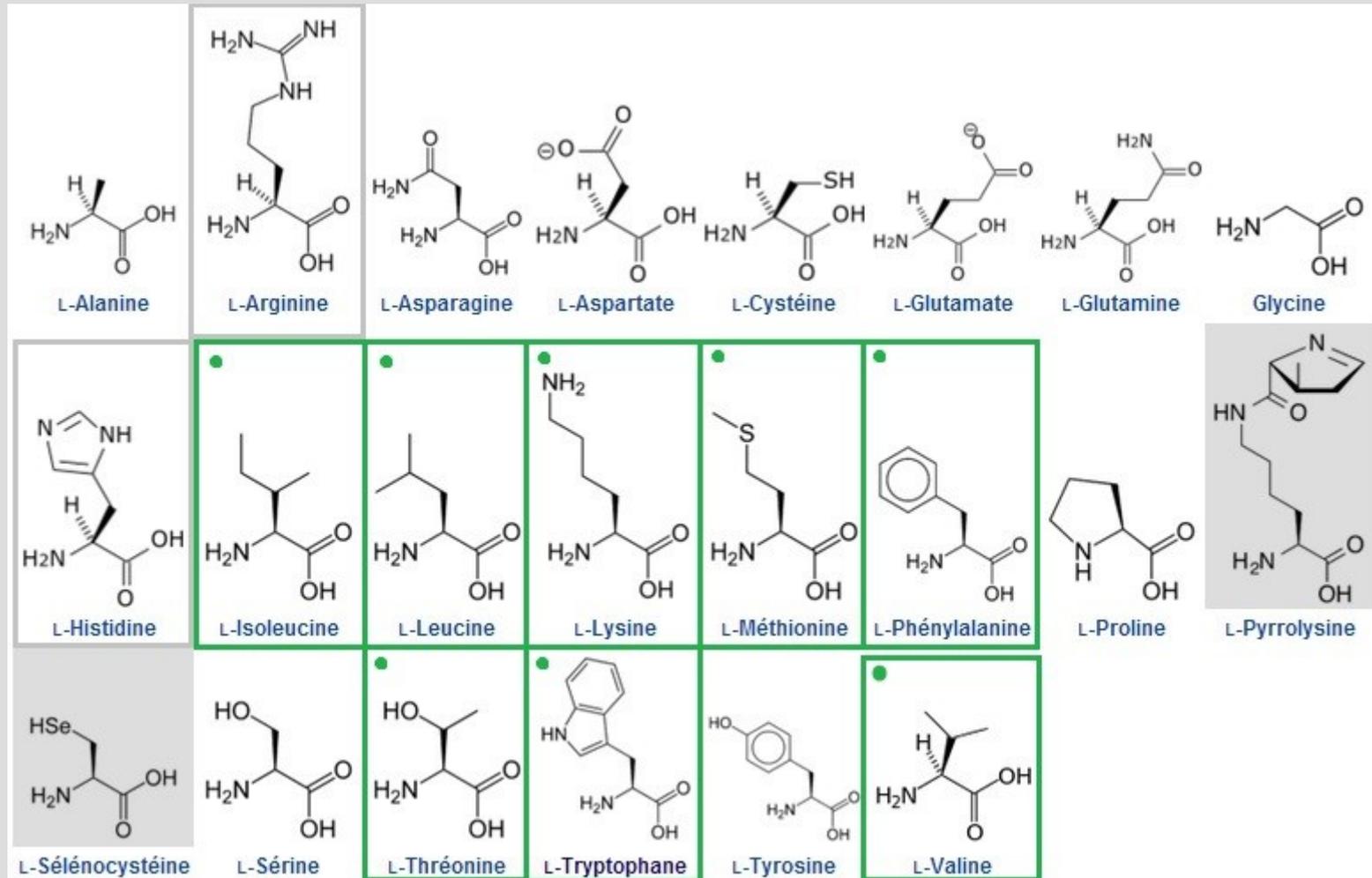
# Quelques pré-requis : les acides nucléiques



# Quelques pré-requis : synthèse protéiques



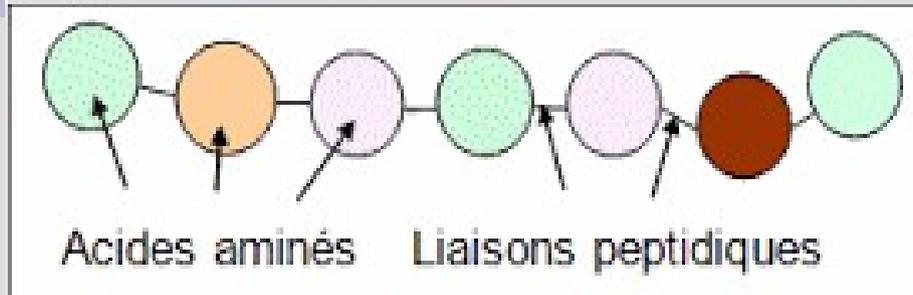
# Quelques pré-requis : les protéines les acides aminés



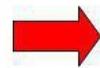
\*essentiels

semi-essentiels

# Quelques pré-requis : les protéines



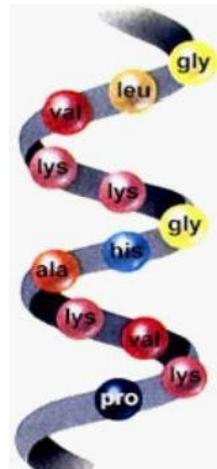
Un polypeptide



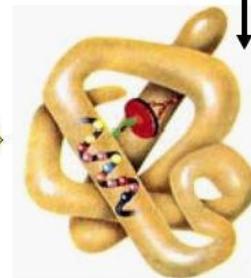
Les protéines présentent un maximum de quatre niveaux d'organisation structurale



**Structure primaire**  
Séquence primaire des a.a.



**Structure secondaire**  
Premier repliement par des liaisons H à intervalle régulier



**Structure tertiaire**  
Deuxième repliement par des liaisons diverses à intervalle irrégulier. La molécule prend la forme d'une boule.



**Structure quaternaire**  
Interaction de diverses chaînes déjà en structure tertiaire. Par diverses liaisons à intervalle irrégulier.

La conformation native des protéines formées d'une seule chaîne polypeptidique

La conformation native des protéines formées de plusieurs chaînes polypeptidiques



# Plan de la présentation

- I. L'étranger rejeté et combattu
- II. L'étranger toléré, accepté, intégré
- III. L'étranger voulu et utilisé
- IV. L'étranger espéré

# L'étranger rejeté et combattu : l'agresseur

- => Les maladies infectieuses : les micro-organismes
- Virus
  - Bactéries
  - Eucaryotes
    - Protozoaires
    - Champignons
    - Métazoaires

# L'étranger rejeté et combattu : l'agresseur

## Définitions

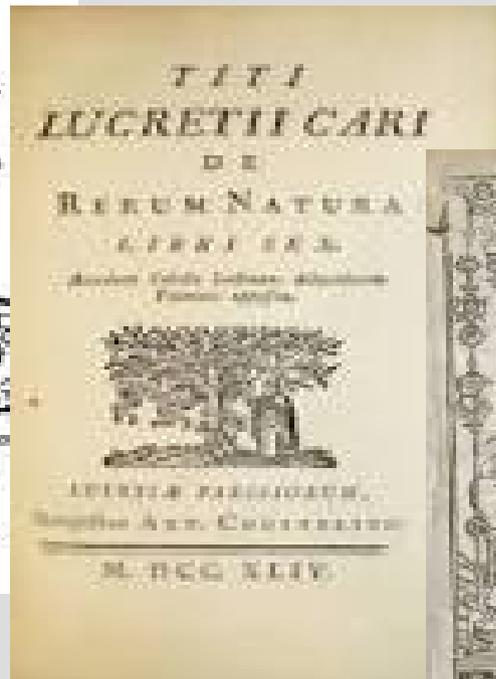
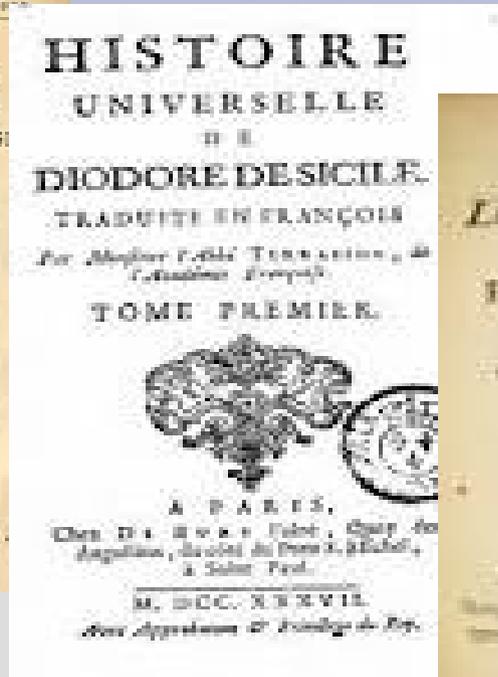
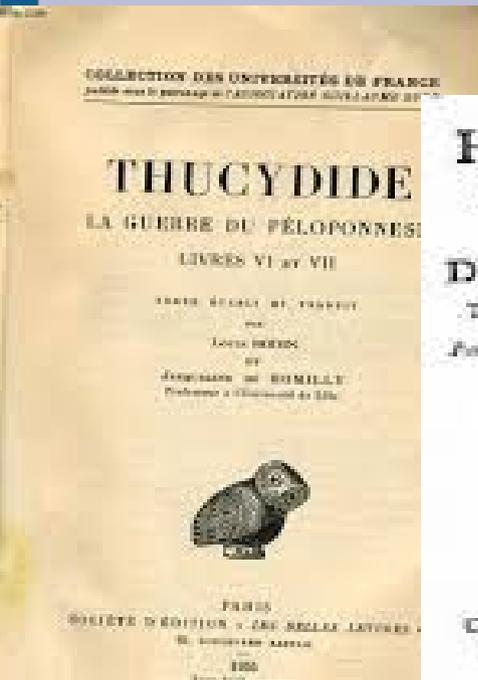
- Endémie, épidémie (seuil), pandémie
- Infection, contagion
- Infection localisée, bactériémie, septicémie

Nb : épidémies non infectieuse

# L'étranger rejeté et combattu : l'agresseur

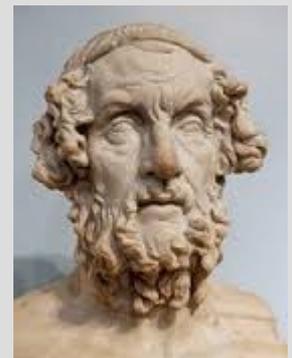
- Infectio (du verbe inficere « tremper ») désigne la teinture. Au figuré tache psychique, corruption morale puis souillure de l'esprit => XIV<sup>ème</sup> siècle
- Contagio, contagium (con (réunion) tango « toucher ») près de la συμπάθεια (souffrir avec), de l'influence réciproque. Souvent péjoratif de transmission de pollution (contagion ≈ intoxication)
- La peste λοιμός maladie de tous mais souvent pestilence (miasmes)

# L'étranger rejeté et combattu : infection & épidémies = contagion

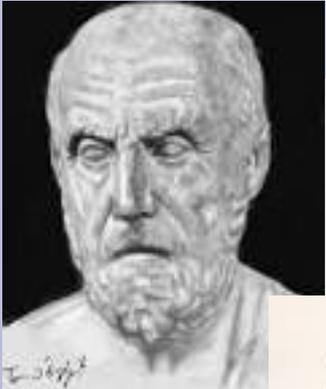


- Thucydide -460 à -397
- Diodore de Sicile 1<sup>er</sup> siècle avant J.C.
- Lucrèce 1<sup>er</sup> siècle avant J.C.
- Varron -116 à -27
- Tite Live -59 à 17

Homère  
Iliade chant XIX



# L'étranger rejeté et combattu : infection & épidémies ≠ contagion



Hippocrate - 460 - 370 (et les hippocratiques)

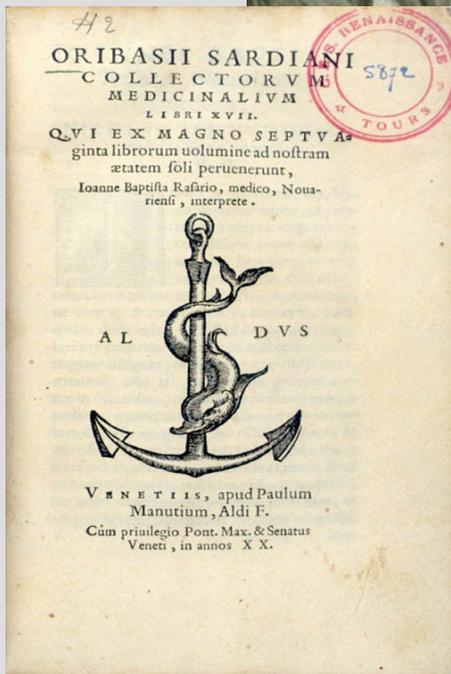
l'air => les miasmes

Galien 130-216

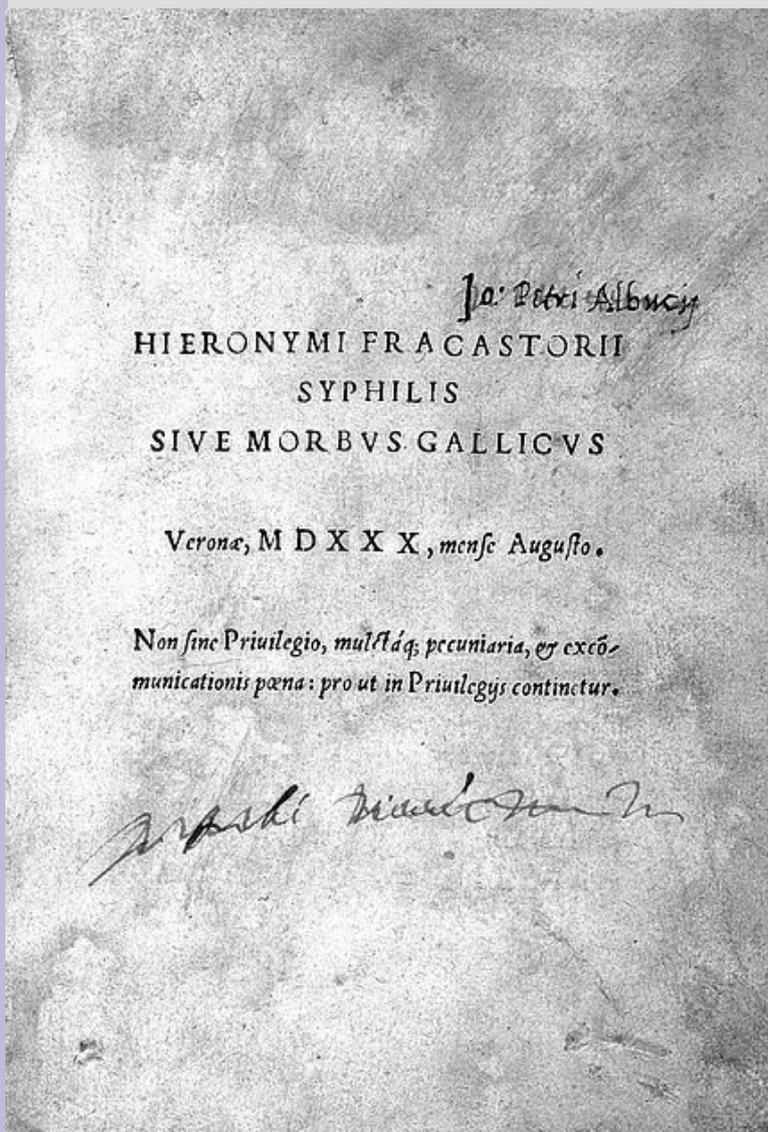
l'air, l'eau & la nourriture

Oribase 325-95

Compilateur et commentateur

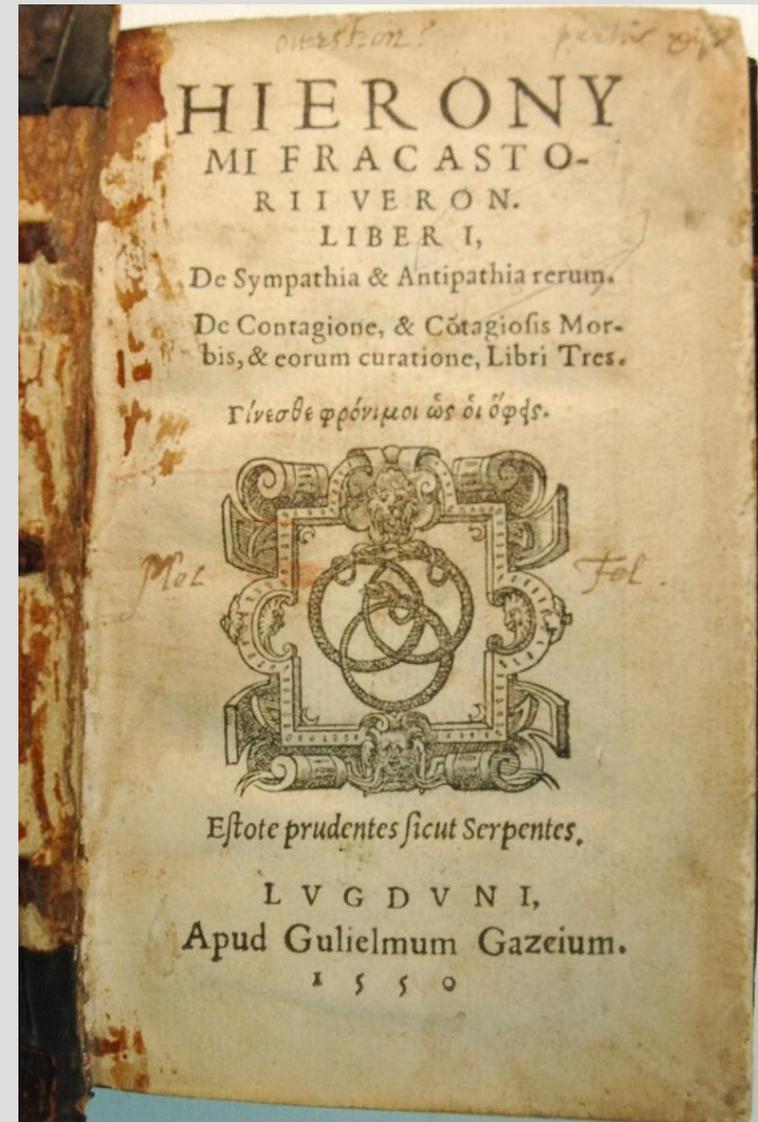


# L'étranger rejeté et combattu : infection & épidémies = contagion



Jérôme  
Fracastor

1478(83)- 1553



# L'étranger rejeté et combattu : infection & épidémies

## Les fléaux



Famine et épidémie (Bible de Wittenberg)  
Illustrant la 6ème plaie d'Égypte



Triomphe de la mort (Bruegel l'ancien)

# L'étranger rejeté et combattu : infection & épidémies

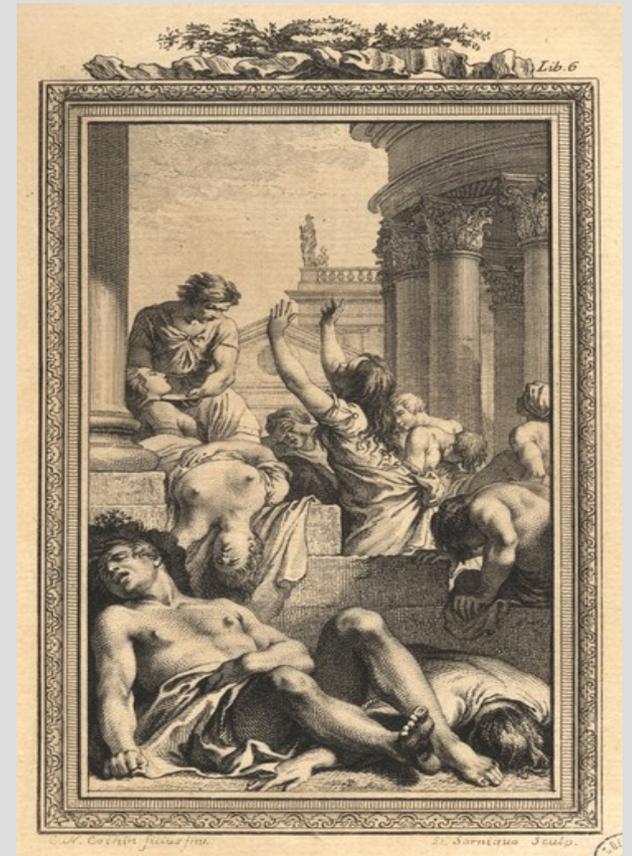
- Les conditions épidémiques
  - Concentration humaine
  - Proximité animale
  - Absence d'hygiène
  - Circulation
  - Conditions environnementales
  - Existence de porteurs sains
  - Contagiosité

# L'étranger rejeté et combattu : infection & épidémies

- Les 4 transitions épidémiques
  - Néolithique (agriculture, sédentarisation, urbanisation)
  - Age de bronze (échange, commerce, guerres)
  - Fin du XV<sup>ème</sup> siècle (mondialisation)
  - Fin du XX<sup>ème</sup> siècle (anthropocène)

# L'étranger rejeté et combattu : infection & épidémies

- Les « pestes » de l'antiquité λοιμός
  - Livre de Samuel (Bible): l'épisode du recensement de David ou la prise de l'Arche Sainte par les philistins
  - Peste d'Athènes - 430 Thyphus
  - Peste Antonine 165 à 190 Variole
- Apport Paléogénétique
  - Âge de bronze



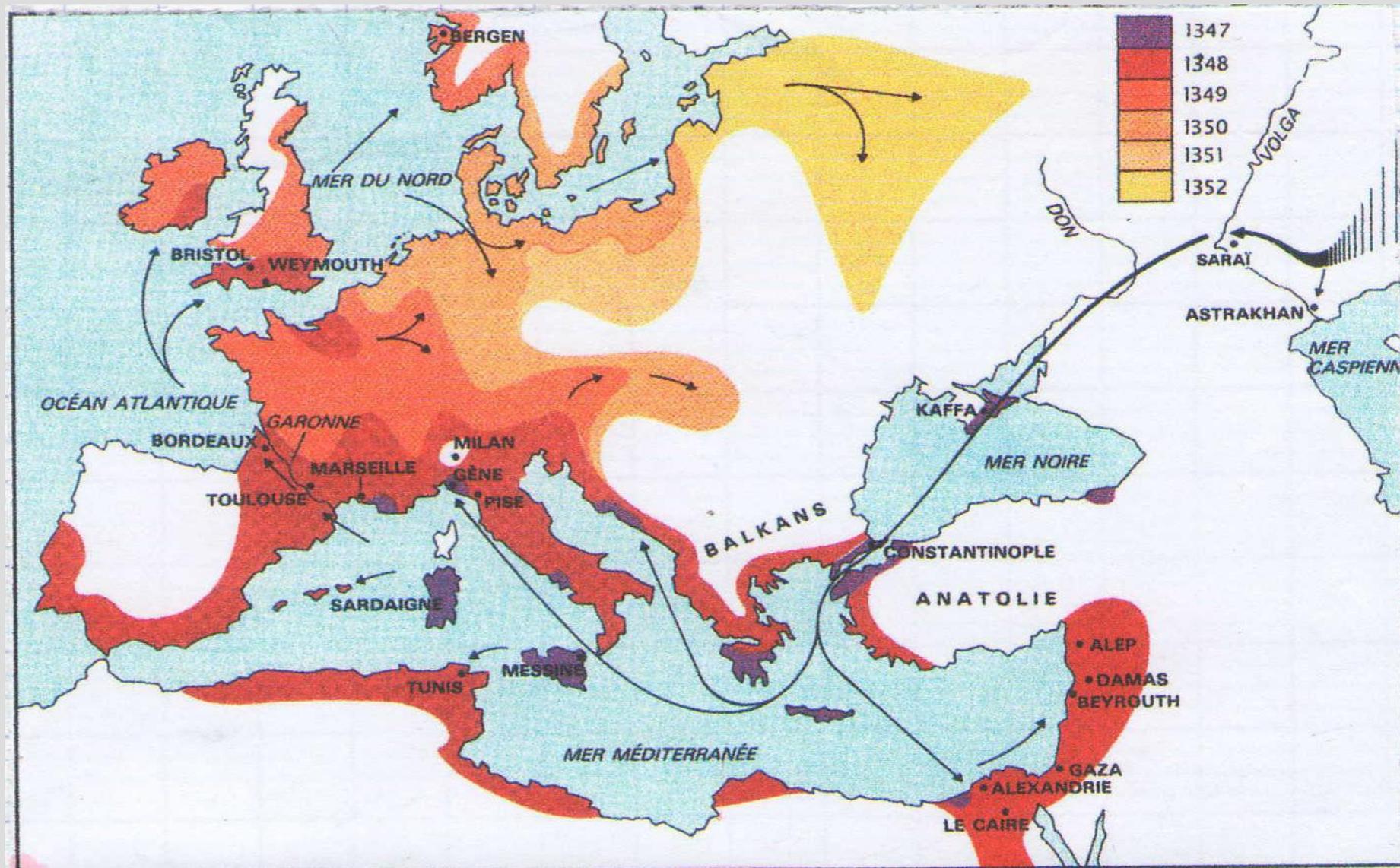
# L'étranger rejeté et combattu : infection & épidémies



# L'étranger rejeté et combattu : infection & épidémies

- 1<sup>ère</sup> pandémie
  - 541-767
  - Procope de Césarée
  - Grégoire de Tours
  - Confirmation paléogénétique
  - Explications mystique voire eschatologique
  - Conséquence
    - Démographique
    - Économique
    - Politique

# L'étranger rejeté et combattu : infection & épidémies



# L'étranger rejeté et combattu : infection & épidémies

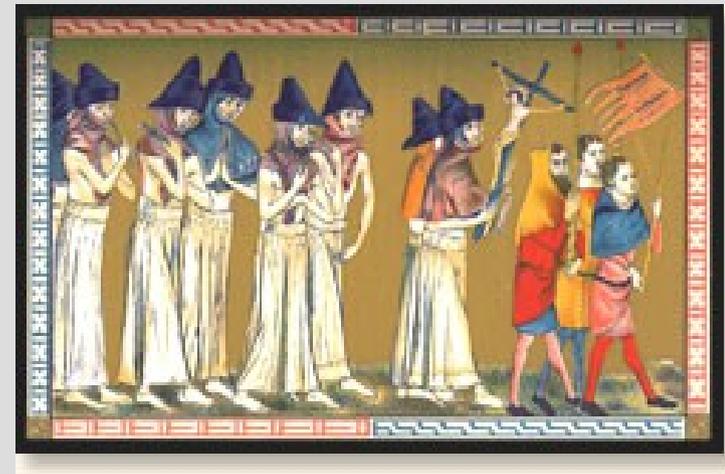


Que de vaillants hommes, que de belles dames, que de beaux jeunes gens, que Gallien, Hippocrate ou Esculape eux-mêmes auraient jugés pleins de santé, dînèrent le matin avec leurs parents, leurs compagnons, leurs amis, qui, le soir venu, soupèrent dans l'autre monde avec leurs ancêtres !

(Décameron : Introduction à la première journée)

# L'étranger rejeté et combattu : infection & épidémies

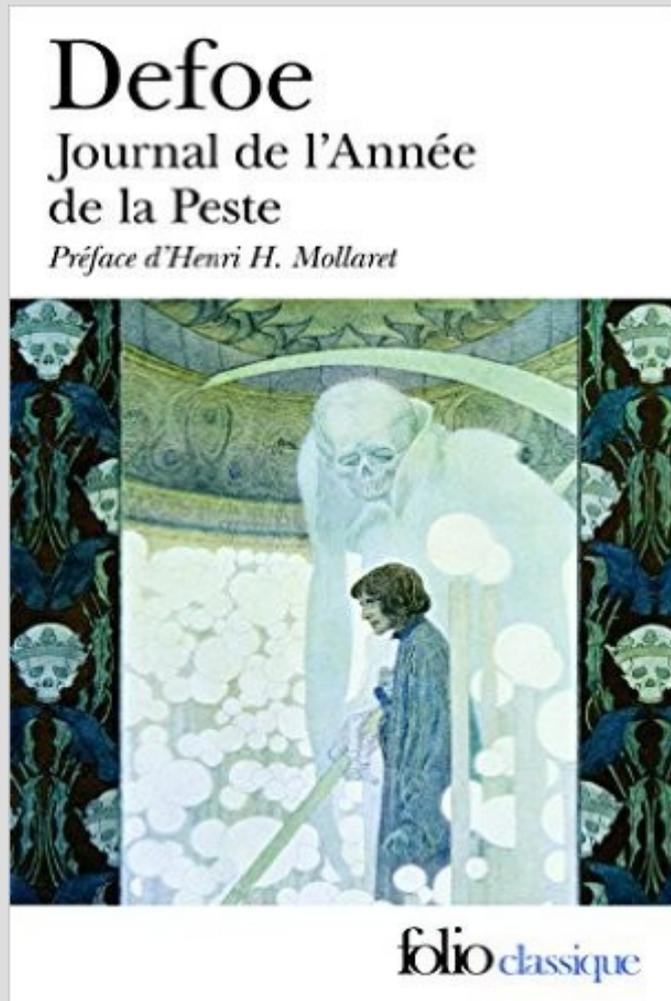
- Peste noire 1347-1352
  - Conséquences démographiques
    - 25 à 40 millions morts entre 25% et 50% de la population européenne
    - 7 millions morts en France soit 41% de la population
  - Conséquences économiques
  - Conséquences politiques
  - Conséquences sociales
    - Fuite
    - Violence (sorciers, juifs...)
    - Dévotion
  - Prises en charge « médicales »



# L'étranger rejeté et combattu : infection & épidémies

- 2<sup>ème</sup> pandémie
  - Peste noire 1347-1352
  - 1347-1834
  - Devient mondiale
  - Vague revenant régulièrement tous les 10-15 ans
  - Mise en place de mesure de protection
    - Expulsion des malades
    - Lazarets
    - Quarantaine
    - Confinement
    - Interdictions de lieux et de rassemblements
    - Combattre le « responsable » (l'étranger)

# L'étranger rejeté et combattu : infection & épidémies



Grande peste de Londres 1664-1666

- En août 1665 jusqu'à 6 000 morts/semaine
- Accalmie d'hiver
- 75 000 à 100 000 morts 20% de la population
- Éradiquée par le grand incendie 5 sept. 1666

Hélas ! c'était une époque où chacun était si préoccupé de sa propre sécurité que la pitié pour la détresse d'autrui ne trouvait aucune place ; chacun voyait, pour ainsi dire, la mort à sa porte, souvent même dans sa propre famille, et nul ne savait que faire ni où s'enfuir.

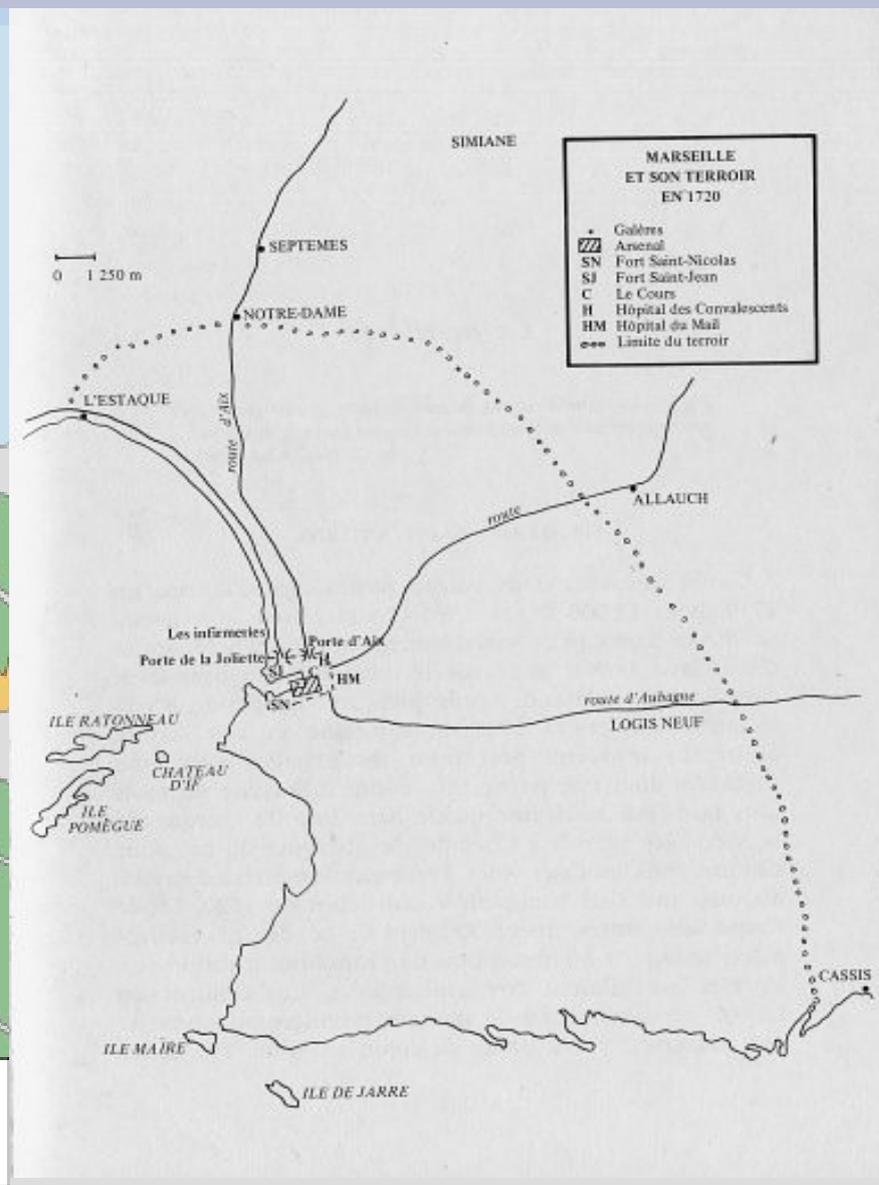
# L'étranger rejeté et combattu : infection & épidémies

Marseille 1720 (Michel Serre)

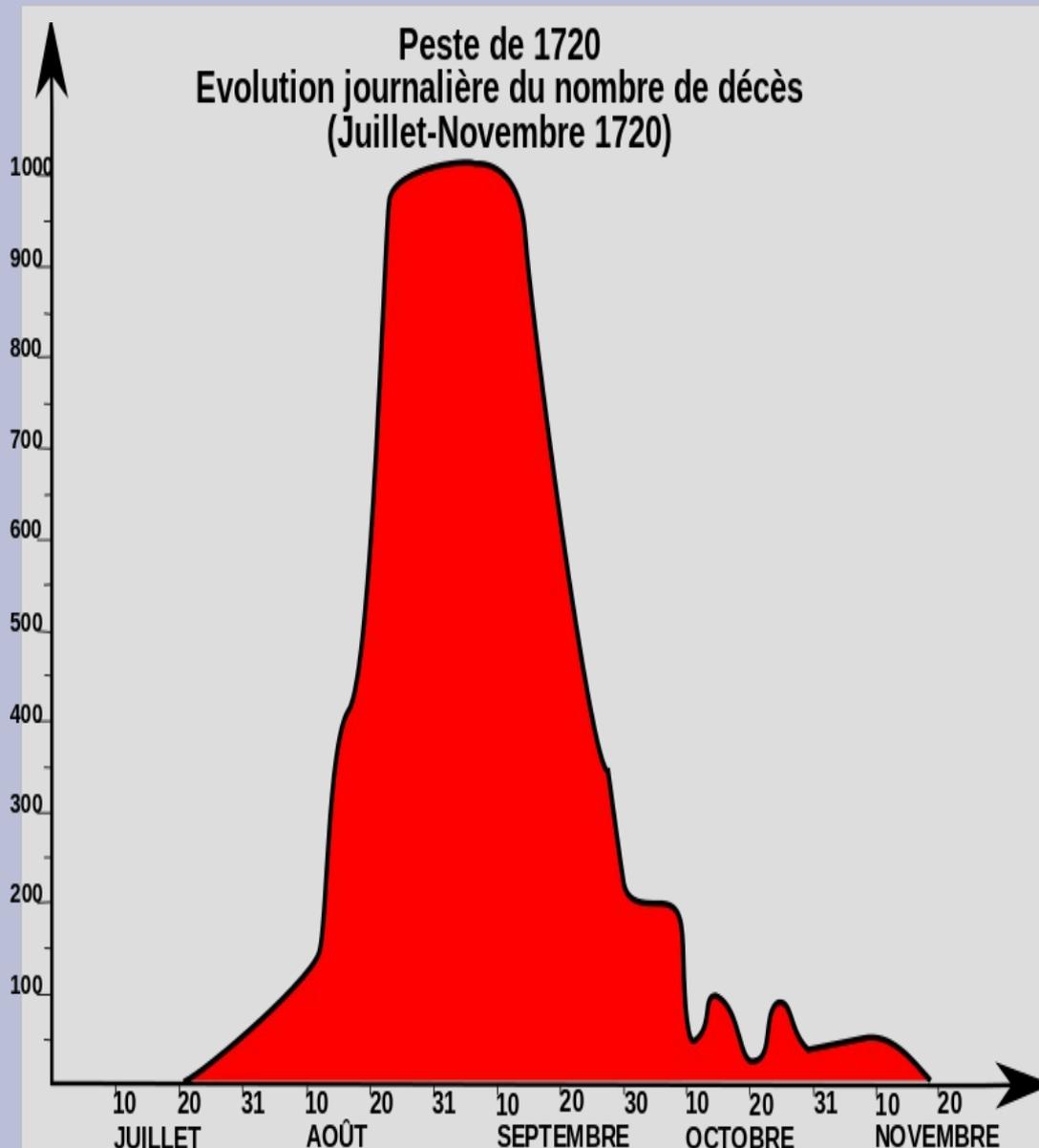


# L'étranger rejeté et combattu : infection & épidémies

Marseille en 1720  
Propagation de la peste



# L'étranger rejeté et combattu : infection & épidémies



30 000 à 50 000 décès entre le tiers et la moitié de la population

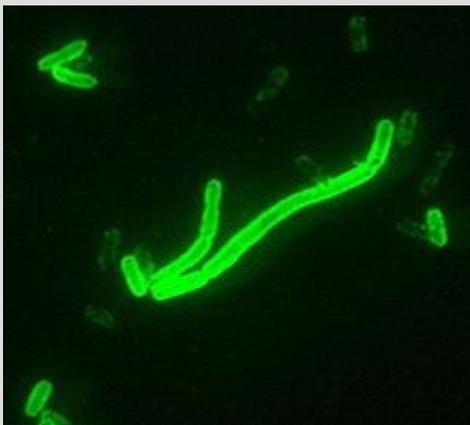
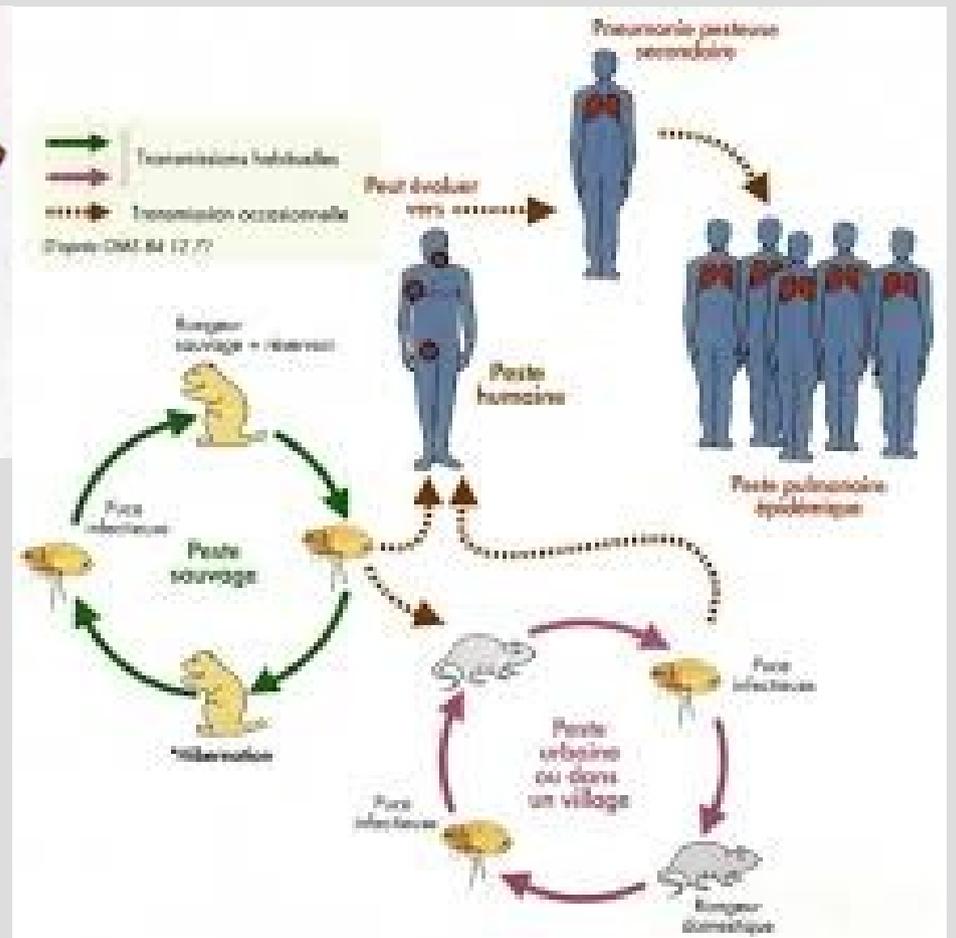
# L'étranger rejeté et combattu : infection & épidémies



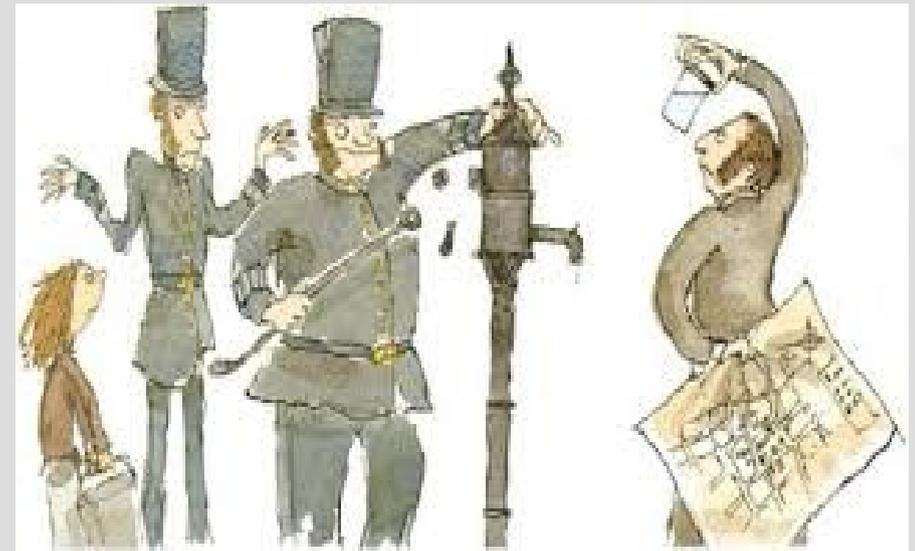
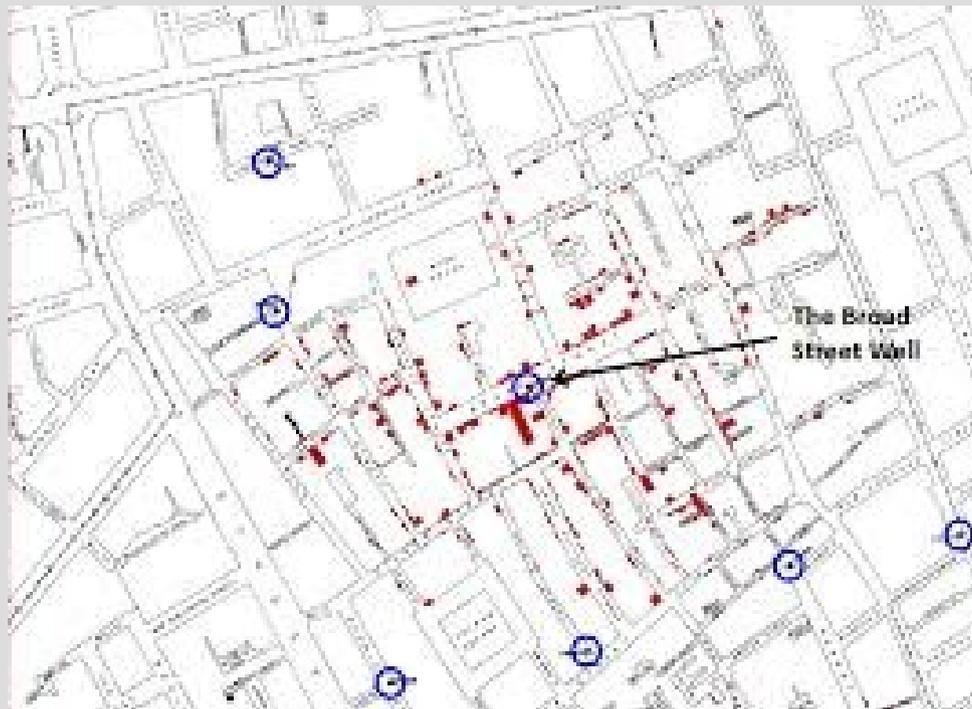
En Provence elle fait entre 100 000 et 120 000 victimes sur une population de 300 000 habitants environ.

# L'étranger rejeté et combattu : infection & épidémies

- 3<sup>ème</sup> pandémie de peste (1891 - ) : la compréhension
  - Hong-Kong : Yersin



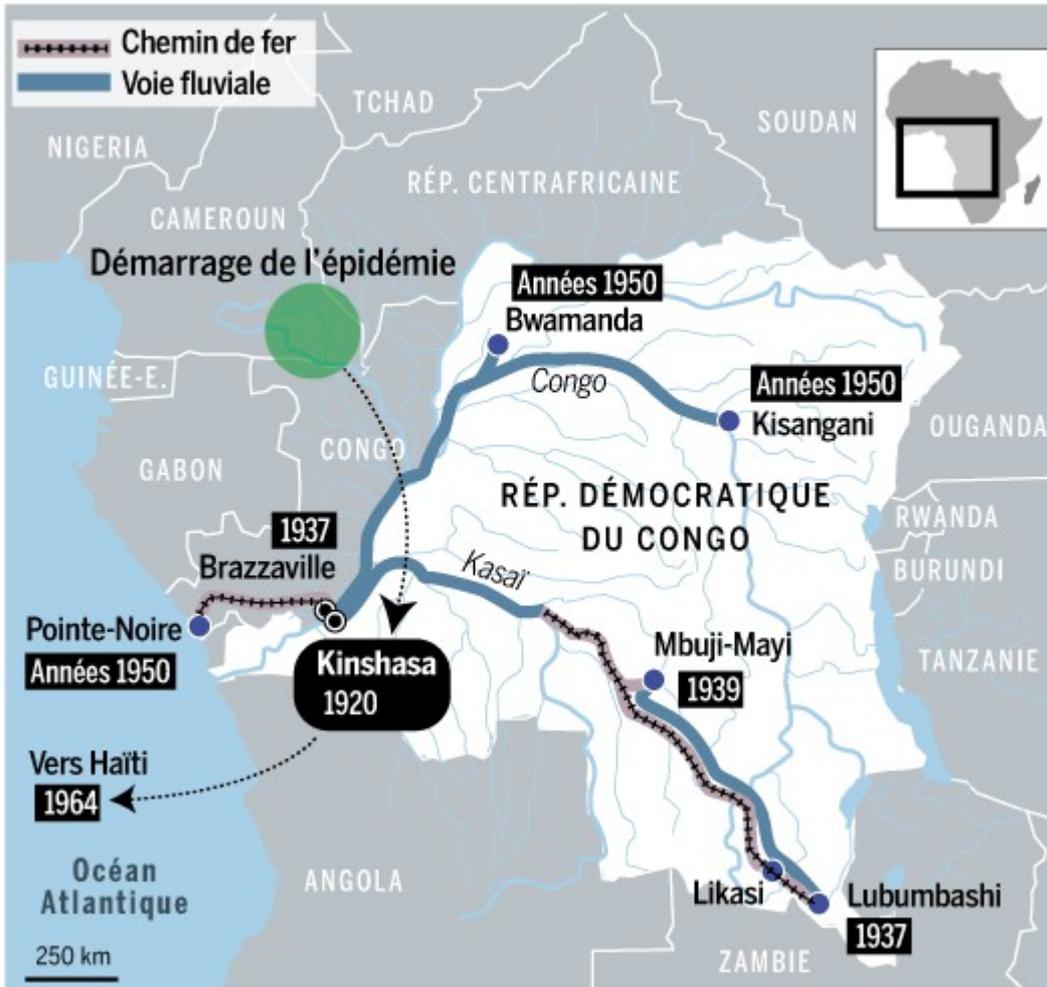
# L'étranger rejeté et combattu : infection & épidémies



3ème pandémie Choléra (1840 -1860) – John Snow - Londres 1853

# L'étranger rejeté et combattu : infection & épidémies

## Un virus sorti de la forêt camerounaise



## Virus de SIDA

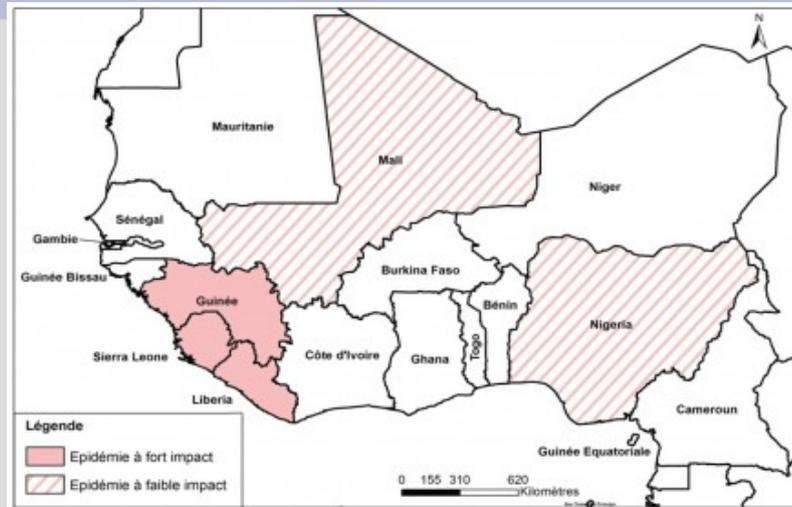
- 1980-1981 alerte du CDC
- 1982 1<sup>er</sup> cas en France
- 1983 Découverte du virus
- 1986 AZT
- 1990 Trithérapie
- Depuis 25 ans vers une pathologie chronique
- Recherche de vaccin

# L'étranger rejeté et combattu : infection & épidémies

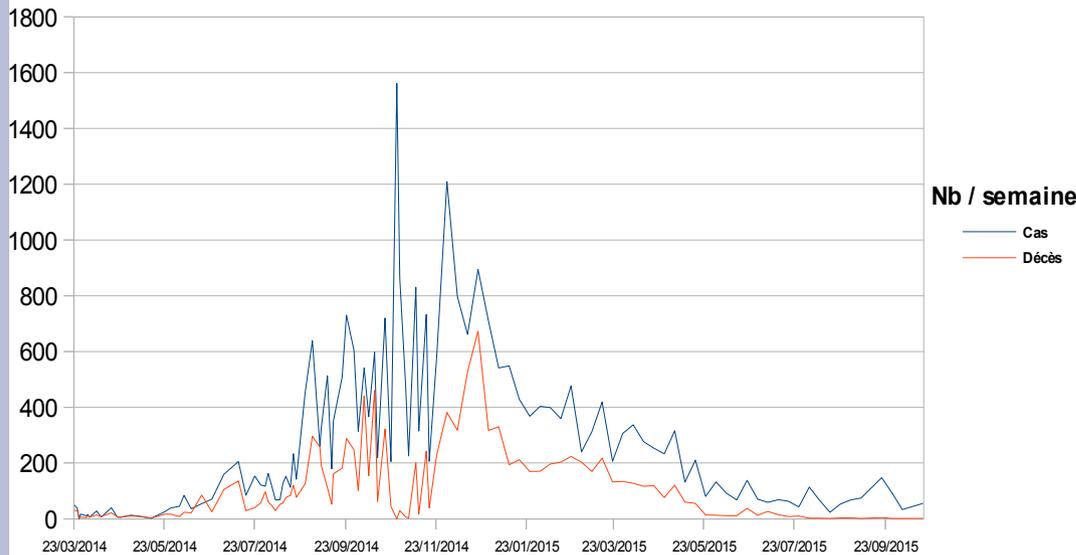
- Les explications irrationnelles
  - Punitons du ciel
  - Complot
- SIDA les conséquences
  - Démographique
    - 33 millions morts
    - Afrique sub-saharienne
  - Économique
    - Coût direct de la maladie
    - Coût indirect (production)
  - Sociale
    - Modification des comportements
    - Stigmatisation, exclusion

# L'étranger rejeté et combattu : infection & épidémies

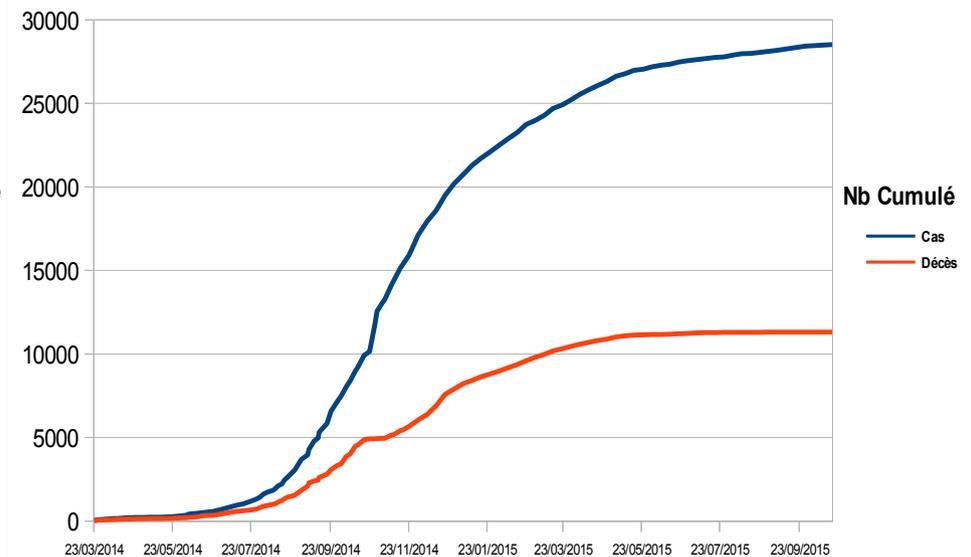
## Virus Ebola



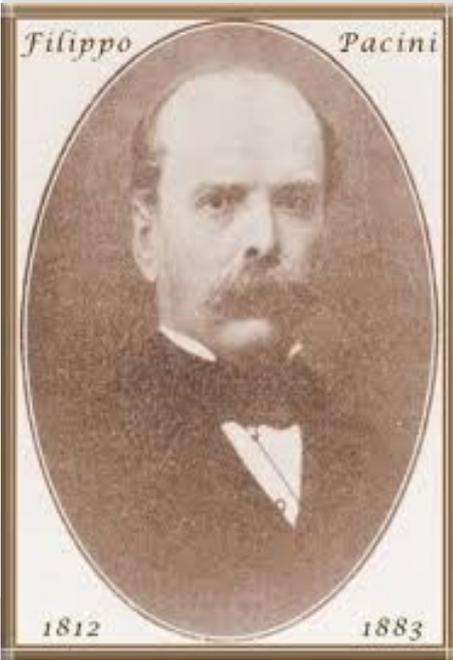
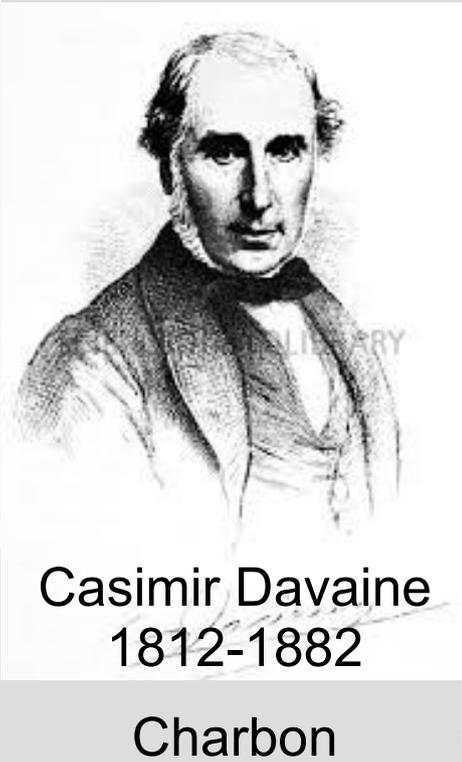
Epidémie du virus Ebola - 2014-2015



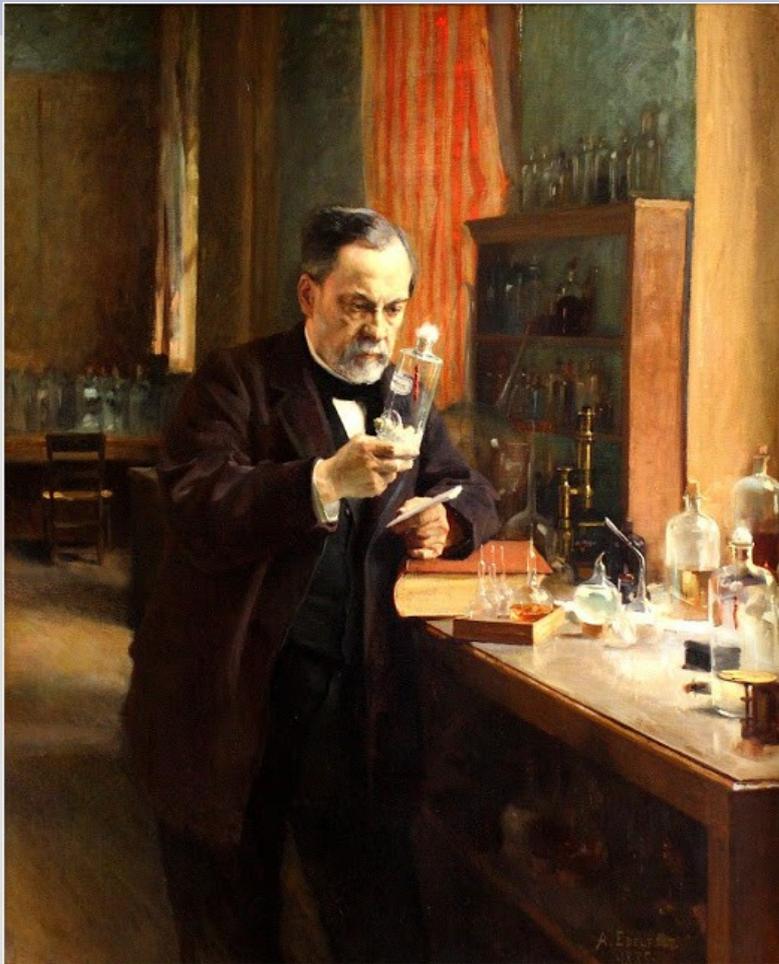
Epidémie du virus Ebola - 2014-2015



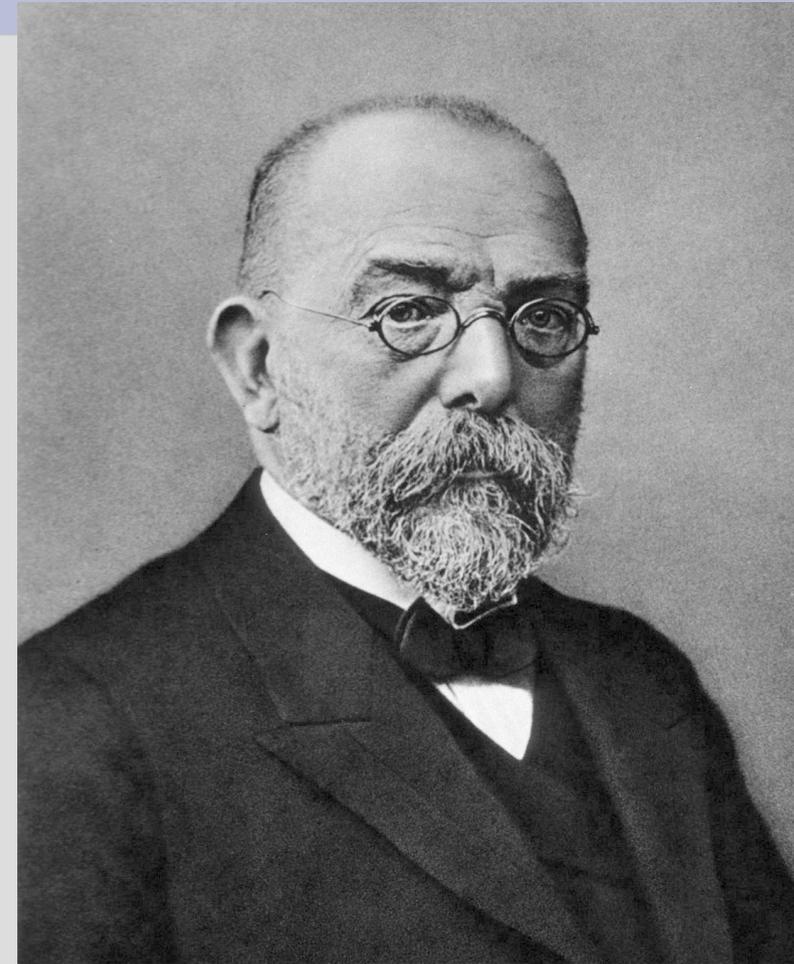
# L'étranger rejeté et combattu : infection & épidémies = microbes



# L'étranger rejeté et combattu : infection & épidémies = microbes



Louis Pasteur 1822-1895



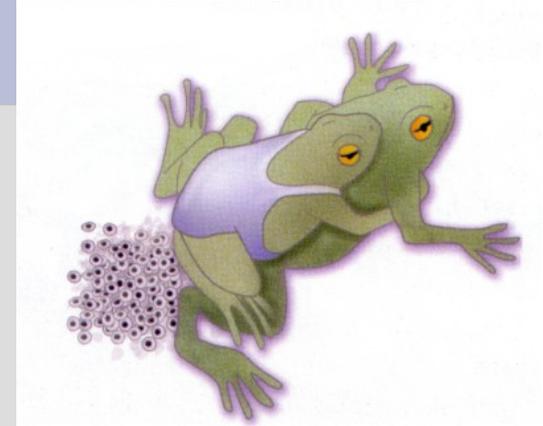
Robert Koch 1843-1910

La compétition franco-prussienne

# L'étranger rejeté et combattu : infection & épidémies = microbes

- Génération spontanée (sens commun)
  - Les crocodiles naissent de la boue du Nil, les souris de tas de chiffons
  - Aristote
  - Les Pères et docteurs de l'Église à partir de la Genèse
  - XVII<sup>ème</sup> siècle René Descartes
  - XVIII<sup>ème</sup> siècle John Needham, Georges Buffon
  - XIX<sup>ème</sup> siècle Felix Pouchet

# L'étranger rejeté et combattu : infection & épidémies = contagion



Lazzaro Spallanzani  
1729 - 1799

## EXERCITATIONES DE Generazione Animalium.

*Quibus accedunt quaedam*  
De Partu : de Membranis ac humoribus Uteri ;  
& de Conceptione.

AUTORE  
GUILIELMO HARVEO  
*Anglo, in Collegio Medicorum Londi-  
nensium Anatomæ & Chirurgiæ Professore.*



LONDINI, u<sup>m</sup>  
Typis Du-GARDIANIS ; impensis Octaviani  
Pulley in Cœmeterio Paulino.  
M. DC. LI.

William Harvey  
1578-1657

« Ex ovo omnia »

## ESPERIENZE Intorno alla Generazione DEGL'INSETTI

FATTE  
DA FRANCESCO REDI  
Accademico della Crusca.

E DA LUI SCRITTE IN VNA LETTERA  
ALL'ILLVSTRISSIMO SIGNOR  
CARLO DATI.

*Torva Impaginato.*



In Firenze per Francesco Costoli Stampatore Archiduciale  
Con licenza de' Superiori. 1674.

Francesco Redi  
1626 - 1697

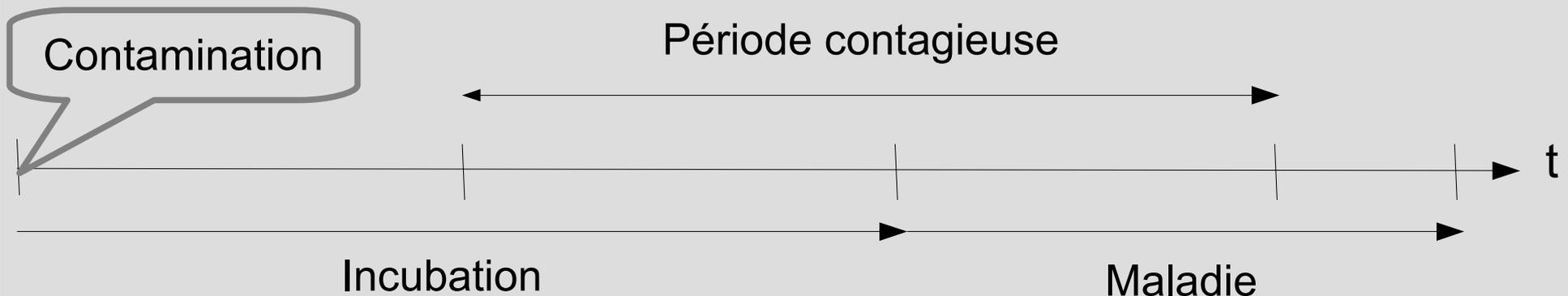
SAGGIO  
DI OSSERVAZIONI  
MICROSCOPICHE  
CONCERNENTI IL SISTEMA  
DELLA GENERAZIONE  
DE' SIGNORI  
DI NEEDHAM,  
E BUFFON.



# L'étranger rejeté et combattu : infection & épidémies = microbes

- Postulat de Koch 1884
  - Le micro-organisme doit être retrouvé chez tous les individus présentant la maladie.
  - Le micro-organisme doit pouvoir être isolé et cultivé.
  - Le micro-organisme ainsi cultivé réinjecté doit provoquer la maladie
  - Le micro-organisme doit à nouveau pouvoir être isolé de l'individu ainsi contaminé
- Limites et adaptations
  - Porteurs sains
  - Bactéries ou virus non cultivables
  - Microscopie électronique
  - Génomique

# L'étranger rejeté et combattu : infection & épidémies : la contagion



- Le risque dépend de plusieurs facteurs
  - Virulence
  - Voie de contamination
  - Protection naturelle ou « médicale »
  - Porteurs sains
- Taux de reproduction
  - $R_0$  taux de reproduction de base
  - $R_n$  taux de reproduction net

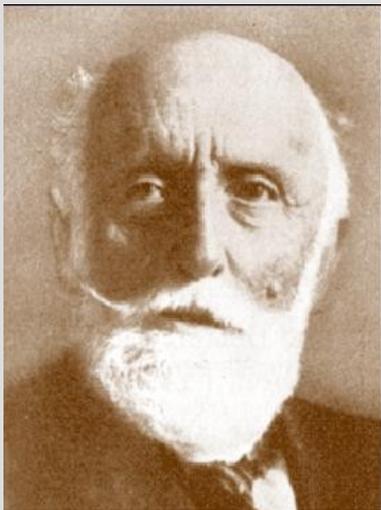
RO :

- Rougeole 15 à 20
- Coqueluche 15 à 17
- Varicelle 10 à 12
- Oreillons 10 à 12
- Zika 3 à 6
- SRAS 2
- SIDA 2 à 5
- Grippe 1,5 à 2,5
- Ebola 2

# L'étranger rejeté et combattu : Virus

Le virus de la mosaïque du tabac de la maladie à son identification

1883



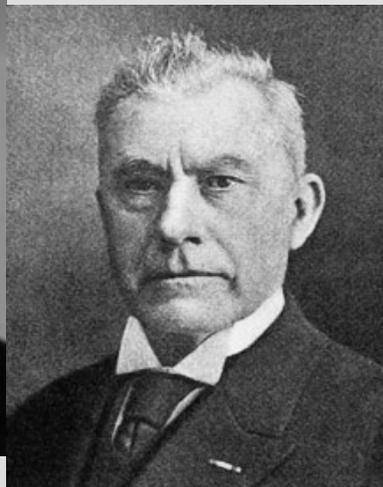
**Adolf Mayer**  
(1843-1942)

1892



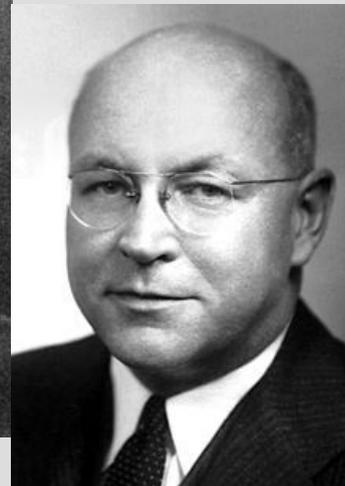
**Dmitri Ivanovsky**  
(1864-1920)

1898



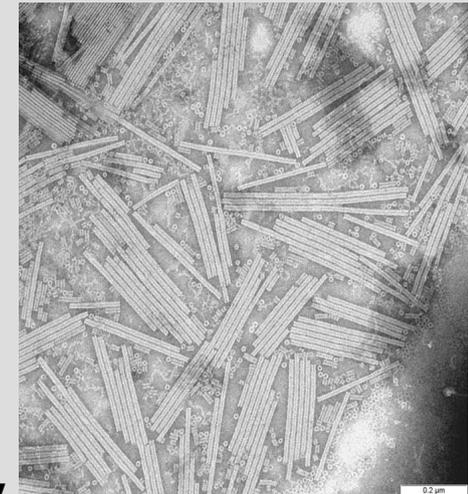
**Martinus Beijerinck**  
(1851-1931)

1935



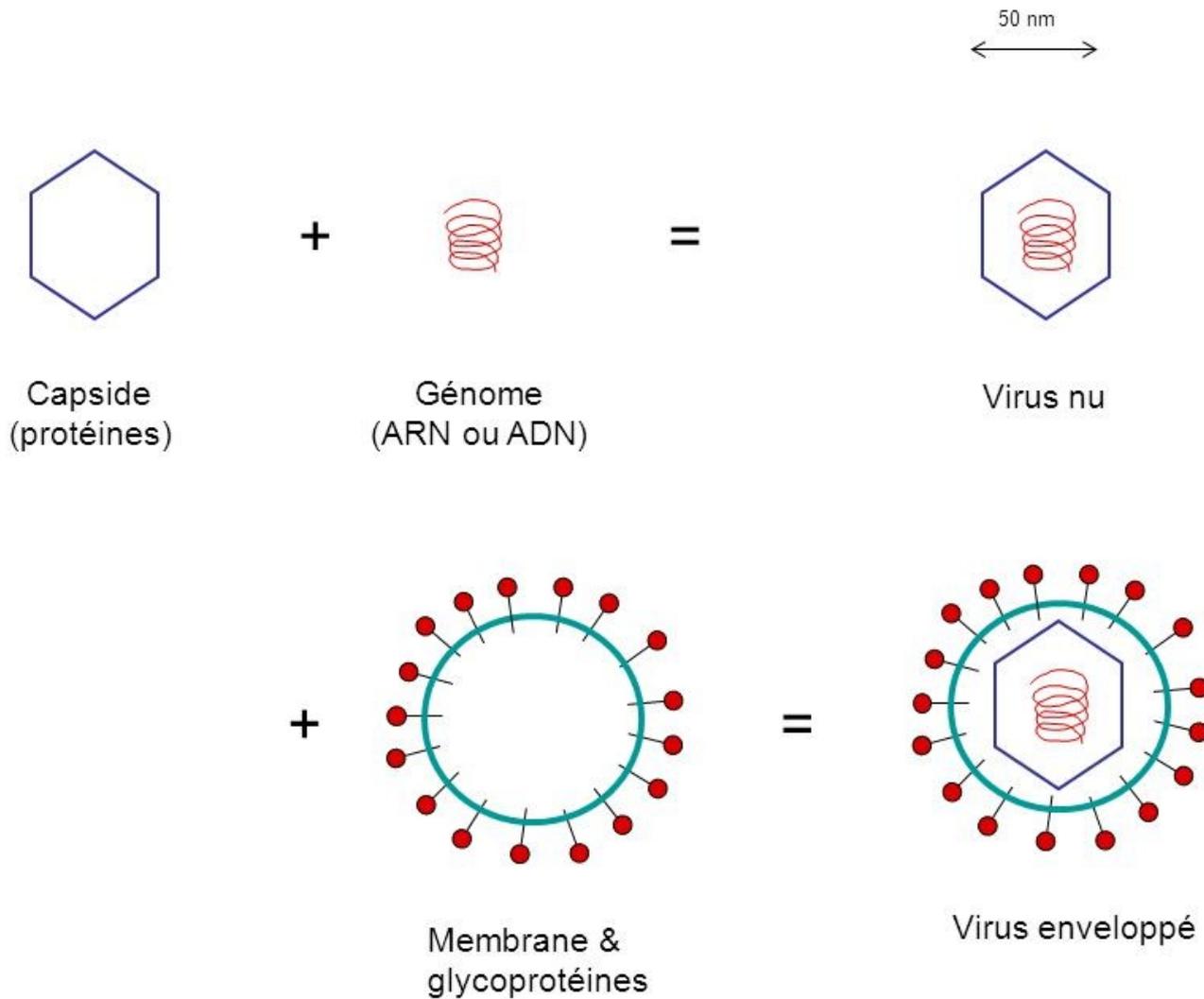
**Wendell M. Stanley**  
(1904-1971)

1939



**Gustav Kausche**  
(1901-1960)

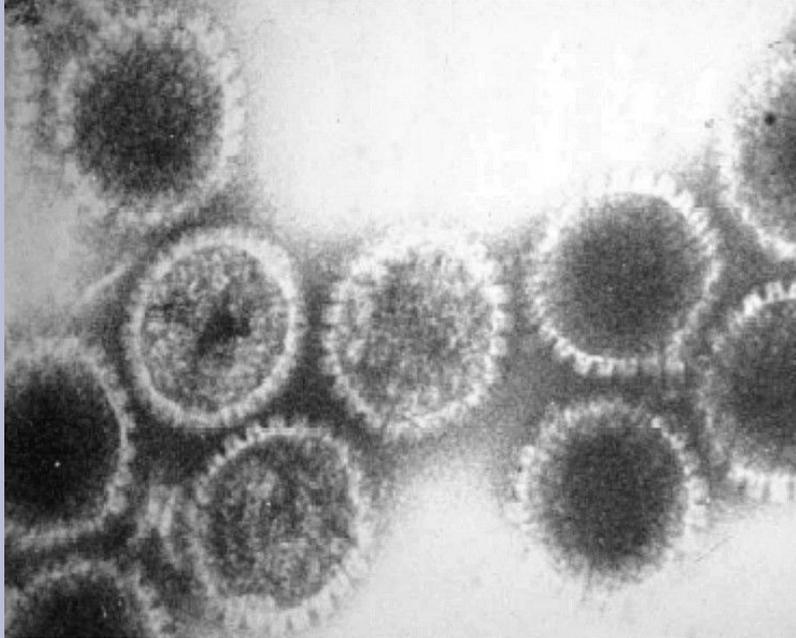
# L'étranger rejeté et combattu : Virus



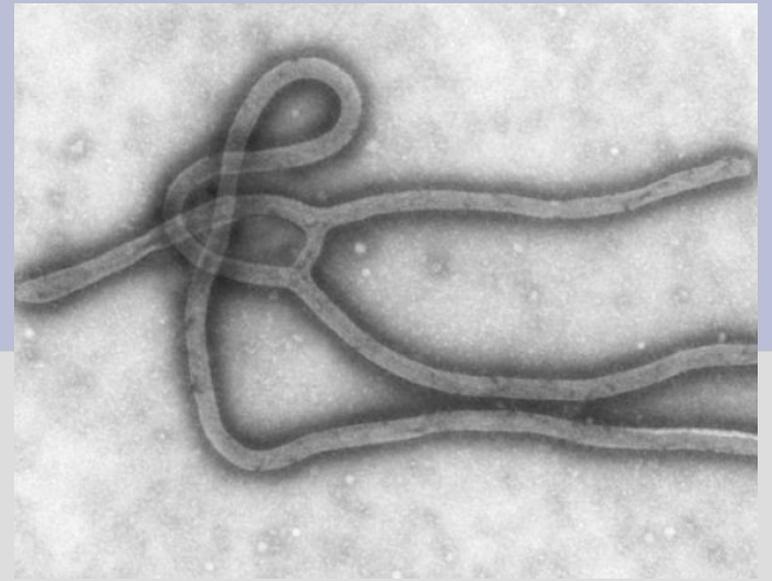
# L'étranger rejeté et combattu : Virus

- Virus à ADN
  - Adénovirus, herpes, hépatite B, variole, mononucléose infectieuse, papillomavirus...
- Virus à ARN
  - SRAS, Ebola, fièvre jaune, Zika, hépatite C, Grippe, rougeole, chikungunya.....
- Virus à ARN avec transcriptase inverse
  - HIV

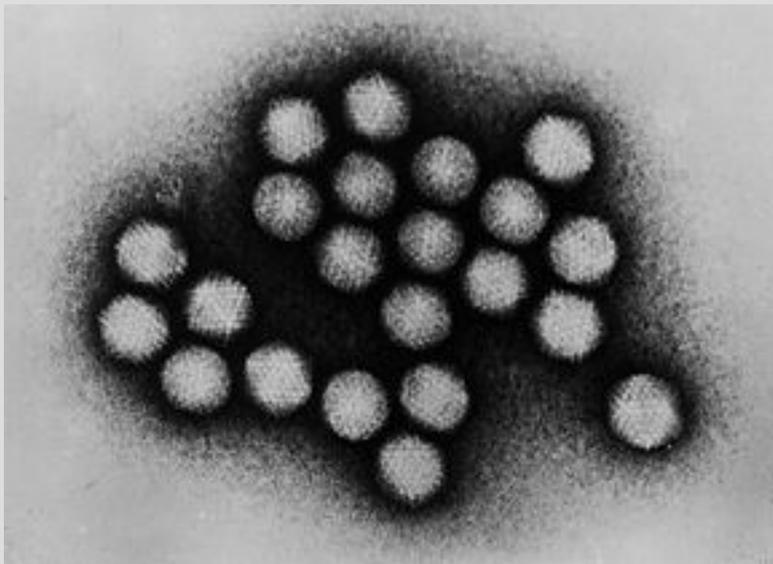
# Virus



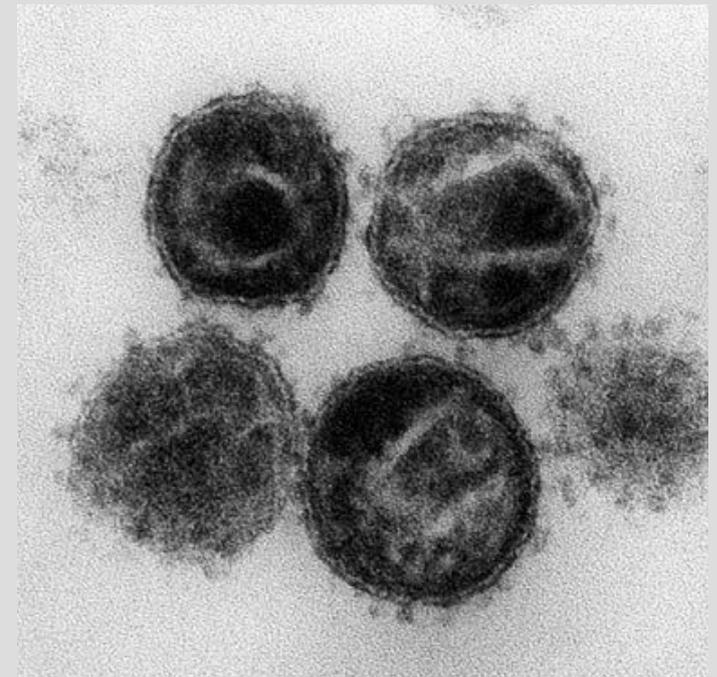
Herpes virus



Virus Ebola



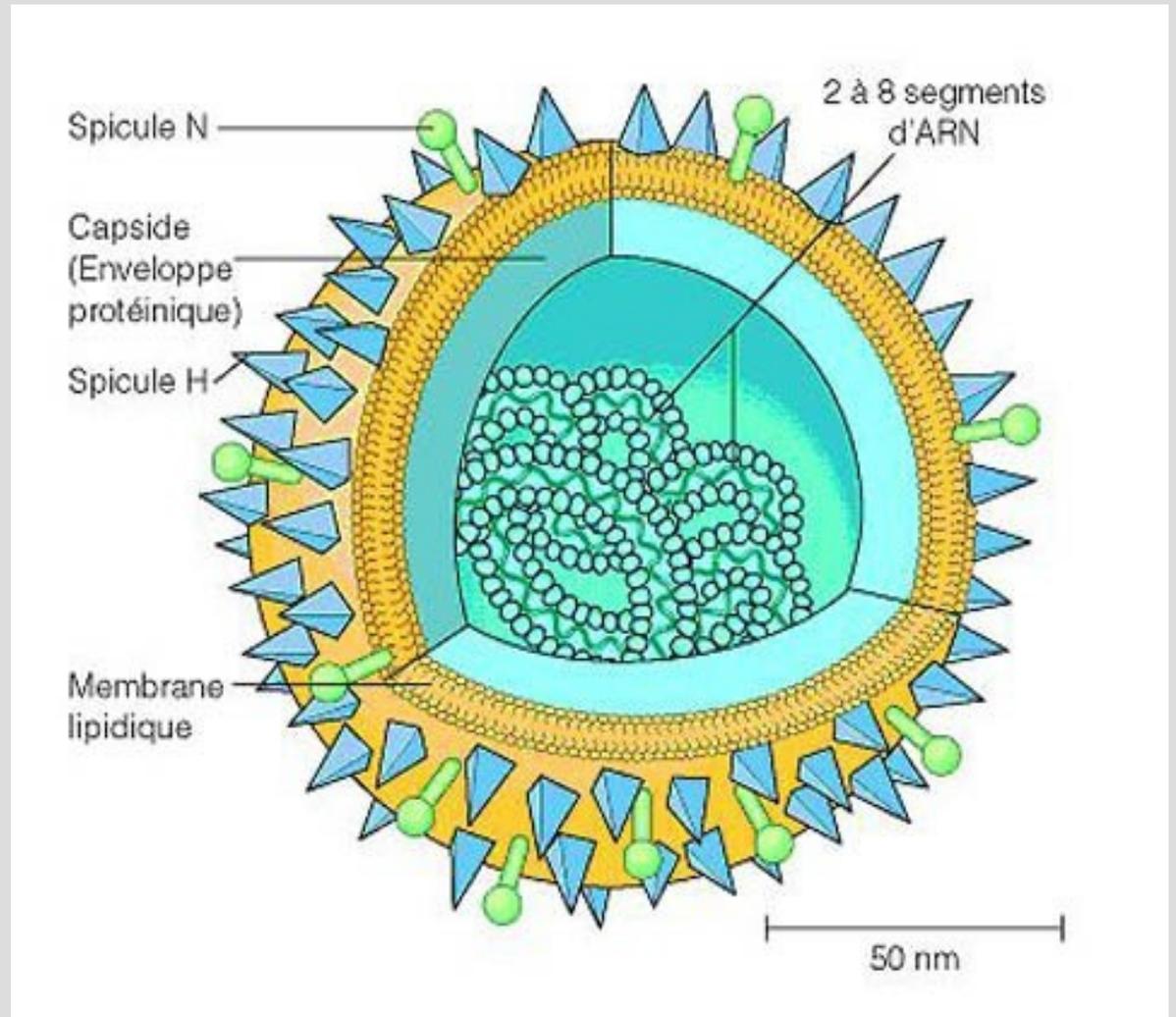
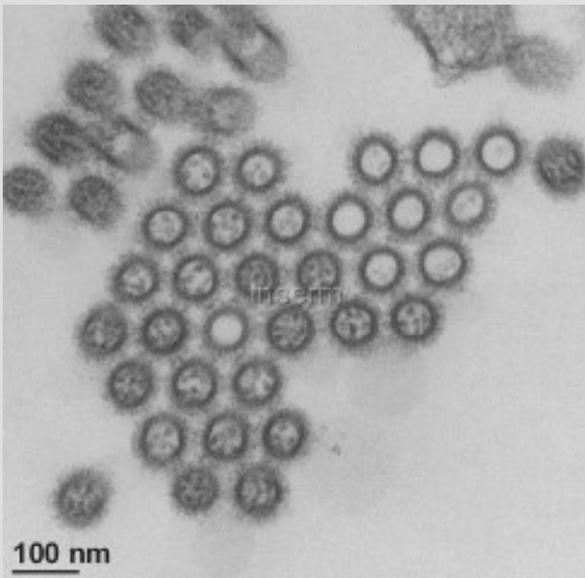
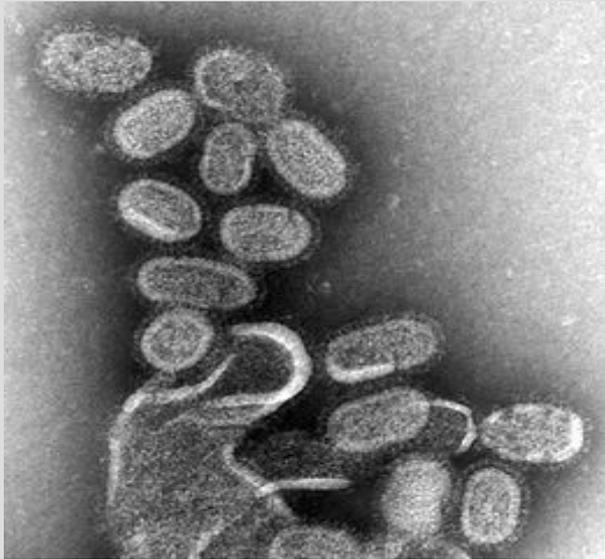
Adenovirus



Virus HIV

# Virus

## Myxovirus influenzae : la grippe

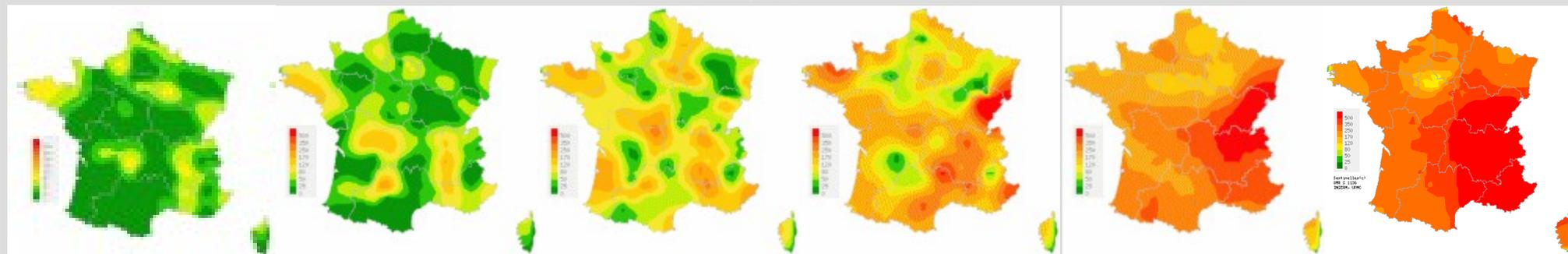


# Virus

## Myxovirus influenzae : la grippe

2016

Source : <http://www.sentiweb.fr>



S. 47

S48

S49

S50

S51

S52

Semaine 50 – 2016 1ère semaine de dépassement du seuil épidémique (178/100 000)

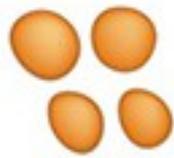
Le virus A(H3N2) est très majoritairement détecté dans les prélèvements

Recommended composition of influenza virus vaccines for use in the 2016-2017 northern hemisphere influenza season (WHO 25 February 2016)

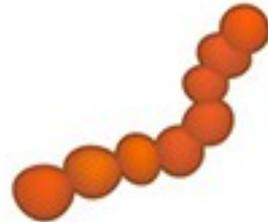
It is recommended that trivalent vaccines for use in the 2016-2017 influenza season (northern hemisphere winter) contain the following:

- an A/California/7/2009 (H1N1)pdm09-like virus;
- an A/Hong Kong/4801/2014 (H3N2)-like virus;
- a B/Brisbane/60/2008-like virus.

# L'étranger rejeté et combattu : Bactéries



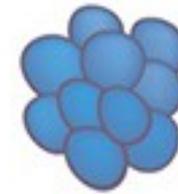
COCCI



COCCI EN CHAÎNE  
(streptocoque)



DIPLOCOQUES  
(pneumocoque)



COCCI EN AMAS  
(staphylocoque)



COCCOBACILLE



BACILLE



BACILLE FUSIFORME



VIBRIONS



SPIRILLE



BORRELIA



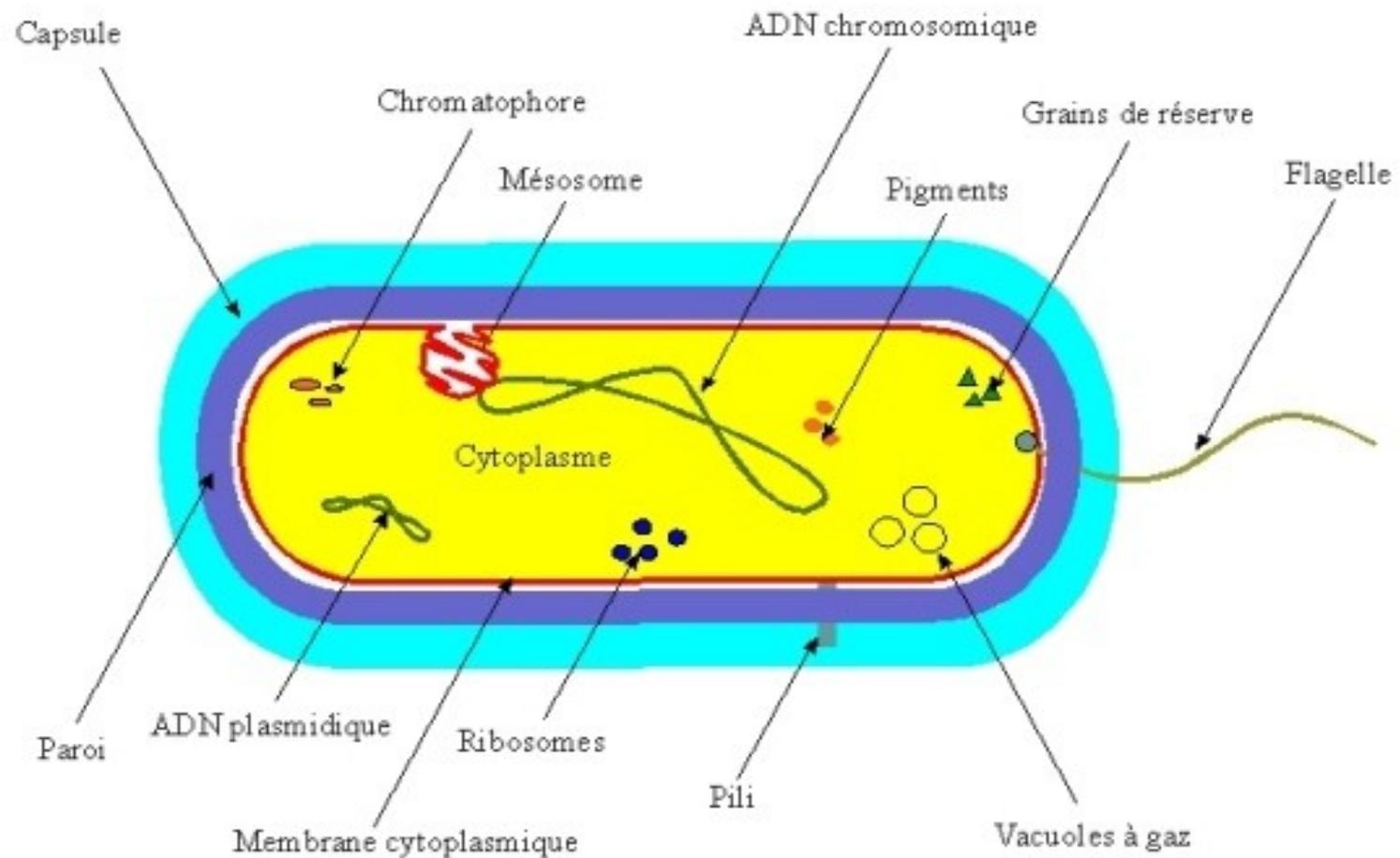
TREPONÈME



LEPTOSPIRE

# L'étranger rejeté et combattu : Bactéries

## cellule bactérienne

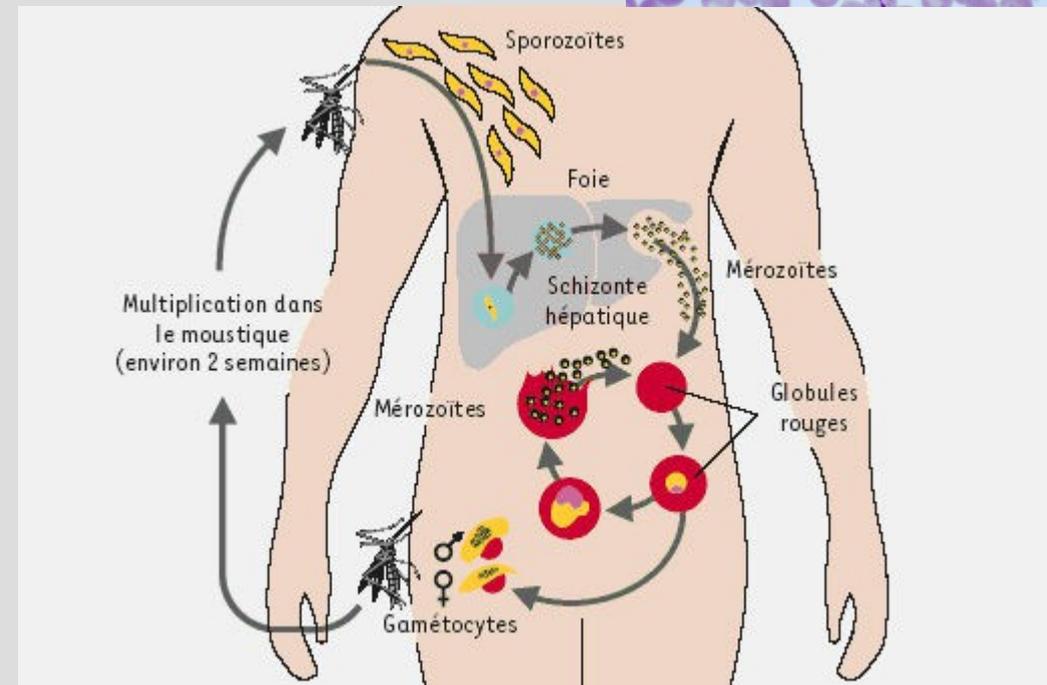
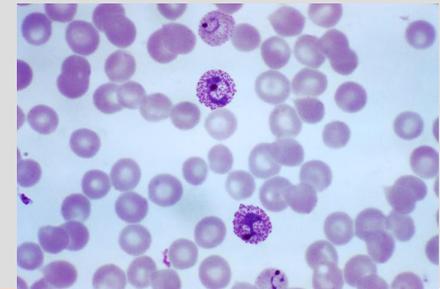


# L'étranger rejeté et combattu : parasites eucaryotes : protozoaires

- Entamoeba histolytica : amibiase
  - Eau
- Toxoplasme : toxoplasmose
  - Kystes ou œufs (animaux à sang chaud)
- Trypanosome : trypanosomiase ou maladie du sommeil
  - Mouche tsé-tsé
- Leishmania : leishmaniose
  - Phlébotome femelle (moucheron)
- Trichomonas : trichomonase
  - Maladie sexuellement transmissible

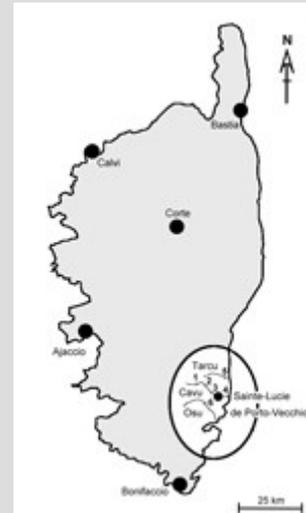
# L'étranger rejeté et combattu : parasites eucaryotes : protozoaires

- Plasmodium (vivax, falciparum, malariae...)
  - Anophèle femelle
  - 212 millions de cas et 429 000 décès (2015)
  - Afrique subsaharienne 90% des cas
  - Prévention
    - Moustiquaires
    - Lutte anti-vectorielle
  - Traitement
    - Antipaludiques
  - Résistance



# L'étranger rejeté et combattu : parasites eucaryotes : métazoaires

- Plathelminthes (vers plats)
  - Trématodes
    - Ténias et schistosomes (bilharziose)
  - Cestodes
    - Fasciola hepatica (douves)
- Némathelminthes (nématodes, vers ronds)
  - Filaires (Loase, onchocercose, filariose lymphatique)
  - Ascaris
  - Oxyures



# L'étranger rejeté et combattu : parasites eucaryotes : Champignons

- Candidas
- Tricophyton
- Aspergillus
- Histoplama
- Pneumocystis



CENTERS FOR DISEASE CONTROL

June 5, 1981 / Vol. 30 / No. 21

**MMWR**

MORBIDITY AND MORTALITY WEEKLY REPORT

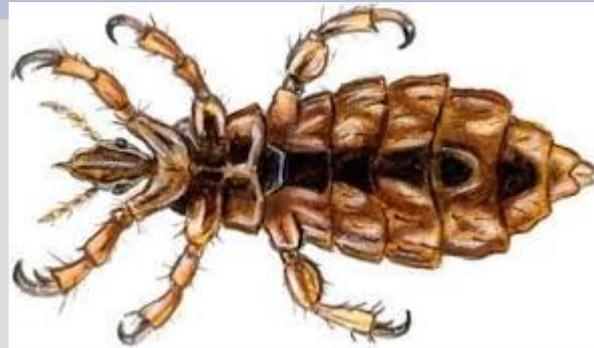
248	Epidemiologic Notes and Reports
249	Dengue Type 4 Infections in U.S. Travelers to the Caribbean
260	Pneumocystis Pneumonia - Los Angeles
	Current Trends
262	Measles - United States, First 20 Weeks
263	Risk Factor-Prevalence Survey - Utah
265	Surveillance of Childhood Lead Poisoning - United States
	International Notes
261	Quarantine Measures

*Pneumocystis Pneumonia - Los Angeles*

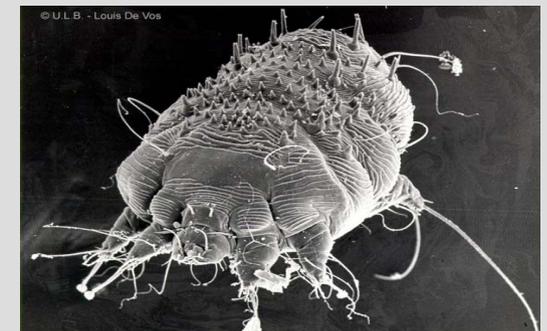
In the period October 1980-May 1981, 5 young men, all active homosexuals, were treated for biopsy-confirmed *Pneumocystis carinii* pneumonia at 3 different hospitals in Los Angeles, California. Two of the patients died. All 5 patients had laboratory-confirmed previous or current cytomegalovirus (CMV) infection and candidal mucosal infection. Case reports of these patients follow.

Patient 1: A previously healthy 33-year-old man developed *P. carinii* pneumonia and oral mucosal candidiasis in March 1981 after a 2-month history of fever associated with

# L'étranger rejeté et combattu : parasites eucaryotes : insectes



Action propre  
Vecteurs de maladies

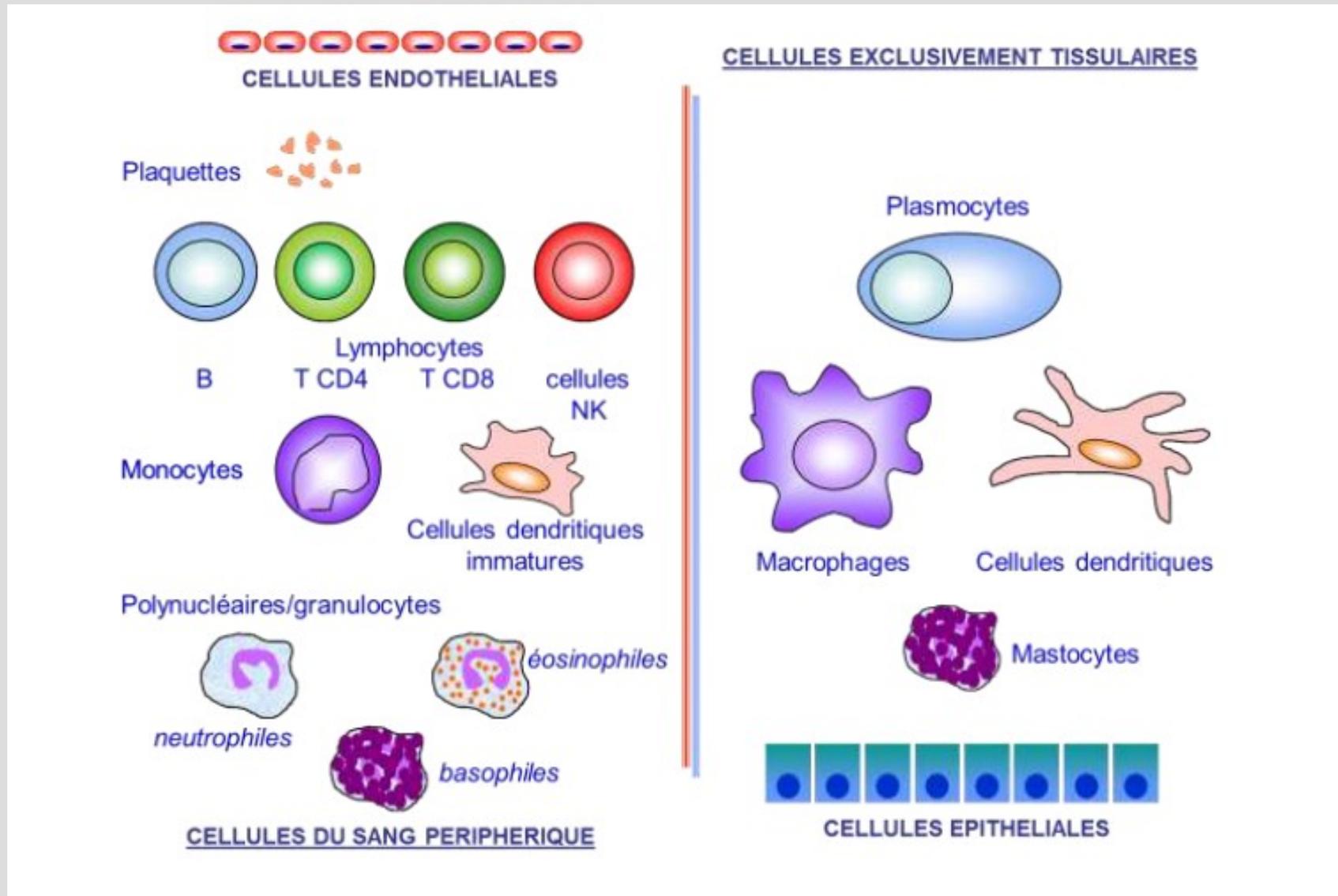


# L'étranger rejeté et combattu : la défense

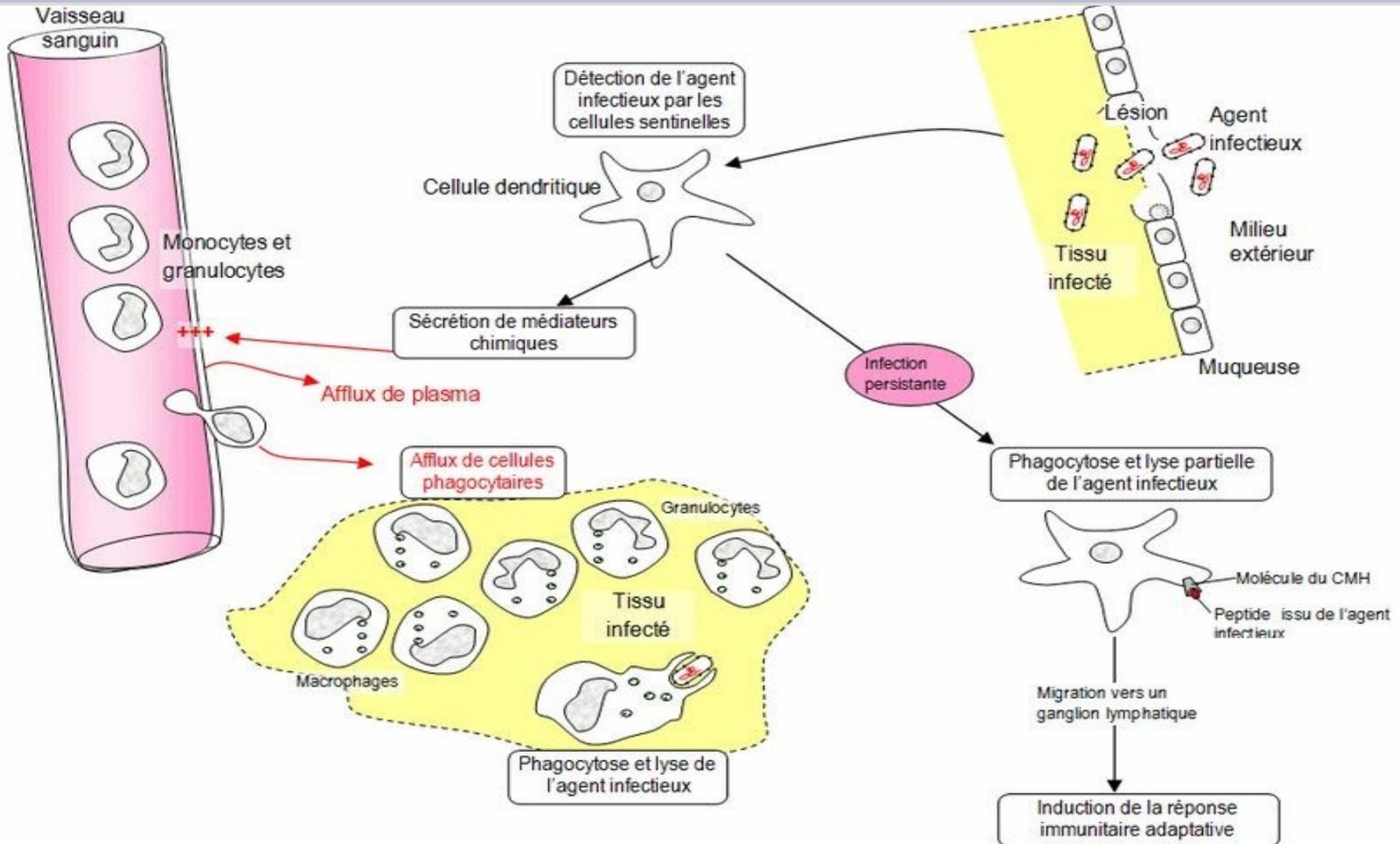
## Les barrières naturelles

	Mécanique	Chimique	Biologique
Peau	Epiderme Sueur	Sébum Acidité pH 4-5	« Flore » cutanée
Tube digestif	Muqueuse	Mucus pH estomac 2	« Flore » digestive
App. respiratoire	Muqueuse Cellules ciliées	Mucus	
Rhino-pharynx	Muqueuse	Mucus	« Flore »
App. uro-génital	Muqueuse	Mucus	« Flore » vaginale
Oeil	Muqueuse & cornée Clignements	Larmes	

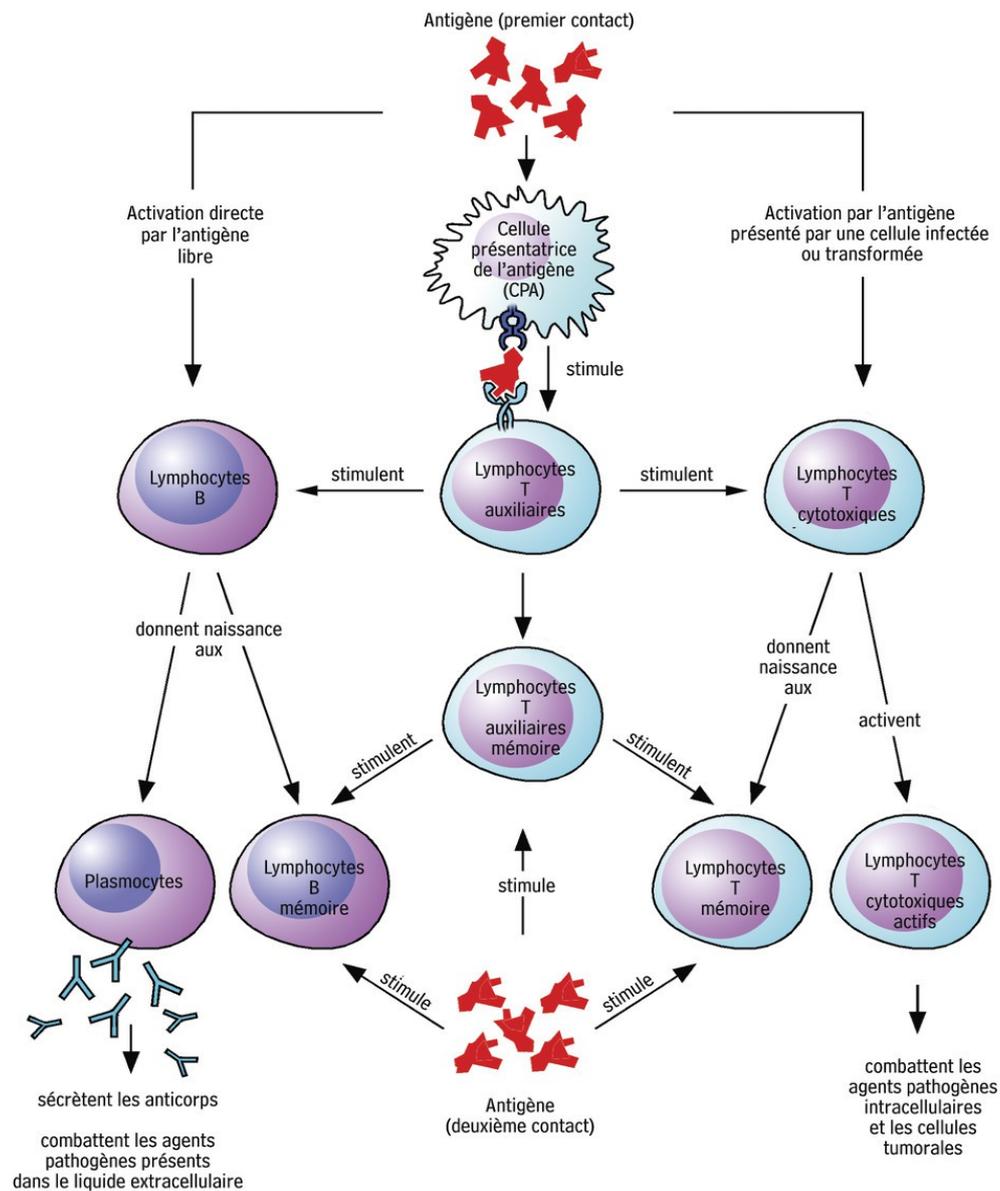
# L'étranger rejeté et combattu : la défense l'immunité : les cellules



# L'étranger rejeté et combattu : la défense l'immunité : immunité innée



# L'étranger rejeté et combattu : la défense l'immunité : immunité adaptative



# L'étranger rejeté et combattu : la défense

## Le soi et le non soi

- Le lymphocyte T reconnaît les antigènes via un récepteur appelé TCR
- Lors du développement lymphocytaire T dans le thymus sont générés des lymphocytes porteurs de TCR très différents au hasard des combinaisons moléculaires ( $10^8$  combinaisons)
- Les cellules expriment à leur surface les molécules du complexe majeur d'histocompatibilité (gènes du système HLA)
- Une sélection dans le thymus fera disparaître tous les T lymphocytes dont le récepteur TCR réagirait avec les propres molécules de l'individu.

# L'étranger rejeté et combattu : la défense l'antisepsie et l'asepsie



John Lister 1827-1912



Ignace Semmelweis 1818-1865

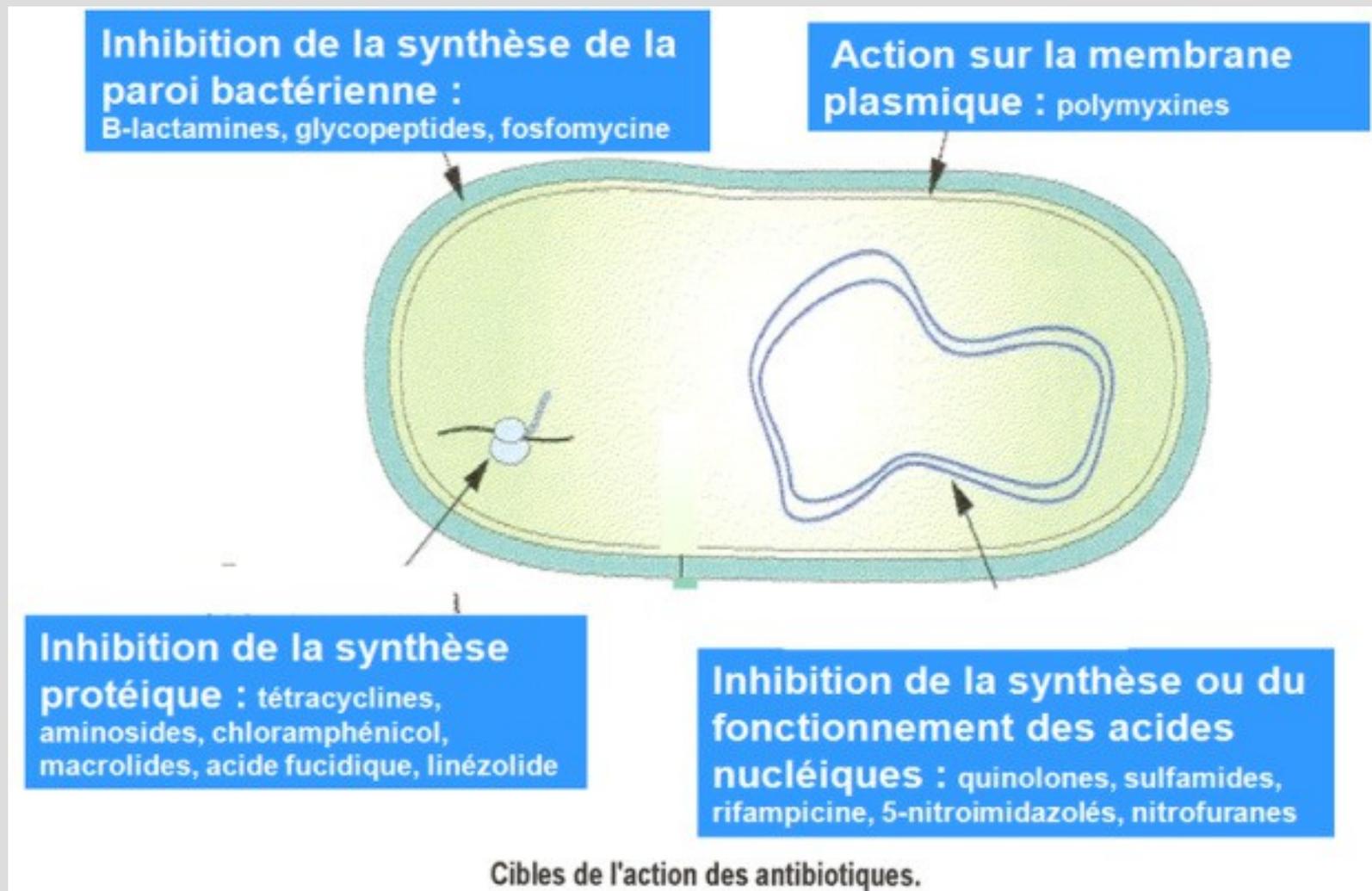


Louis Pasteur 1822-1895

Du lavage des mains à l'antisepsie pas le phénol et à l'asepsie

=> développement de la chirurgie

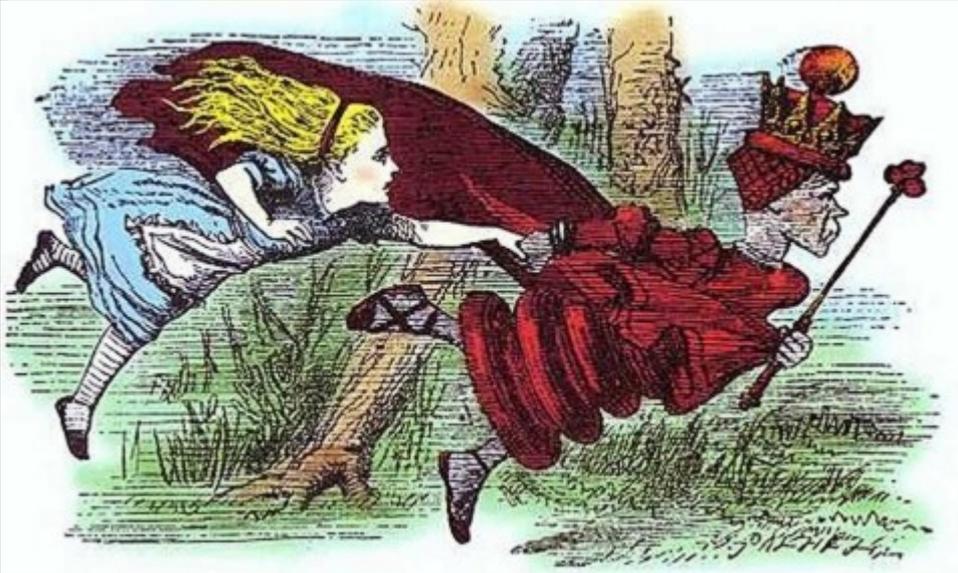
# L'étranger rejeté et combattu : la défense les anti-microbiens



# L'étranger rejeté et combattu : le combat que l'on croyait gagné

- 1967 William Stewart (Surgeon general des EU) : « Le chapitre des maladies infectieuses est clos »
  - Hygiène
  - Sérums
  - Vaccins [éradication de la variole 1980]
  - Anti-infectieux (antibiotiques en particulier)
  - Progrès de la sciences.....
- Mais.....
  - SIDA
  - Autres maladies émergentes (SRAS, Ebola, Zika...)
  - Antibiorésistances et absence de nouveaux antibiotiques
  - Bioterrorisme
  - .....

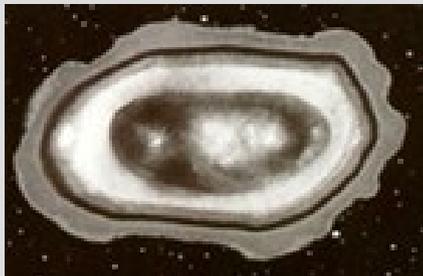
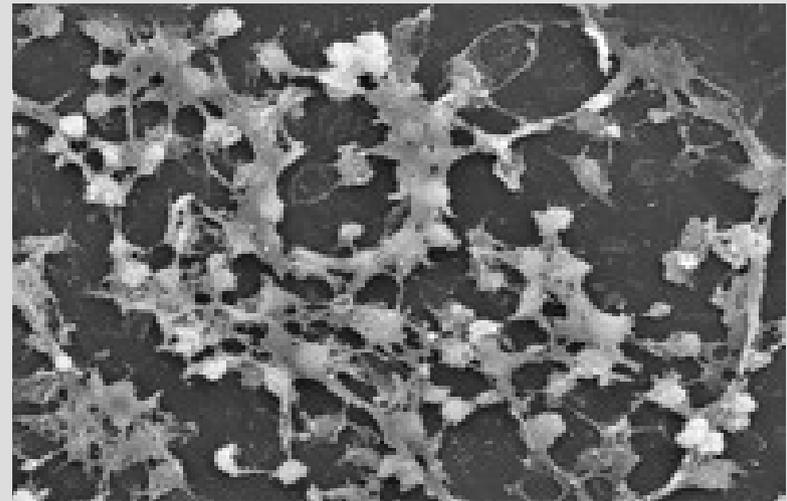
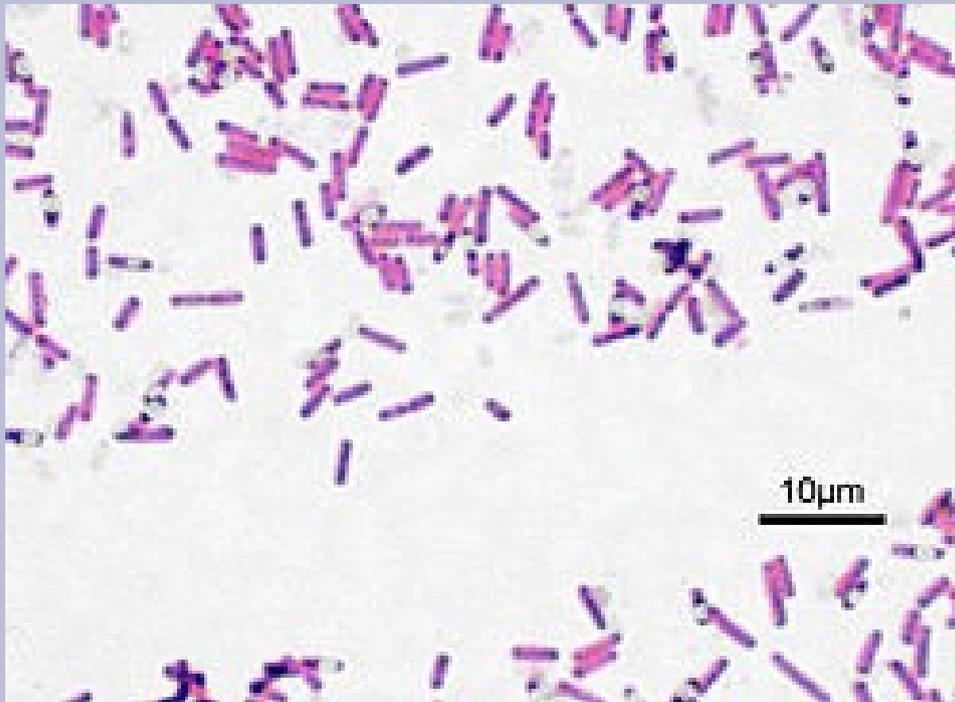
# L'étranger rejeté et combattu : la course à l'armement



- Ici, vois-tu, on est obligé de courir tant qu'on peut pour rester au même endroit  
De l'autre coté du miroir

Théorie de la coévolution (ou théorie de la reine rouge)  
Leigh Van Valen (1935-2010)

# L'étranger rejeté et combattu : la course à l'armement (bactéries)



**Sporulation : Bacillus subtilis**

**Bacillus, Clostridium**



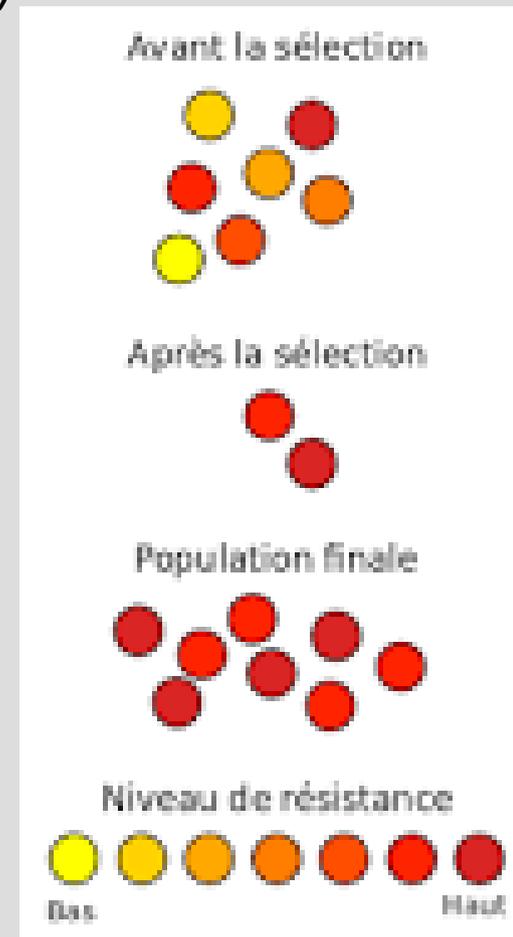
**Biofilm : Staphylocoque doré**

# L'étranger rejeté et combattu : la course à l'armement (génétique bactérienne)

- Mutation

- Spontanée (hasard) ou induite (ex radiation)
- Brusque
- Stable et transmissible (si viable)
- Rare ( $10^{-6}$  à  $10^{-9}$ )
- Indépendante et spécifique
- Neutre ou procurant un avantage compétitif

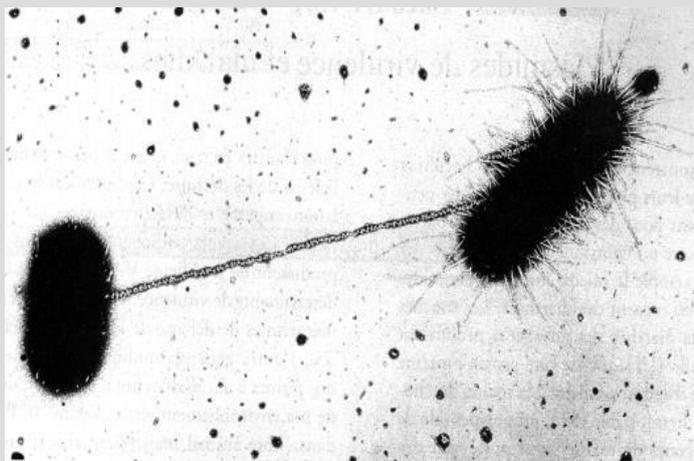
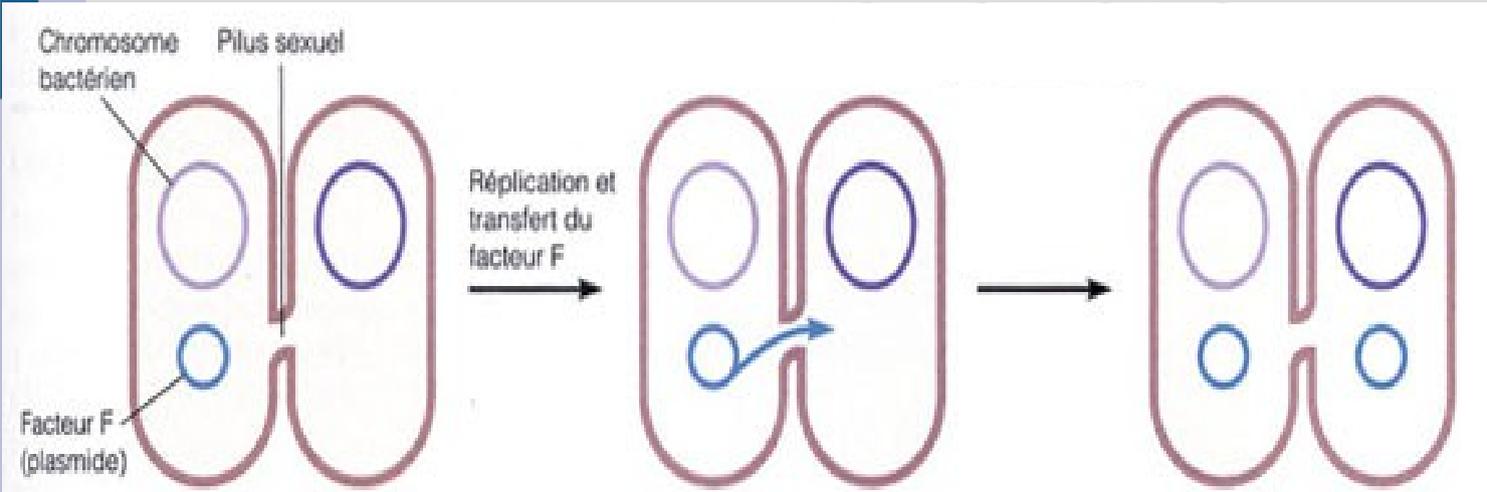
=> Poly-antibiothérapie



# L'étranger rejeté et combattu : la course à l'armement (génétique bactérienne)

- Transfert de matériel génétique
  - Conjugaison ou sexualité bactérienne

Joshua Lederberg  
prix Nobel 1958



MONOGRAPHIES DE L'UNIVERSITÉ MCGILL

H. L. STAMEN, et F. JACOB  
avec la collaboration de Pierre Curie

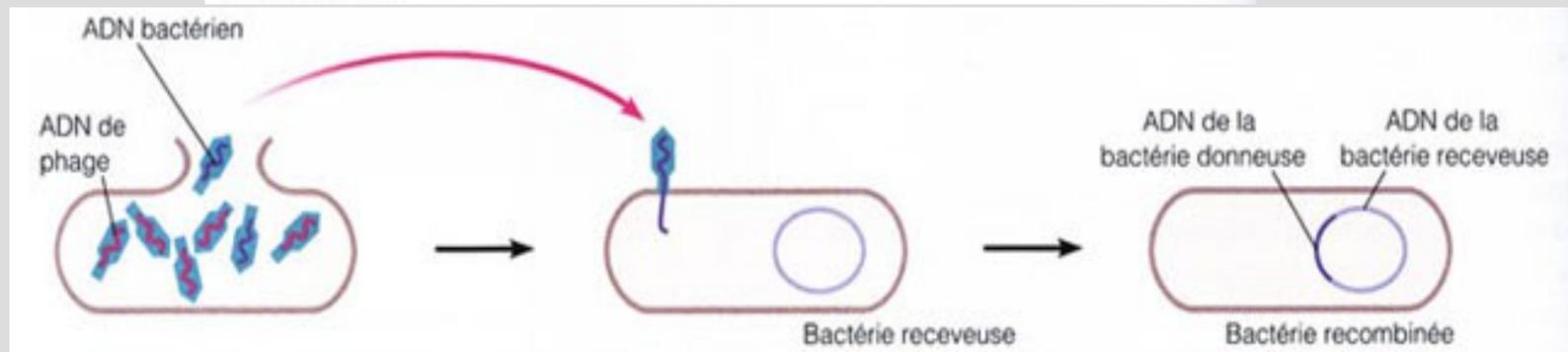
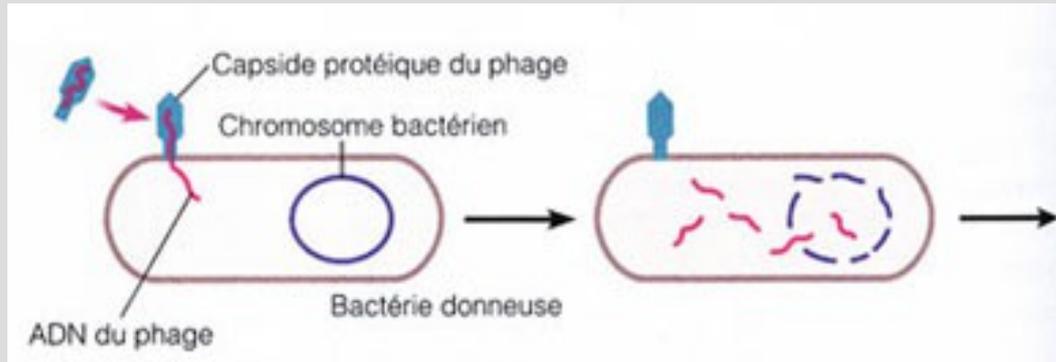
LA SEXUALITÉ  
DES BACTÉRIES

PARUSSI, SPANGLER, LIPPITT  
Traduction de Pierre Curie

MAISON DE CIJ. BENTON  
ÉDITEUR DE LIVRES ET DE JOURNAUX  
10, RUE DE LA MONTAGNE, 1000 MONTREAL  
1958

# L'étranger rejeté et combattu : la course à l'armement (génétique bactérienne)

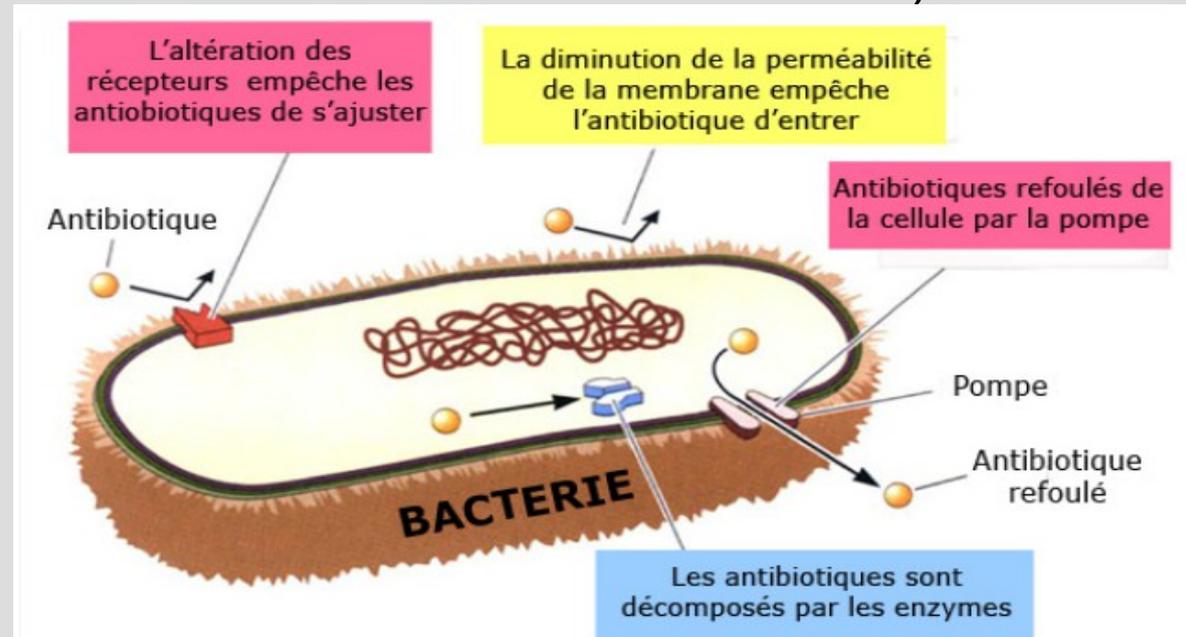
- Transfert de matériel génétique
  - Transduction



# L'étranger rejeté et combattu : la course à l'armement (bactéries)

- Résistance aux antibiotiques

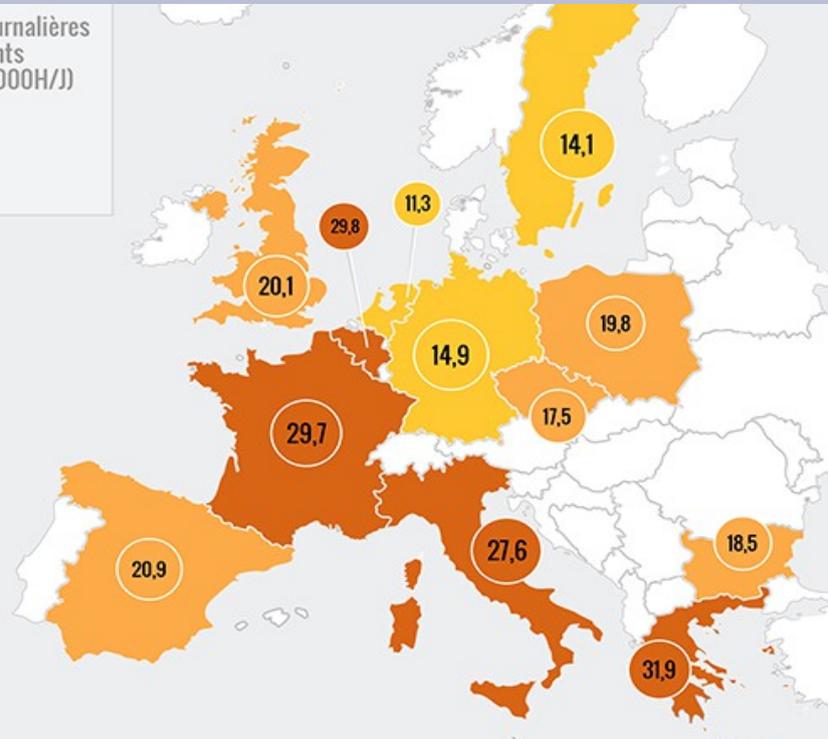
- Brouillage (Inactiver l'antibiotique ou le rendre inoffensif)
- Blindage (Empêcher l'accès de l'antibiotique à sa cible ou l'expulser)
- Camouflage (Modifier la cible de l'antibiotique et la rendre insensible à son action)
- Esquive (Substituer à la cible un autre non vulnérable)



# L'étranger rejeté et combattu : la course à l'armement (bactéries)

Doses Définies Journalières pour 1000 Habitants et par Jour (DDJ/1000H/J)

- > à 25
- de 15 à 25
- < à 15



AUJOURD'HUI



DEMAIN ?

En France :

Rapport J. Carlet & P. Le Coz juin 2015

- 150 000 patients concernés
- 12 500 décès

Dans le monde :

Rapport annuel de l'OMS.

Réunion intergouvernementale à l'ONU septembre 2016

- 200 000 nouveaux nés meurt d'infections antibiorésistantes
- Épidémies de typhoïde résistante
- Tuberculose multirésistante

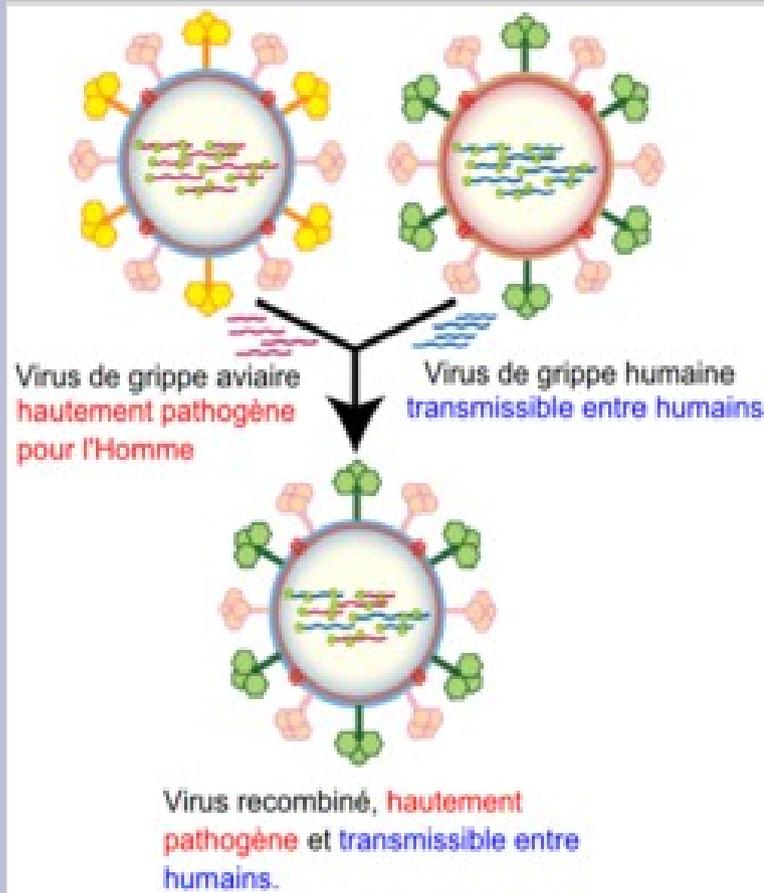
Rapport O' Neill mai 2016

- 700 000 décès par an
- Perspective 2050 10 millions de décès > cancer

# L'étranger rejeté et combattu : la course à l'armement (bactéries)

- Les causes
  - Mésusage
    - Affections non bactériennes
    - Traitements mal conduits (dose, longueur du traitement)
  - Usage animale non lié au traitement d'une infection
  - Rejets
- « Remèdes »
  - Hygiène et maîtrise environnement
  - Vaccination (hommes et animaux)
  - Diagnostic rapide
  - Bons usages - Information
  - Alternatives
  - Surveillance

# L'étranger rejeté et combattu : la course à l'armement (Virus)



Erreur de réplication en particulier virus à ARN

Réarrangement génomique

Franchissement de la barrière d'espèce (rôle de la proximité avec les animaux d'élevage ou sauvages)

Modifications climatiques par un rôle en particulier sur le vecteur

Nécessité d'une surveillance internationale multidisciplinaire

# L'étranger rejeté et combattu : les failles les déficits immunitaires spontanés

- Causes génétiques
  - Survenue d'infections sévères
  - Déficiets immunitaires combinés sévères (bébé bulle)
  - Déficiets touchant divers voies de l'immunité
- Causes liées à l'âge
  - Vieillessement cellulaire
  - Le système immunitaire vieillit comme le reste
  - Atteintes des barrières cutané-muqueuses
  - Atteintes surtout de l'immunité adaptative cellulaire
    - Réactivation de maladie virale, tuberculose, candidose
  - Impact des maladies chroniques
  - Malnutrition et carence

# L'étranger rejeté et combattu : les failles les déficits immunitaires acquis

- Traitements « immuno-déprimants »
  - Cortisone
  - Immunosuppresseurs
- Maladies chroniques
  - Diabète
  - Insuffisance respiratoire ou rénale
  - Cancer
  - Hémopathies (drépanocytose)
- Dénutrition et carences
- Affections virales
  - Virus de l'immunodéficience humaine (VIH)

# L'étranger rejeté et combattu : les failles les déficits immunitaires acquis : le SIDA

- Les virus s'attaquent aux lymphocytes T auxiliaires (CD4)
- Les CD4 activent les lymphocytes T cytotoxiques (CD8) spécifiques et les B lymphocytes produisant les anticorps.
- Le virus mute rapidement
- Course poursuite entre CD8 et virus tant que les CD4 sont suffisants
- Épuisement des CD4
- Complications
  - Infections opportunistes
  - Cancer

# L'étranger rejeté et combattu : les excès

- Normal
  - Quand la réponse immunitaire est plus invalidante que l'attaque
- Pathologique
  - Hypersensibilité
    - Immédiate réaction anaphylactique
    - « Retardée »

# L'étranger rejeté et combattu : soi-même comme étranger => maladies auto-immunes

- L'auto-immunité résulte d'un défaut de mise en place ou du maintien de la tolérance au soi
- Les réaction auto-immunes apparaissent chez sujets prédisposés génétiquement sous l'influence d divers facteurs environnementaux dont les infections
- La rupture de tolérance induit des lésions cellulaires ou tissulaires.
- Fréquente prévalence 5%
- Deux groupes
  - Spécifiques d'organes
  - Non spécifiques

# L'étranger rejeté et combattu : soi-même comme étranger => maladies auto-immunes

- Spécifiques d'organes
  - Anticorps ou lymphocytes T contre un tissu ou un type cellulaire
  - Diabète de type I contre cellules du pancréas produisant l'insuline
  - Sclérose en plaque contre la protéine de la myéline gaine protégeant et permettant le bon fonctionnement des neurones
- Non spécifiques
  - Produits de dépôts de complexes antigène-anticorps
  - Lupus érythémateux disséminé anticorps contre les constituants du noyau cellulaire dont l'ADN

# L'étranger rejeté et combattu : soi-même comme étranger : cancers

- Multiplication cellulaire anormale, excessive, non contrôlée
- Modifications génétiques des cellules
- Causes divers (génétiques, environnementales, microbiennes)
- Causes microbiennes du cancer 15% à 20 %
  - Herpes virus type Epstein-Barr (Kc du nasopharynx)
  - Papillomavirus (Kc du col utérin)
  - Herpes virus type 8 (Sarcome de Kaposi)
  - Virus de l'hépatite B ou C (Kc du foie)
  - Retrovirus type HTLV-1 (Lymphome)
  - Helicobacter Piloni (Kc de l'estomac)
  - Schistosoma haematobium (Kc de la vessie)

# L'étranger rejeté et combattu : soi-même comme étranger : cancers

- Immunosurveillance
  - Kc au cours de déficit immunitaire
    - SIDA
    - Âge
    - Traitements immunosuppresseurs
    - Déficit congénitaux
  - Antigènes liés aux tumeurs
  - Cellules NK, anticorps et lymphocytes T cytolytiques
- Échappement
  - L'immunosurveillance baisse la garde
  - Développement par la tumeur de mécanismes d'échappement

# Plan de la présentation

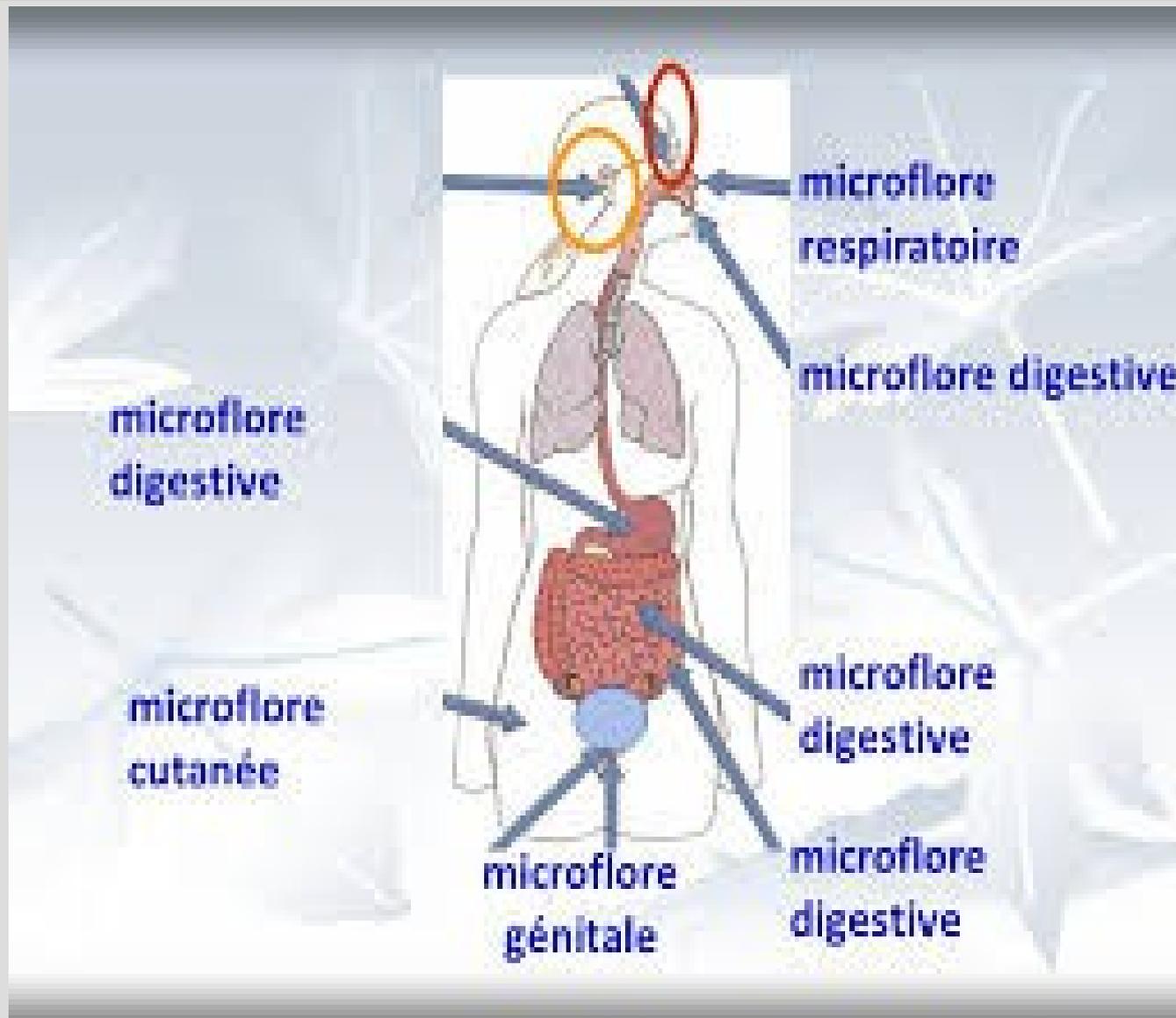
- I. L'étranger rejeté et combattu
- II. L'étranger toléré, accepté, intégré
- III. L'étranger voulu et utilisé
- IV. L'étranger espéré

# Microbiotes

- Définitions

- Microbiotes : ensemble des micro-organismes vivant dans un environnement spécifiques appelé microbiome
- Microbiote = microflore = flore
- Microbiome (en anglais) : génomes d'un microbiote
- Ensemble des micro-organismes présent à l'état normal dans un environnement.

# Microbiomes chez l'être humain



# Microbiote chez l'être humain

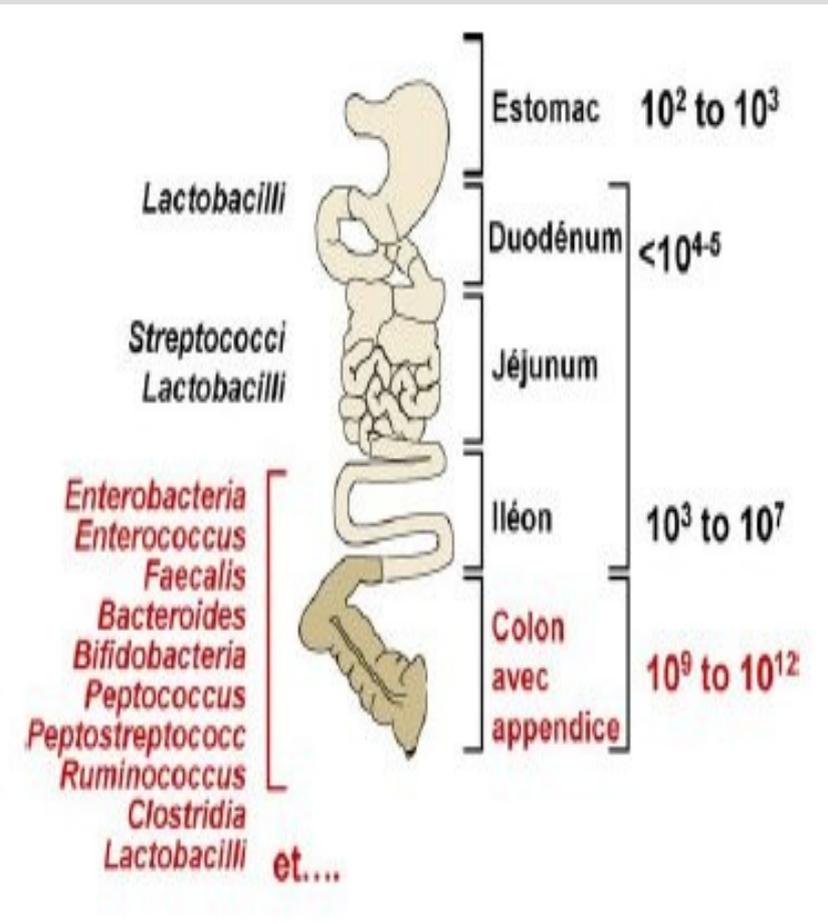
- Ensemble des bactéries, champignons, parasites et virus avec lesquels nous vivons normalement
- Varie en composition et en nombre selon
  - le site
  - l'âge
  - l'environnement
- Vit à l'état normal en équilibre et en interaction non nocive avec l'organisme (commensalisme ou symbiose)
- Peut à l'occasion de baisse des défenses immunitaires par exemple devenir pathogène (infections opportunistes)

# Microbiote chez l'être humain

- 100 000 milliards de bactéries ( $10^{14}$ ) = nombre de cellules
- Entre 1 et 3 Kg
- Flore cutanée
  - $10^2$  à  $10^6$  par  $\text{cm}^2$
  - Différents germes (streptocoque épidermidis par ex.)
- Flore vaginale
  - Lactobacillus ou flore de Dördelein pH acide
- Flore naso-bucale
  - $10^8$  par ml de salive
  - French Kiss 10' = 80 000 000 bactéries échangées (effet +)
  - Peut comporter des germes pathogènes = porteur sain (staphylocoque doré par ex.)

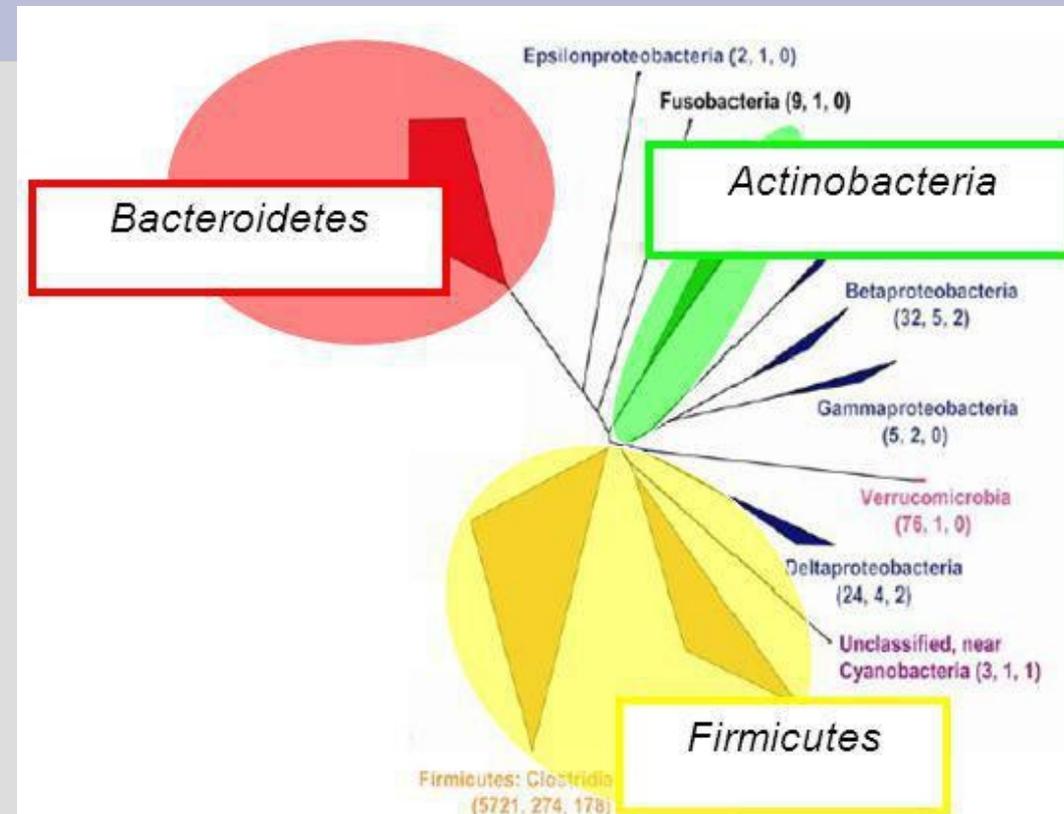
# Microbiote intestinal

- C'est de loin le plus important quantitativement et probablement qualitativement essentiellement intestin grêle et colon.
- Connu depuis plus d'un siècle (flore intestinale) son rôle n'était que supposé et seule une minorité était observée.
- Mise au point du séquençage à haut débit a modifié sa perception
- Étude européenne pour identifier le métagénome intestinal et l'interaction entre sa composition et différents problème de santé.



# Microbiote intestinal

- Ont été catalogués plus de 3,3 millions de gènes appartenant à plus de 1 000 espèces essentiellement bactériennes dont certaines inconnues.
- Chaque individu possède en moyenne 540 000 gènes (soit 25 fois plus que son propre patrimoine) de quelques 160 espèces appartenant à 7 familles.
- 3 entérotypes



# Rôle du microbiote intestinal

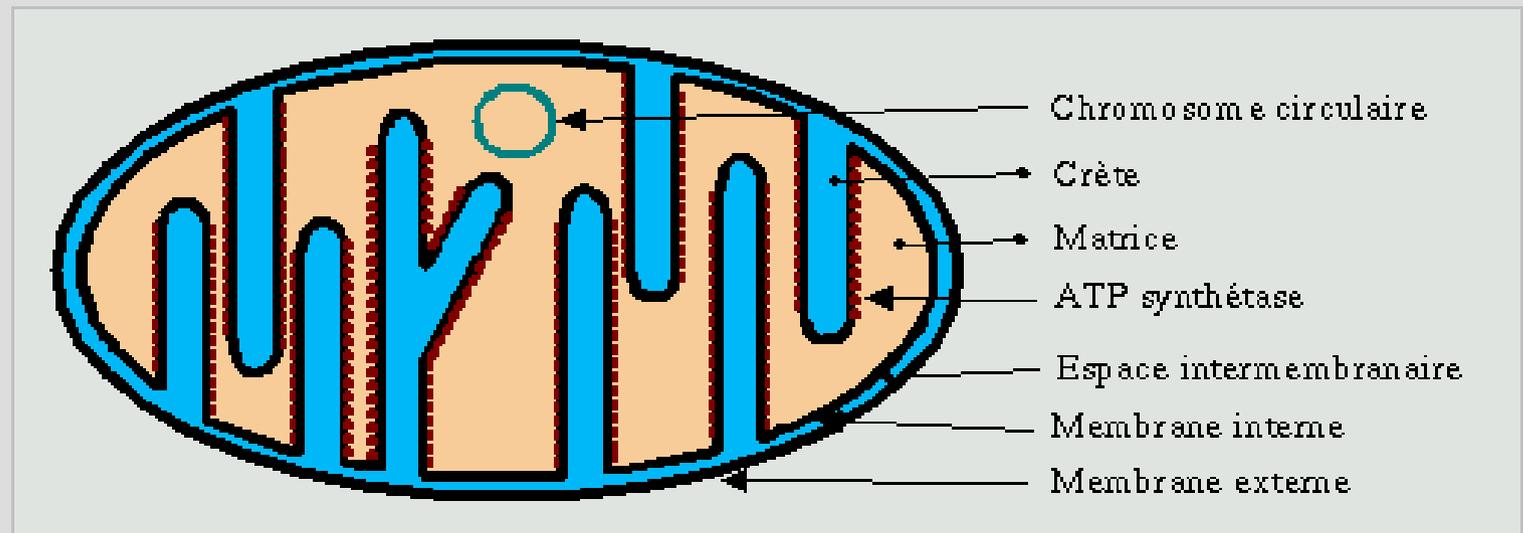
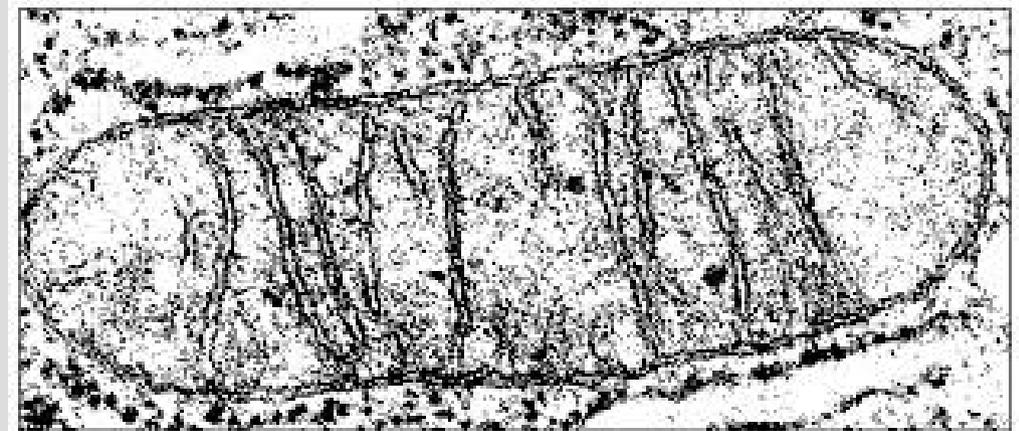
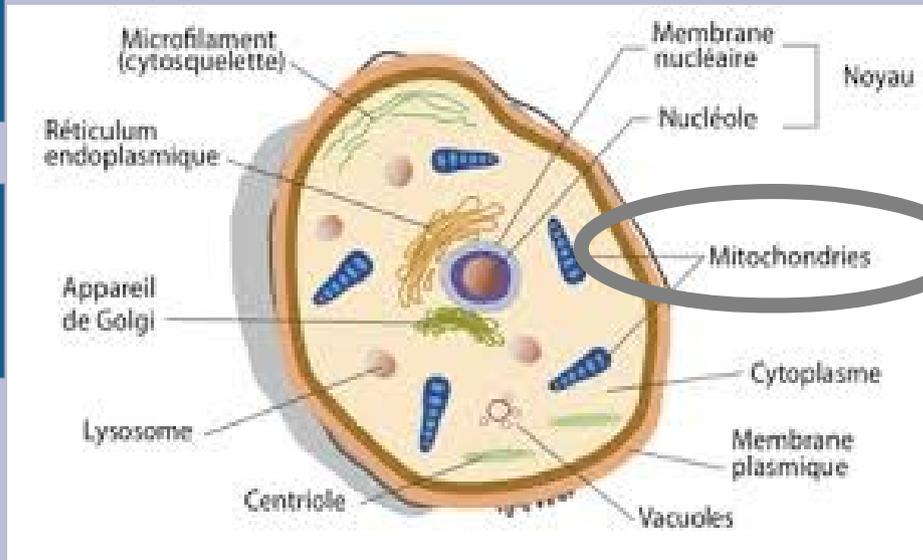
- Barrière



# Rôle du microbiote intestinal

- Véritable organe il assure
  - Digestion
    - Fermentation de substrat alimentaire non digérable
    - Digestion (amidon, polysaccharides...)
  - Maturation de l'épithélium
  - Synthèse de vitamines (K, B12....)
  - Régule des voies métaboliques (ac. gras, Ca , Mg...)
  - Immunologique (barrière, apprentissage).
- Acquisition dès la naissance et pendant les premières années de la vie

# Endosymbiose

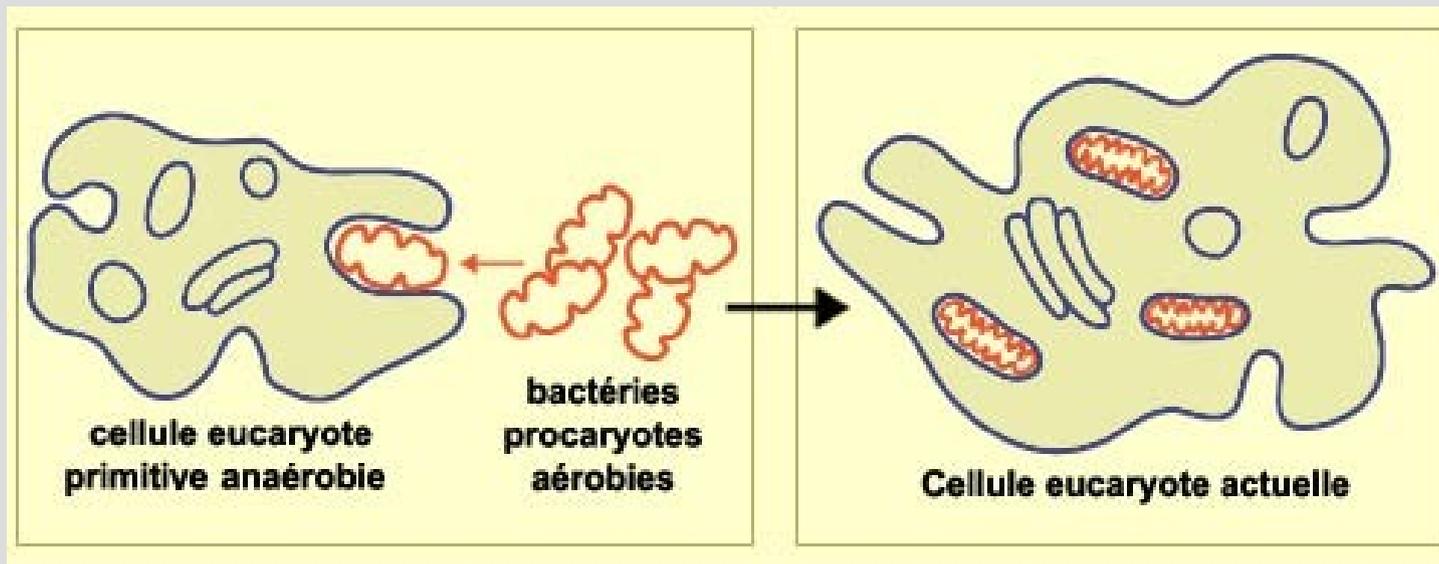


# Endosymbiose

Symbiose : lichens

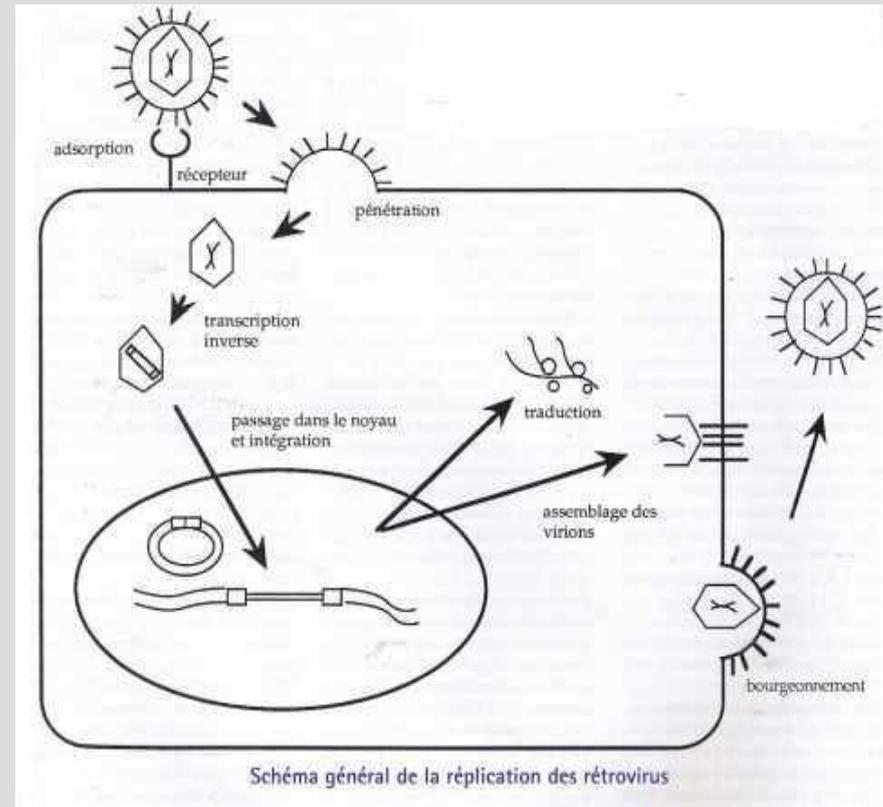


A-protéobactérie  
- 2 milliards années  
ADN mitochondrial  $\neq$  ADN nucléaire  
Uniquement maternelle



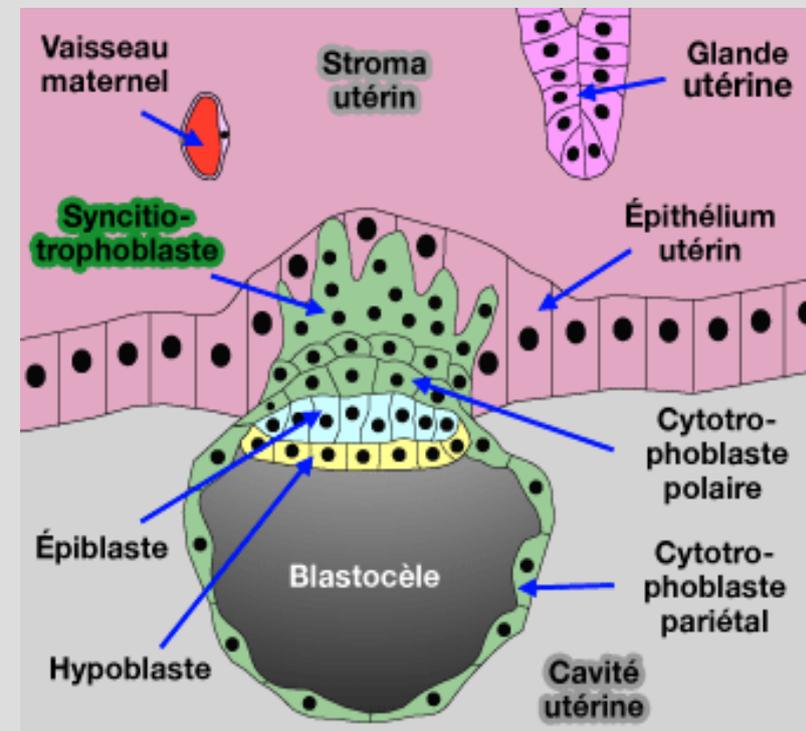
# Nous sommes tous des OGM

- On estime que 8% de l'ADN humain est d'origine virale, plus précisément d'origine rétrovirale.
- On donne le nom de rétrovirus endogène à ces séquences virales présentes dans le génome humain.
- Ces rétrovirus endogènes ont pour origine une infection de cellules germinales d'individus d'espèce ancestrale par un rétrovirus exogène.



# Nous sommes tous des OGM

- Les rétrovirus endogènes humains ne sont pas infectieux.
- Leurs rôles n'est pas connus
- Toutefois, dans certains cas, des gènes viraux continuent à s'exprimer. On connaît ainsi deux gènes codant pour des protéines appelées syncytines (semblable à celles permettant la fusion virus/cellule), s'exprimant dans le placenta embryonnaire et indispensables à la réalisation de l'architecture du placenta.



# Plan de la présentation

- I. L'étranger rejeté et combattu
- II. L'étranger toléré, accepté, intégré
- III. L'étranger voulu et utilisé
- IV. L'étranger espéré

# L'étranger voulu & utilisé : la vaccination

- Variolisation
  - Égypte ancienne
  - XVI<sup>ème</sup> siècle Chine
- Vaccination premier pas
  - Edward Jenner 1749-1823
  - La vaccine de la vache protège de la variole
  - 1796 il teste sa théorie sur le jeune James Phipps avec succès
- Vaccination développement
  - Pasteur : charbon (1885) puis rage (Joseph Meister 1896)
  - Puis tout au long du XX<sup>ème</sup> siècle
  - Encore au XXI<sup>ème</sup> siècle



XVII<sup>ème</sup> Lady Montagu

# L'étranger voulu & utilisé : la vaccination

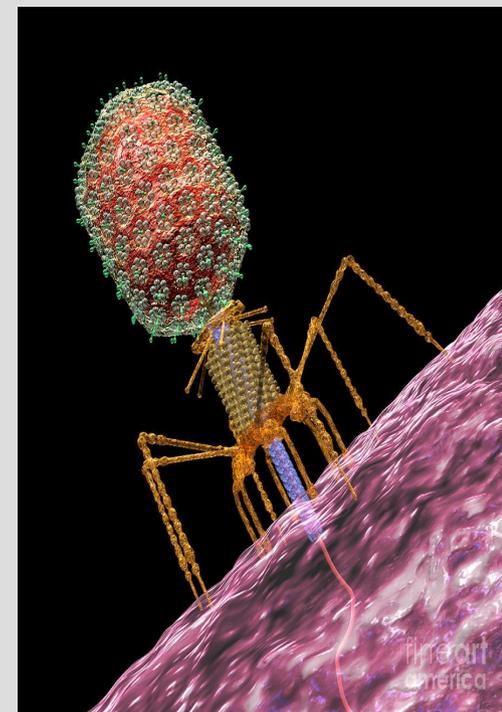
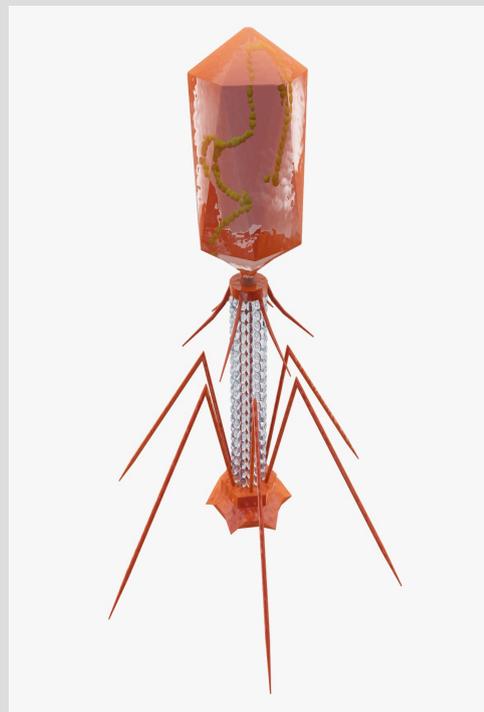
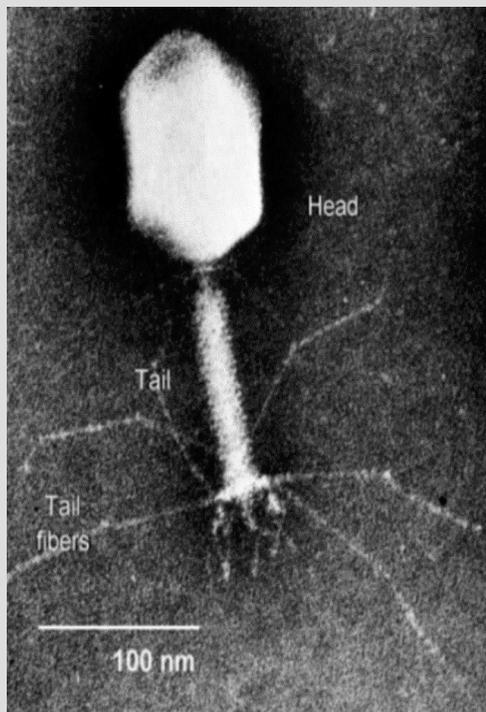
- Microbes vivants atténués
  - Méthodes d'origine
  - Toujours utilisés (BCG, choléra, oreillons, rougeole, rubéole, varicelle, poliomyélite (oral), grippe (nasal))
- Microbes inactivés
  - Coqueluche, rage, hépatite A, grippe (injectable), poliomyélite (injectable)
- Anatoxine
  - Diphtérie, tétanos
- Fragments naturels ou synthétiques
  - Hépatite B, pneumocoque

# L'étranger voulu & utilisé : la vaccination

- Méthodologie de vaccination
  - De masse (systématique ou non)
  - En cercle
- Succès de la vaccination
  - Variole 20 millions de cas en 1966 éradiquée en 1977
  - Poliomyélite éradication « presque obtenue »
  - .....les succès ne sont plus à démontrer
- Mais
  - Relâchement = reprise
  - Complications mais le plus souvent inexistantes
  - Efficacité variable selon le micro-organisme
  - Rappels nécessaires

# L'étranger voulu & utilisé : la phagothérapie

- Phage virus de bactérie
- Certains phages détruisent la bactérie hôte
- Un phage est spécifique d'une souche, plus rarement d'une espèce, exceptionnellement d'un genre



# L'étranger voulu & utilisé : la phagothérapie

- Découverte en 1917 par Félix d'Hérelle
- Développée entre les deux guerres pour lutter contre des infections bactériennes
- Oubliée depuis 1940 face aux antibiotiques en occident
- Certains pays ont poursuivi et poursuivent son utilisation
- Regain d'intérêt en relation avec l'antibiorésistance croissante
  - Diverses études en cours en particulier sur le Staphylocoque doré, Escherichia coli, Pseudomonas aeruginosa
  - Intérêt en association avec les antibiotiques

# L'étranger voulu & utilisé : la thérapie génique

- Utilisation d'acides nucléiques (ADN ou ARN) pour soigner ou prévenir des maladies.
- Selon la pathologie, cet objectif peut être atteint en délivrant aux cellules
  - un gène fonctionnel qui remplace le gène défectueux à l'origine de la maladie (transgène),
  - un gène à action thérapeutique,
  - de l'ARN capable de réguler ou bloquer partiellement l'expression d'un gène altéré.
- Soit utilisé in vivo soit ex vivo
- Portage par virus intégratif (rétrovirus) ou non intégratif (adénovirus)

# L'étranger voulu & utilisé : la thérapie génique

Source INSERM mars 2014

- Les maladies monogéniques (défaut d'un gène unique)
  - Immunodéficiences (bébé bulle)
  - Maladies hématologiques
    - Drépanocytose
    - $\beta$  Thalassémie
    - Hémophilie B
  - Mucoviscidose
  - Maladies neuro-dégénératives
  - Cutanés

# L'étranger voulu & utilisé : la thérapie génique

Source INSERM mars 2014

- > 1 800 essais cliniques de thérapie génique sont en cours à ce jour,
  - 10 % seulement dans celui des maladies monogéniques.
  - 65 % en oncologie,
  - 10 % dans le domaine cardiovasculaire
  - D'autres essais concernent des maladies
    - infectieuses (tétanos, sida...),
    - neurologiques (sclérose latérale amyotrophique, la sclérose en plaques, maladies d'Alzheimer et de Parkinson),
    - ophtalmologiques (rétinite pigmentaire, glaucome, dégénérescence maculaire liée à l'âge),
    - inflammatoires (arthrose, polyarthrite rhumatoïde).

# L'étranger voulu & utilisé : virus

## Virothérapie oncolytique

- Un virus sauvage ou modifié pour détruire spécifiquement certaines cellules cancéreuses
  - Adénovirus (larynx mais aussi cerveau, foie, thyroïde)
  - Herpes virus (pancréas)
  - Virus de la stomatite vésiculaire (peau, poumon, colon ...)
  - Herpes virus simplex 1 (mélanome) [commercialisé]
  - Virus de la vaccine (foie)
  - Virus de la rougeole

# Plan de la présentation

- I. L'étranger rejeté et combattu
- II. L'étranger toléré, accepté, intégré
- III. L'étranger voulu et utilisé
- IV. L'étranger espéré

# L'étranger espéré : le « don biologique »

- Type de don
  - Don de sang
  - Don de cellules
  - Don de tissus
  - Don d'organes
  - Don d'organites
- Type de donneur
  - Vivant
  - Mort cérébrale
  - Décédé cœur arrêté

# L'étranger espéré : la transfusion

- Produits sanguins labiles (PSL)
  - Concentré globules rouges (CGR)
  - Concentré de plaquettes
  - Plasma congelé
- Produits sanguins stables ou médicaments dérivés du sang (MDS)
  - Albumine
  - Immunoglobulines
  - Facteurs de coagulation (anti-hémophiles)

# L'étranger espéré : la transfusion

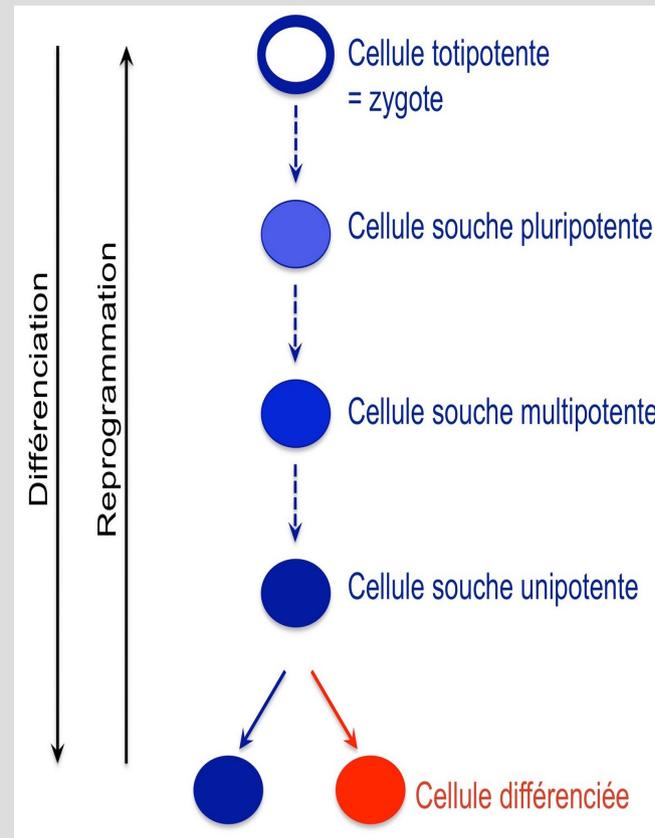
- Transfusion de globules rouges
  - Déterminants antigéniques
    - A B [O (ni A, ni B), AB)
    - Rh
    - Kell
    - Duffy, Kid, Lewis.....
  - Anticorps réguliers
    - Anti A et anti B
  - Anticorps irréguliers (RAI)
    - Après transfusion ou grossesse



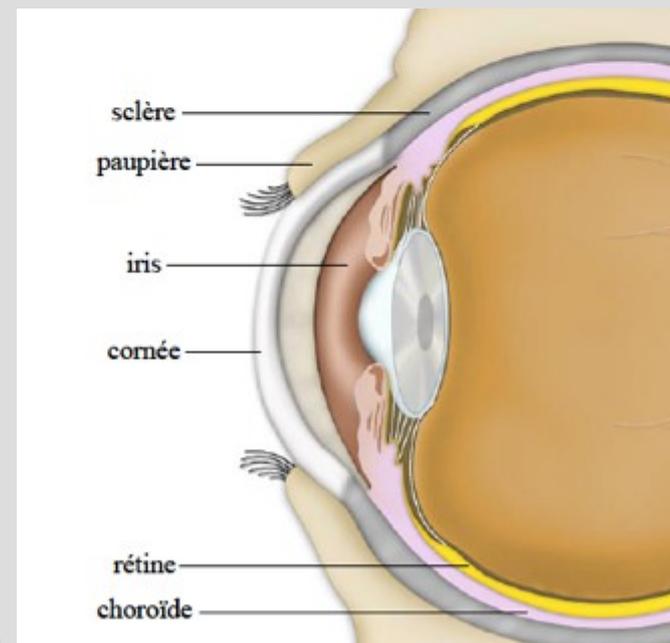
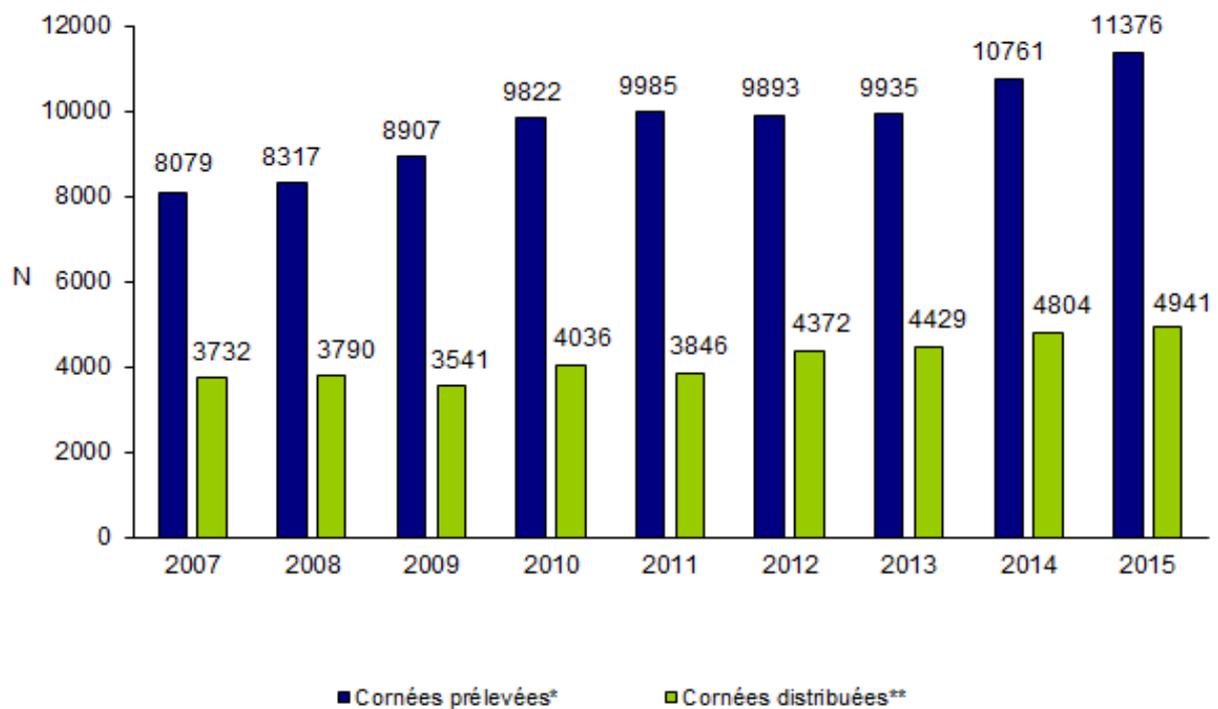
Karl Landsteiner 1868-1943

# L'étranger espéré : la greffe

- Autogreffe, allogreffe, xénogreffe
- Cellules souches hématopoïétiques
  - Greffe de moelle osseuse
  - Sang du cordon
- Tissus
  - Peau
  - Os
  - Ligaments
  - Veines
  - Valves cardiaques
  - Cornées



# L'étranger espéré : la greffe de cornée



# L'étranger espéré : la transplantation

- 1952 : Greffe rénale de Marius Renard
- 1952 : Pr Dausset => système HLA
- 1954: Pr Murray => transplantation rénale entre vrais jumeaux.
- 1958: Pr Dausset => rôle du système HLA dans le rejet de greffe.
- 1962 : Azathioprine => greffes rénales hors gémélarité
- 1967: Pr Christian Barnard => greffe du cœur
- 1968: Pr Henry => greffe cardiaque d'E. Vitria.
- 1982: La Ciclosporine est mise sur le marché.



1959: description par des neurologues français de l'état de mort cérébrale

1976 : loi Caillavet sur le consentement présumé

1993: la mort encéphalique est reconnue comme le critère médico-légal du décès en France

# L'étranger espéré : la transplantation

- Le rejet
  - Hyper-aigu : Ac pré-existant anti-HLA ou Anti-ABO
  - Aigu : surtout immunité cellulaire (mais aussi humorale et innée)
  - Chronique : surtout immunité adaptative humorale
- L'immunosuppression
  - Cortisone, azathioprine, ciclosporine.... (tri-thérapie)
- La toxicité à long terme
  - Liée à l'immunosuppression (infection, cancer)
  - Toxicité médicamenteuse (diabète, obésité, HTA, IRC...)

# L'étranger espéré : la transplantation

## Le donneur selon le type



- Donneurs décédés après arrêt circulatoire suite à une limitation ou un arrêt des thérapeutiques
- Donneurs décédés après arrêt circulatoire suite à un arrêt cardiaque inopiné
- Donneurs vivants
- Donneurs décédés en état de mort encéphalique

# L'étranger espéré : la transplantation

## Le donneur (potentiel et effectif)



# L'étranger espéré : la transplantation

## Receveur : liste d'attente

Source ABM

	2006	2009	2012	2014	2015	2016	Décès 2015
Coeur	253	298	298	333	358	379	78
Coeur-poumons	28	34	17	21	18	16	5
Foie	486	669	941	1267	1296	1265	181
Intestin	13	26	12	9	5	4	1
Pancréas	170	154	145	178	200	218	7
Poumon	92	174	147	166	155	159	15
Rein	5949	6886	9089	10813	11794	12459	266
<b>Total</b>	<b>6991</b>	<b>8241</b>	<b>10649</b>	<b>12787</b>	<b>13826</b>	<b>14500</b>	<b>553</b>

# L'étranger espéré : la transplantation

## Receveur : transplantations réalisées

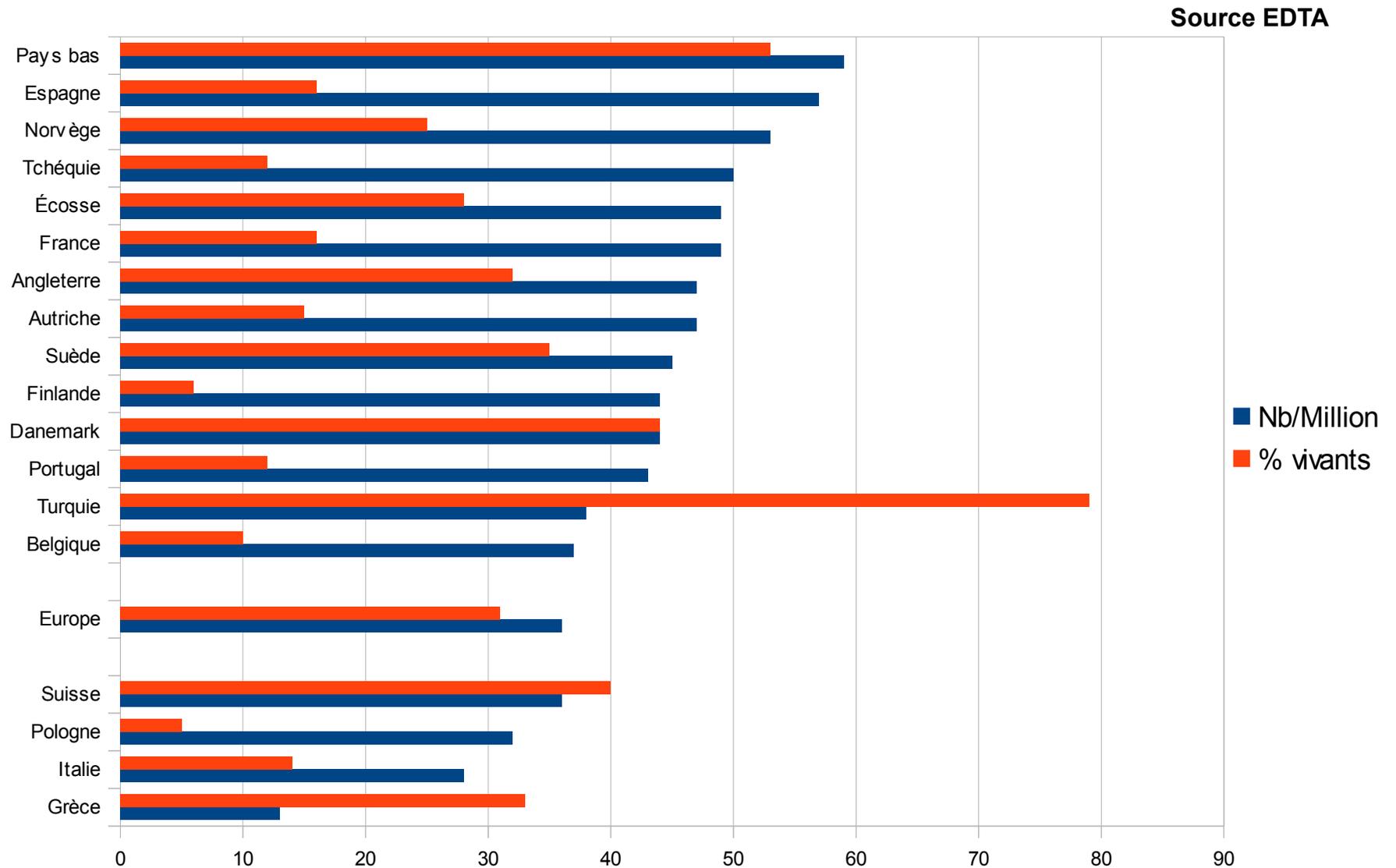
Source ABM

	2006	2009	2012	2014	2015
<b>Coeur</b>	358	359	397	423	471
<b>Coeur-poumons</b>	22	21	20	13	8
<b>Foie</b>	1037 (36)	1047 (12)	1161 (9)	1280 (12)	1355 (15)
<b>Intestin</b>	8	7	7	3	3
<b>Pancréas</b>	90	89	72	79	78
<b>Poumon</b>	182	231	322	327	345
<b>Rein</b>	2731 (247)	2826 (223)	3044 (357)	3232 (514)	3486 (547)
<b>Total</b>	<b>4428 (283)</b>	<b>4580 (235)</b>	<b>5023 (366)</b>	<b>5357 (526)</b>	<b>5746 (562)</b>

( ) Donneurs vivants

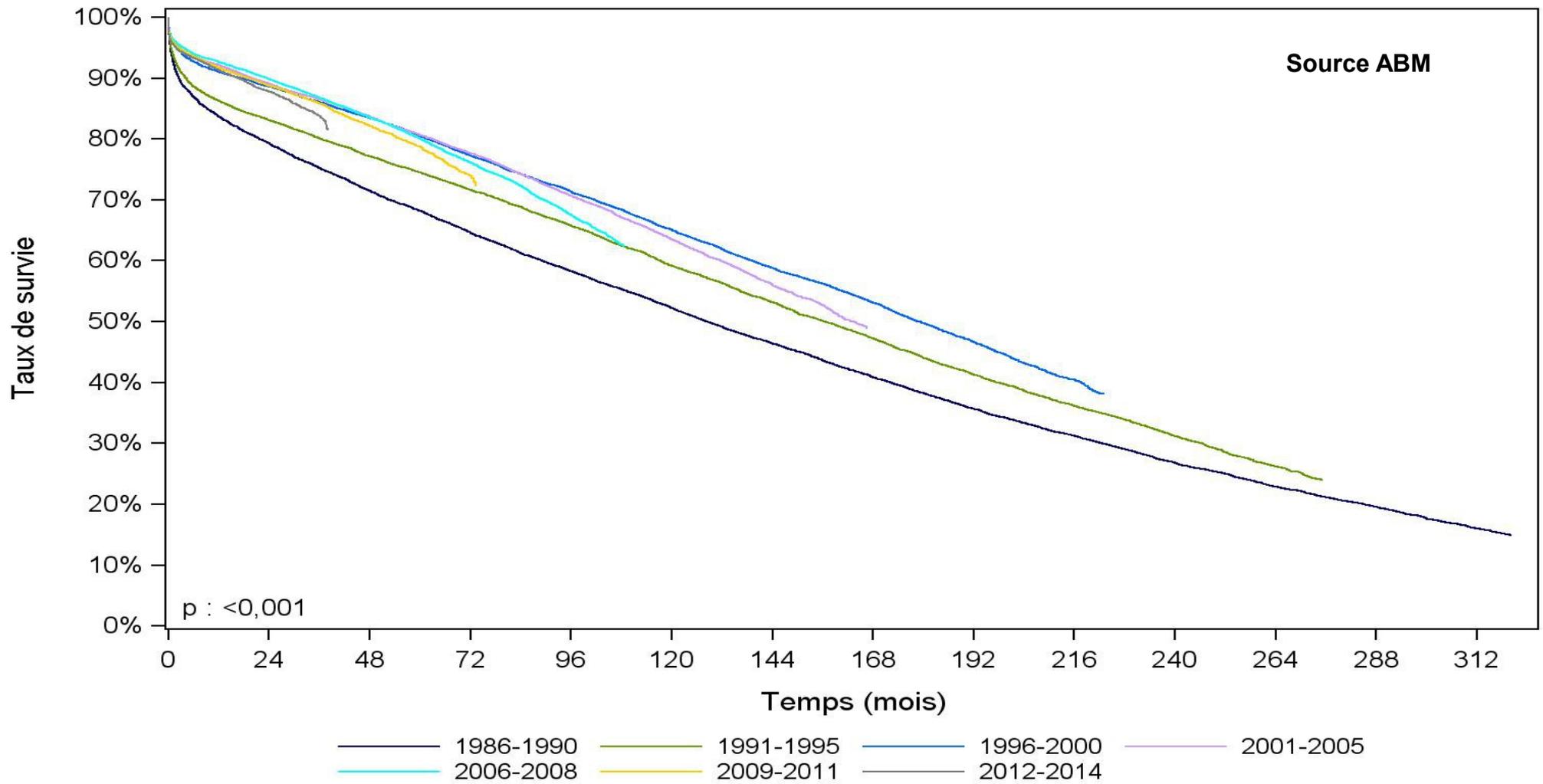
# L'étranger espéré : la transplantation

## Transplantation rénale 2014



# L'étranger espéré : la transplantation

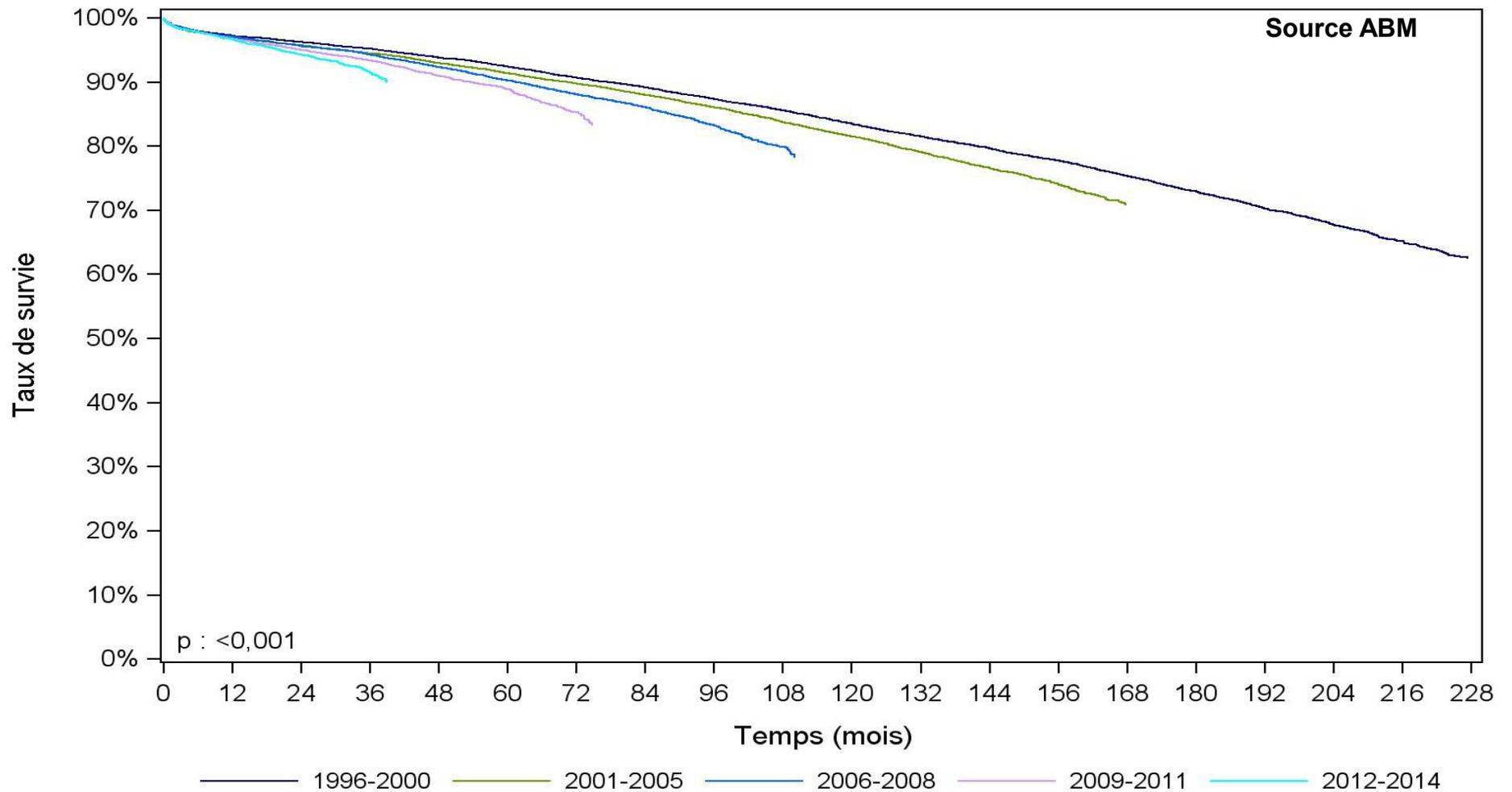
## Transplantation rénale 2015



Greffon fonctionnel

# L'étranger espéré : la transplantation

## Transplantation rénale 2015



Survie du receveur

# L'étranger espéré : la transplantation

## Transplantation rénale 2015

Source ABM

Age du donneur	Age du receveur							Total
	0-17 ans	18-29 ans	30-55 ans	56-65 ans	66-69 ans	70-74 ans	>=75 ans	
0-17 ans	57	19	12	1	1	0	0	90
18-29 ans	17	112	141	14	1	0	0	285
30-55 ans	3	60	854	127	21	7	1	1073
56-65 ans	0	3	260	315	47	11	3	639
66-69 ans	0	0	63	117	63	26	3	272
70-74 ans	0	1	10	76	47	56	14	204
>=75 ans	0	0	22	58	72	98	126	376
<b>Total</b>	<b>77</b>	<b>195</b>	<b>1362</b>	<b>708</b>	<b>252</b>	<b>198</b>	<b>147</b>	<b>2939</b>

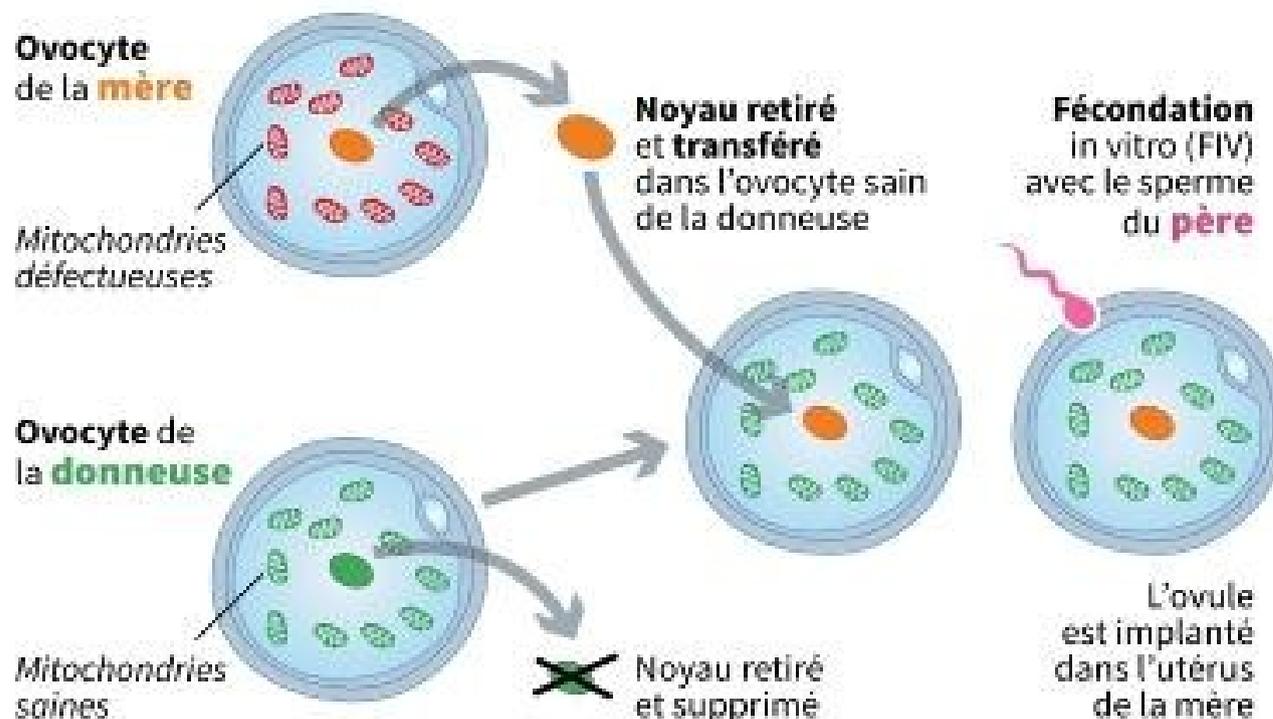
Selon l'âge

# L'étranger espéré : organite

## Royaume-Uni : des bébés à «trois parents»

Pour éviter certaines maladies graves, une conception à partir de l'ADN de trois personnes pourrait être autorisée

### Fécondation in vitro (FIV) avec remplacement mitochondrial



Source : HFEA

### Mitochondrie

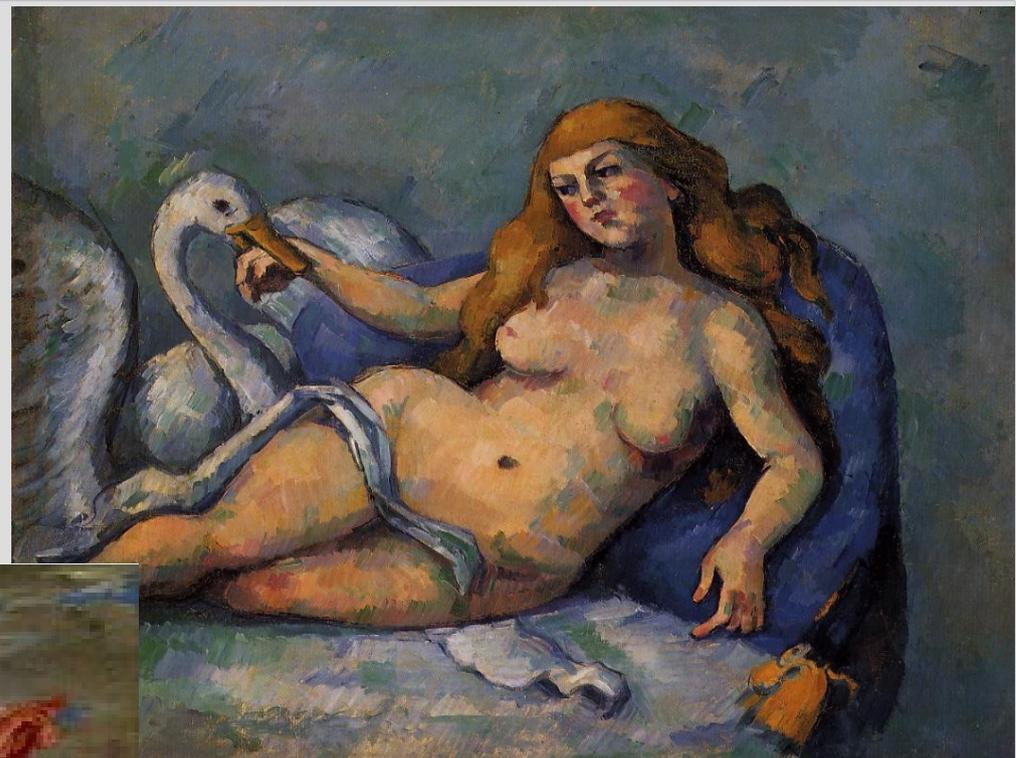
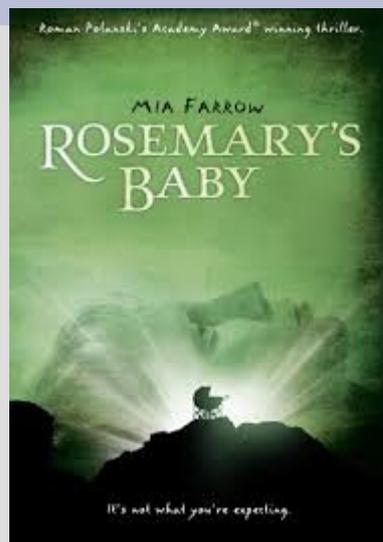


Usine énergétique de la cellule avec un ADN spécifique mitochondrial

### Risques inconnus

Incertitudes concernant le dialogue entre ADN nucléaire de la mère et ADN mitochondrial de la donneuse

# L'étranger espéré : la grossesse

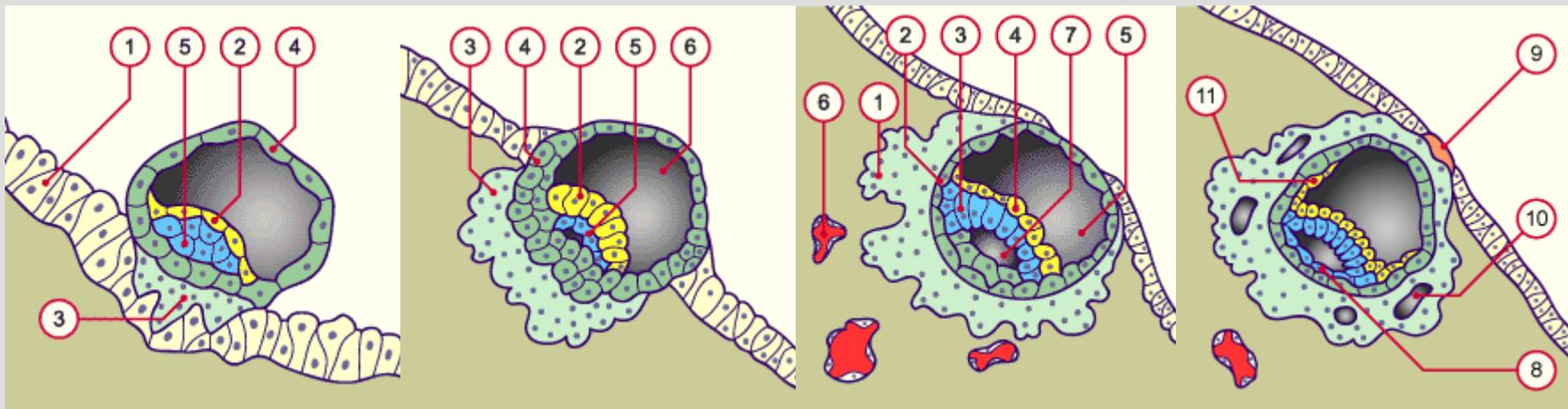


# L'étranger espéré : la grossesse

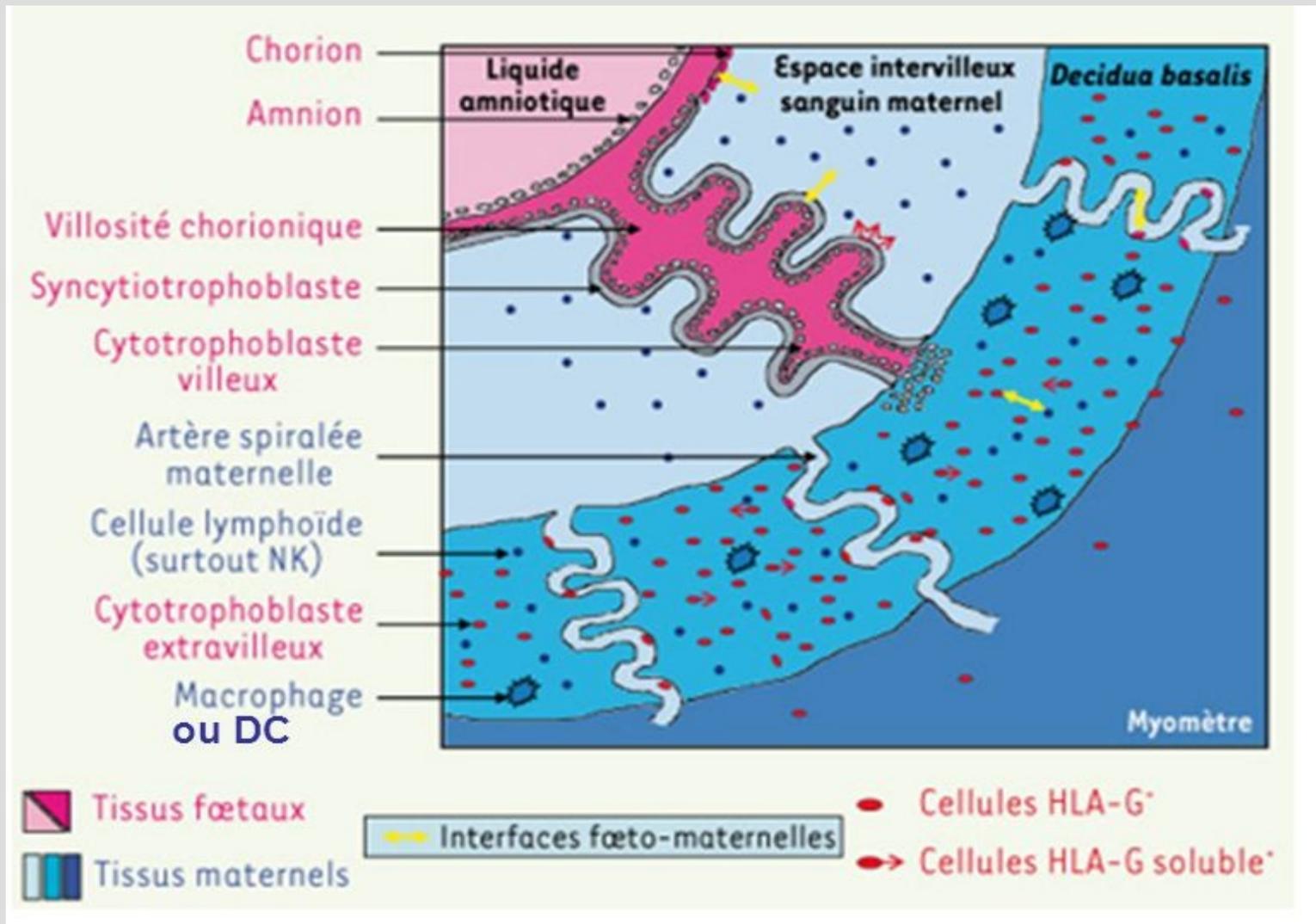
- Paradoxe de la tolérance d'une greffe semi-allogénique
  - Protéines exprimant des gènes à 50% d'origine paternelle
- Hypothèse de Sir Peter Medawar
  - Fœtus totalement isolé de la mère par la barrière placentaire
  - Antigènes foetaux immatures
  - Système immunitaire de la mère non réactif
  - Tolérance immunitaire active

# L'étranger espéré : la grossesse

- L'embryon est parfaitement reconnu par le système immunitaire de la mère
- Rôle de l'inflammation (macrophage, lymphocyte T) puis des lymphocyte NK pour
  - ✓ la fixation de l'embryon sur la paroi utérine
  - ✓ la transformation de l'endomètre
  - ✓ le développement de la vascularisation



# L'étranger espéré : la grossesse



# L'étranger espéré : la grossesse

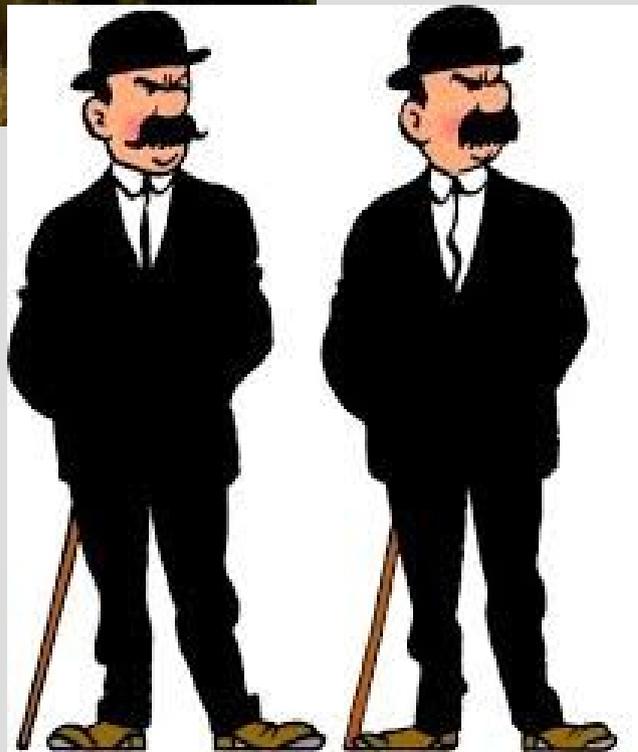
Les molécules du complexe majeur d'histocompatibilité du système HLA s'exprime de façon peu ou moins marquée au niveau des interfaces (cellules trophoblastiques) mère/foetus

Les cellules foétales du trophoblaste (cytoT. et syncytioT.) induisent l'apoptose des lymphocytes maternels activés

Les lymphocytes T régulateurs maternels ont un rôle

La grossesse nécessite un dialogue permanent entre le système immunitaire maternel et les cellules foétales tout au long de son déroulement.

# Le clone : un étranger ?



Et qui n'est, chaque fois, ni tout à fait la même  
Ni tout à fait une autre, .....

P Verlaine