

La saga des molécules infectieuses

Jean Semal

Au cours de la dernière décennie, deux affections dues à des molécules transmissibles ont polarisé l'attention : le Sida et la maladie des « vaches folles ». Il s'agit en fait des derniers avatars d'une très longue odyssée dont chaque étape a illustré l'extrême complexité des agents pathogènes de type moléculaire.

L'idée que des maladies puissent être causées par des germes exogènes transmissibles a été très généralement contestée jusqu'au milieu du XIX^e siècle. Jusque-là, d'autres causes étaient évoquées en matière de pathologie : anomalies de climat, de sol ou de nutrition, forces divines ou cosmiques, sorcellerie, miasmes délétères, génération spontanée des germes. Elles eurent la cote jusqu'à ce que les travaux de Koch, le « Pasteur allemand », et de Pasteur, le « Koch français », imposent avec force la notion de microbes pathogènes contagieux et infectieux. Certes, avant eux, ce concept avait eu des défenseurs convaincus qui tous avaient été récusés par la science officielle de leur époque. Ce fut le cas en 1845 de Charles Morren [1] à propos du mildiou de la pomme de terre, de Isaac Benedict Prevost (1807) et avant lui de Mathieu du

Tillet (1755) pour la carie du blé. Avant eux, Micheli (1729) fut sans doute le premier à mettre en cause expérimentalement le dogme de la génération spontanée en montrant le rôle des germes exogènes dans la contamination de tranches de melon par des moisissures. Ceci lui valut d'être pris à partie par son contemporain, le célèbre taxonomiste Karl Von Linné, inventeur de la nomenclature binomiale latine et partisan farouche de la génération spontanée.

Après Pasteur, le nouveau dogme des microbes exogènes allait s'imposer en pathologie et son culte allait oblitérer la découverte d'autres agents pathogènes transmissibles, à savoir les molécules à base d'acides nucléiques. Ces dernières devaient d'ailleurs elles-mêmes faire l'objet d'un nouveau culte, tout aussi dogmatique que le précédent, ce qui allait faire problème lors de la découverte d'autres agents transmissibles, cette fois de nature protéique : les prions.

Les acteurs et leurs découvertes

Le concept de molécule pathogène contagieuse, susceptible d'être transmise à un hôte sain à partir d'une source contaminante et d'être ensuite multipliée dans l'hôte récepteur, date de la fin du XIX^e siècle.

C'est aux Pays-Bas que naquit cette idée dans le chef de deux enseignants de l'Institut supérieur d'agriculture de Wagenin-

gen : Adolf Mayer et Martinus Beijerinck (*figure 1*). D'origine allemande, Mayer avait enseigné à l'Université d'Heidelberg où il avait été influencé par les théories de Justus Von Liebig sur le rôle des diastases dans le monde vivant. Nommé en 1876 professeur de chimie agricole et directeur de la Station de recherches agricoles de Wageningen, il se spécialisa en enzymologie. Très vite, il fut confronté au développement d'une très grave maladie du tabac qui s'était répandue à l'époque dans les cultures de la région. Il la désigna sous le nom de « mosaïque », décrivant avec un accent poétique les symptômes en les comparant à un paysage (la feuille) dont les rivières (les nervures) auraient débordé, puis seraient rentrées dans leur lit en laissant derrière elles des traces foncées. L'observation microscopique des organes « mosaïqués » n'ayant révélé aucun organisme (comme c'eut été le cas d'un champignon parasite), Mayer pensa qu'il pouvait s'agir d'un déséquilibre alimentaire, de l'effet d'une petite bactérie, ou encore d'une substance soluble de type enzymatique, tout en reconnaissant que ce dernier concept n'avait pas de précédent en science. Pour tirer la question au clair, Mayer réalisa des essais de contamination : il trempa l'extrémité effilée d'un tube capillaire dans un extrait de feuille malade et en piqua des nervures de plantes saines. Après deux à trois semaines, ces dernières marquèrent les symptômes, contrairement aux plantes piquées avec de l'extrait de feuilles saines : indubitablement, l'agent était transmissible [2]. Pour estimer sa taille,

J. Semal : Faculté des sciences agronomiques, 2, passage des Déportés, B 5030, Gembloux, Belgique.

Tirés à part : J. Semal



Figure 1. Martinus Beijerinck (1851-1931). Ingénieur chimiste de l'Institut polytechnique de Delft (1872), docteur de l'Université de Leiden (1877), microbiologiste à l'Usine des levures et alcools de Delft (1885) et professeur à l'Institut polytechnique de Delft (1895). Il est l'inventeur génial (1898) du concept de molécule infectieuse (*contagium vivum fluidum*) sur base de la diffusion d'un virus dans un gel d'agar. Il vécut en ascète en compagnie de ses deux sœurs, considérant que la science et le mariage sont incompatibles (Dessin de Jean Semal [9]).

Figure 1. Martinus Beijerinck (1851-1931). Chemical engineer at the Polytechnical Institute of Delft (1872), doctor at the University of Leiden (1877), microbiologist at the Yeast and Alcohol Plant of Delft (1885), and professor at the Polytechnical Institute of Delft (1895). He was the brilliant inventor (1898) of the infectious molecule concept (*contagium vivum fluidum*), based on diffusion of a virus on agar gel. He lived an ascetic life with his two sisters, considering that science and marriage are not compatible (Drawing by Jean Semal [9]).

Mayer filtra l'extrait de feuille malade à travers une couche de papier filtre et constata que le filtrat demeurait infectieux. En revanche, le passage à travers plusieurs couches de papier arrêtaient l'agent causal : il en conclut qu'il s'agissait d'un organisme de type bactérien. Tous ceux qui, après lui, refirent cette expérience, trouvèrent cependant que l'agent de la mosaïque du tabac traverse plusieurs couches de papier filtre ; la raison pour laquelle Mayer observa le contraire ne nous est pas connue. Quoi qu'il en soit, en pleine ère pastoriennne, sa thèse sur la nature bactérienne de l'agent de la mosaïque du tabac fut admise sans réticence par le monde scientifique.

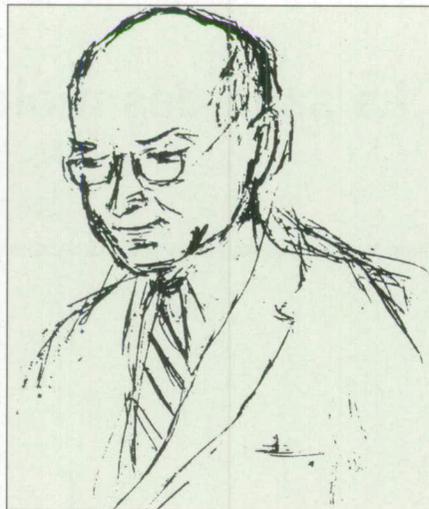


Figure 2. Wendell Meredith Stanley (1904-1971). Biologist puis virologue au Rockefeller Institute de New York (1932). Il appliqua les méthodes classiques de purification des protéines à la virologie des plantes. Il réussit la première purification (sous forme d'aiguilles paracrystallines), du virus de la mosaïque du tabac en 1934, ce qui lui valut le prix Nobel de Chimie en 1946. Il était partisan de la théorie qui considérait les protéines comme les vecteurs de l'information génétique (Dessin de Jean Semal [9]).

Figure 2. Wendell Meredith Stanley (1904-1971). Biologist and then virologist at the Rockefeller Institute of New York (1932). He used standard protein purification procedures for plant virology preparations. In 1934, he was awarded the Nobel Prize in Chemistry for being the first (in 1934) to purify the tobacco mosaic virus (in the form of paracrystalline needles). He advocated that proteins are vectors of genetic information (Drawing by Jean Semal [9]).

Beijerinck était ingénieur chimiste de formation et avait étudié à Delft (la ville des célèbres céramiques) et à Leiden. Il enseigna tout d'abord la botanique, la zoologie, la physique et la géologie, puis rejoignit Wageningen la même année que Mayer. Très curieux de nature, Beijerinck suivit les essais de son collègue sur la maladie du tabac et put ainsi vérifier l'absence de micro-organismes observables dans les extraits de plante mosaïquée. En 1885, il revenait à Delft pour occuper le poste de directeur du laboratoire de microbiologie d'une usine de levures et spiritueux. Malgré cet environnement éthylique, Beijerinck était d'un caractère austère : il aimait la méditation solitaire et considérait le mariage comme

incompatible avec la mission de l'homme de science. Travailleur infatigable, il élargit son intérêt à l'ensemble de la microbiologie et dès 1888, il isolait la bactérie associée aux nodosités fixatrices d'azote dans les racines de légumineuses. En 1895, il devint professeur de bactériologie, puis de microbiologie, à l'École polytechnique de Delft. Il put y disposer d'un laboratoire très moderne pour l'époque, avec des serres attenantes, ce qui le motiva pour reposer le problème de la mosaïque du tabac. Tout d'abord, il démontra que l'agent causal passait à travers des bougies de procelaine qui retiennent les bactéries, ce qui indiquait son caractère soluble. Pour tester plus avant cette hypothèse, il réalisa une expérience cruciale d'une simplicité sans égale : il déposa une goutte d'extrait de plante malade à la surface d'une couche d'agar concentré afin d'évaluer la vitesse de diffusion de l'agent causal. Après quelques jours, l'agar prélevé en profondeur et mis en suspension était devenu très infectieux. Beijerinck conclut au caractère « soluble » de l'agent contaminant qu'il proposa de dénommer *contagium vivum fluidum*, par opposition au *contagium vivum fixum* réservé jusque-là aux micro-organismes. A l'issue des travaux de Beijerinck, le terme latin de virus, anciennement utilisé pour qualifier les toxines ou poisons et que Pasteur avait assimilé aux bactéries, prenait son sens moderne de « molécule infectieuse transmissible ». La publication du travail de Beijerinck en 1898 suscita la colère du Russe Dimitri Iwanowski de Saint-Petersbourg qui, dès 1892, avait montré le caractère « filtrable » de l'agent de la mosaïque du tabac par passage au travers d'une bougie de porcelaine, tout en concluant à tort qu'il s'agissait d'une bactérie de petite taille [4]. L'idée même qu'un agent pathogène transmissible puisse être de nature moléculaire heurtait de front le concept pastorien de micro-organisme infectieux, de sorte que la proposition de Beijerinck n'eut guère d'écho dans le monde des pathologistes. En revanche, les chimistes s'y intéressèrent et en 1932, un jeune savant américain du nom de Wendell Meredith Stanley (figure 2) décida de purifier le virus de la mosaïque du tabac (VMT) en appliquant les méthodes de fractionnement des protéines qui avaient permis d'isoler avec succès certaines enzymes. Il tritura des centaines de litres d'extraits de plantes malades et à force de manipulations successives, il parvint

Summary

The saga of infectious molecules

J. Semal

In the last decade, two new diseases caused by transmissible infectious molecules have raised much concern, i.e. AIDS and mad cow disease. These are only the most recent examples of a long series of ever more complex transmissible agents. Historically, the mere idea that exogenous "germs" could initiate diseases was long dismissed by the scientific establishment – until Koch and Pasteur convincingly highlighted the role of contagious microbes in pathogenesis. This view was then adopted as dogma. Hence, the discovery, by Martinus Beijerinck (Figure 1) in 1898 [3], that the causal agent of tobacco mosaic disease did not fit the cellular agent concept, because of its rapid diffusion in agar gel, was not taken seriously. It was only in 1935 [5] that Wendell Stanley (Figure 2), an American scientist working in the chemistry field, managed to purify the causal agent in the form of paracrystalline needles. Both Beijerinck and Stanley had concluded that the agent of tobacco mosaic (later classified as a virus) was a protein, but it soon became apparent that the virus particles included a critical nucleic acid [6]. It was subsequently discovered that DNA or RNA were associated with all known viruses, and considered to be molecular governors of the infection process.

There is high diversity in transmissible nucleic acid-based infectious agents. Among them, viruses are prevalent, and many different biochemical pathways enable them to express their potential as foreign transmissible genetic material in host cells. This expression always occurs through virus-specific and encoded replication enzymes: polymerases (Box).

All cellular or parasitic nucleic acids are synthesized by complementary transcription, during which polymerases use an existing polynucleotide chain as template, somewhat comparable to negative/positive in photography.

Besides viruses, there are several other types of infectious nucleic acids that function as parasites in host cells, e.g. viroids (naked circular nucleic acids replicated by cellular polymerases), virusoids (viroid-like molecules replicated by vital polymerases), satellite viruses, and satellite RNAs (Box). Retroviruses, such as AIDS virus, are unique as they can make DNA from RNA through a virus-encoded reverse transcriptase, while in normal cells the pathways supposedly always flow from DNA to RNA.

Mobile genetic elements are genes that can move from one place to another within a single cell genome; some can even pass from one individual to another and be transmitted in an epidemic fashion within a population [16].

In the mid-1980s, a new kind of transmissible molecule was described as the putative agent of a long-established disease called scrapie, a spongiform encephalopathy of sheep [11].

The agent seemed to contain no nucleic acids and was tentatively considered to be a pure protein (prion), acting as a molecular chaperon. In 1986, a new comparable disease was diagnostic in cow, i.e. mad cow disease. It also seemed to be caused by a similar prion agent transmitted by feeding calves with rations containing meat and bone meal derived from scrapie-infected sheep.

Beyond its major scientific interest, the outbreak of mad cow disease illustrates the limits and risks associated with overuse of artificial feeding techniques in animal husbandry. It also signals a social shortcoming of mankind, prompted by excessive hypercompetitiveness, and causing major financial losses and political upsets in Europe.

Cahiers Agricultures 1996 ; 5 : 345-51.

finaleme nt à obtenir de fines aiguilles paracrystallines qui, une fois remises en solution, conservaie nt un pouvo ir infectieux après une dilution d'un million de fois. L'analyse chimique révéla que les aiguilles microscopiques étaient formées essentiellement de protéines, ce qui amena Stanley à considérer l'agent en

cause (dont la masse moléculaire était estimée à plusieurs millions de fois celle de l'atome d'hydrogène) comme une « protéine autocatalytique » [5].

Bien que cette conclusion, publiée en 1935, fût erronée, Stanley se vit décerner le prix Nobel pour sa découverte. Cependant, dès l'année suivante, les

chercheurs anglais Bawden et Pirie montraie nt la présence de phosphore dans le VMT et concluèrent très justement que l'agent concerné était une nucléoprotéine contenant de l'acide ribonucléique (ARN). L'étude des suspensions virales purifiées en lumière polarisante indiqua que les particules avaient une forme

allongée ; un poisson rouge nageant dans une solution concentrée de VMT laissait une trace opalescente due à l'orientation des particules virales sous l'effet des mouvements de l'animal. C'est en 1939 que les premières observations au microscope électronique permirent de visualiser la forme et la taille des particules de VMT : il s'agissait bien, en l'occurrence, de bâtonnets d'environ 300 nm de long. Après la découverte de Bawden et Pirie, Stanley ne s'était apparemment pas avoué vaincu. C'est ainsi qu'en 1952, il recruta un jeune chimiste d'origine allemande du nom de Heinz Fraenkel Conrat, à qui il donna comme mission de créer des mutants de VMT en modifiant chimiquement la séquence en acides aminés de la protéine virale. Pour ce faire, Fraenkel Conrat isolait cette protéine en traitant les solutions de virus avec un détergent qui séparait le manteau protéique de l'ARN viral. Mais plus la protéine était pure, moins elle était infectieuse ; quant à la fraction d'acide nucléique, on la jetait tout simplement à l'évier. Un jour, Fraenkel Conrat et sa fidèle assistante Betty Singer firent une expérience « pour rire » : ils mélangèrent les deux fractions (la protéine purifiée et l'acide nucléique), toutes deux dépourvues de pouvoir infectieux. Et le miracle s'accomplit : une opalescence apparut dans le tube tandis que le produit de la recombinaison des deux composants s'avéra infectieux [6]. Les magazines de l'époque titrèrent « Des savants américains créent la vie ! ». Plus simplement, ils avaient reconstitué du virus actif à partir de deux constituants inactifs. L'année suivante, le mystère s'éclaircissait : l'ARN purifié du VMT était à lui seul infectieux, pour autant qu'on le protège de toute dégradation. Lors du mélange des deux composants, il y avait néoformation des particules : l'enveloppe protéique se réassociait à l'ARN viral et préservait son pouvoir infectieux.

La découverte qu'un ARN purifié puisse être à lui seul porteur d'une information génétique capable d'induire sa propre multiplication dans un hôte sain, était en soi révolutionnaire. Certes, dès 1952, les chercheurs américains Hershey et Chase avaient montré que chez le bactériophage T4 (un virus à ADN de bactérie), l'acide nucléique viral pénétrait seul dans la cellule hôte, tandis que la protéine de l'enveloppe demeurait à l'extérieur de la paroi bactérienne. Dans ce contexte, l'ADN viral se comportait vis-à-vis de la cellule comme un ajout d'information

génétique de même nature moléculaire que le génome cellulaire. Au contraire, un système génétique fondé sur un ARN capable de réplication était étranger aux systèmes cellulaires, où les ARN ne sont jamais transcrits.

Bien d'autres modèles encore de molécules transmissibles liées d'une façon ou d'une autre aux acides nucléiques (rétrovirus, viroïdes, virusoïdes, virus satellites, ARN satellites, éléments mobiles) allaient défier la sagacité des virologues pour aboutir plus récemment à la fracture conceptuelle illustrée par la maladie des « vaches folles » où seraient impliquées des protéines pathogènes transmissibles.

Fonctions biochimiques des acides nucléiques transmissibles

Toutes les molécules infectieuses transmissibles identifiées jusqu'au début des années quatre-vingt possèdent deux propriétés majeures : (1) elles impliquent un acide nucléique (ADN ou ARN) susceptible de fonctionner comme matrice de transcription (modèle de copie moléculaire) à l'un ou l'autre stade du cycle de sa réplication ; (2) elles sont sous la dépendance d'une ou plusieurs enzymes de transcription (polymérase) capables d'associer des molécules unitaires (les nucléotides) en longues chaînes de polynucléotides (acides nucléiques) identiques à l'acide nucléique parental.

Les mécanismes qui mettent en œuvre ce schéma fondamental de transcription sont très diversifiés (*encadré 1*), bien que tous fonctionnent selon le principe de la complémentarité [7-9]. Pour illustrer cette notion, on peut faire la comparaison avec la photographie qui assure de façon indirecte la reproduction conforme d'un modèle positif *via* une copie négative. Pour les polynucléotides, on parlera de chaînes complémentaires, dont l'une est la forme parentale (ou sa copie conforme) et l'autre la copie complémentaire (cARN ou cADN) correspondant au négatif photo, qui sert de matrice dans la synthèse de nouvelles molécules identiques (homologues) à la forme parentale.

Fonctions biochimiques des protéines transmissibles

En 1980, Stanley Prusiner, de l'Université de Californie à San Francisco, étudiant une maladie de dégénérescence du système nerveux associée à la maladie de la « tremblante » du mouton, jetait l'émoi dans le monde des pathologistes en proposant un nouveau type de molécules pathogènes transmissibles dépourvues d'acides nucléiques, qu'il appela « prion », pour prendre en compte la nature apparemment protéique de l'agent concerné [10].

D'après Prusiner, la molécule transmissible serait une forme anormale appelée PrPsc (sc pour scrapie par référence au terme anglais qualifiant cette maladie), qui serait un isomorphe de la glycoprotéine normale PrPc abondante à la surface des neurones et dont l'information génétique (gène *PrP*) se trouve dans le génome de la cellule animale saine [11, 12]. PrPc, dont on a longtemps ignoré les fonctions, vient d'être impliquée dans la survie des cellules de « Purkinje » du cervelet chez la souris âgée, ce qui expliquerait l'ataxie (manque de coordination des mouvements) typique des encéphalites spongiformes comme la tremblante du mouton, le kuru chez l'homme ou encore la trop fameuse maladie des vaches folles.

Une autre anomalie chez la souris privée du gène *PrP* concerne les rythmes circadiens et ceux du sommeil. On peut rapprocher cette pathologie d'une maladie humaine, l'insomnie familiale fatale, qui semble également liée à la protéine PrPc. Si des relations commencent à être établies entre dysfonctionnement du gène *PrP* et affections neurologiques, il reste à préciser la nature de l'agent transmissible qui induit les pathologies en cause. La plupart des spécialistes se rallient à cet égard à la thèse de Prusiner, selon laquelle la protéine anormale PrPsc est la molécule transmissible inductrice de maladie. Son mode d'action s'exercerait au niveau de la structure spatiale tridimensionnelle de la protéine concernée : cette structure serait différente chez la protéine normale PrPc et la protéine anormale PrPsc, bien que les deux polypeptides aient exactement la même séquence d'acides aminés. Le passage d'une forme à l'autre s'effectuerait

Acides nucléiques transmissibles

Virus

Les virus sont des nucléoprotéines dont les particules appelées virions contiennent une ou plusieurs molécules d'acides nucléiques (ADN ou ARN constituant le génome viral) entourés d'une enveloppe protéique (la capsid). Le cycle de multiplication virale comporte toujours deux fonctions : (1) la synthèse *de novo* de nouvelles molécules d'acide nucléique viral et (2) la synthèse de protéines virales (enveloppe et polymérase) résultant de la traduction d'ARN messagers viraux, parmi lesquelles figurent la protéine de l'enveloppe, ainsi qu'une enzyme de transcription polymérisant de nouvelles molécules d'acides nucléiques.

Virus à ADN

Bien que certains virus à ADN aient des cycles de réplication complexes, d'autres possèdent des systèmes reproducteurs relativement simples. L'ADN viral est transcrit en ARN messager par des ARN polymérase cellulaires. Parmi les protéines virales ainsi synthétisées, figure une ADN-polymérase qui, par complémentarité, synthétise de nouvelles molécules d'ADN génomique viral.

Virus à ARN

Virus à ARN de type messenger

Chez la plupart des virus dont le génome est constitué d'ARN, ce dernier possède une fonction messagère (mARN). Après pénétration dans une cellule hôte sensible, le virion se dissocie et libère l'ARN viral qui s'associe aux ribosomes de la cellule et catalyse la synthèse de protéines virales, notamment une ARN-polymérase qui est capable d'utiliser l'ARN parental comme modèle de transcription et de synthétiser un ARN complémentaire (appelé ARN négatif ou antimessager), lequel sera transcrit à son tour par complémentarité pour redonner de nouvelles molécules d'ARN génomique messenger (positif).

Virus à ARN antimessager

Chez ce type de virus, le génome est constitué d'ARN antimessager, incapable de s'associer aux ribosomes. La transcription de cet ARN est rendue possible par la présence dans la capsid d'une ARN-polymérase virale qui, par synthèse complémentaire, transcrit l'ARN génomique en ARN messenger, ce qui ramène au cas précédent.

Virus à ARN bicaténaire

Certains virus, particulièrement bien représentés chez les champignons, ont un génome sous forme d'ARN bicaténaire. Leur capsid contient des ARN-polymérase qui, après pénétration du virion dans la cellule, séparent les deux brins complémentaires et libèrent l'ARN messenger fonctionnel. On est ainsi ramené aux deux cas précédents.

Rétrovirus à ARN

Ces rétrovirus contiennent un génome d'ARN tandis que leur capsid virale contient une ADN-polymérase capable de transcrire cet ARN en ADN. Après pénétration dans la cellule, il y a dissociation du virion et rétrotranscription (ARN vers ADN). L'ADN monocaténaire ainsi formé sert lui-même de matrice pour la synthèse d'un ADN complémentaire. L'ADN bicaténaire est transcrit en ARN messenger par les ARN-polymérase cellulaires. À la fin du cycle, l'ARN génomique est encapsidé et reforme des virions. Le virus du Sida, ainsi que certains virus cancérogènes sont des rétrovirus à ARN.

Rétrovirus à ADN

Certains virus dont le génome est constitué d'ADN, comme le virus de la mosaïque du chou-fleur, sont également des rétrovirus. L'ADN génomique est transcrit en ARN par une ARN-polymérase cellulaire. Parmi les ARN messagers ainsi synthétisés figurent le messenger d'une transcriptase inverse. Une copie complète de l'information génétique de l'ADN génomique est synthétisée sous forme d'ARN lequel est copié sous forme d'ADN par rétrotranscription, avec comme produit de nouvelles molécules d'ADN viral.

Viroïdes

Connus quasi uniquement chez les plantes, les viroïdes représentent un cas très simplifié d'ARN parasite. Ce sont des ARN circulaires d'environ trois cents nucléotides, dépourvus de toute fonction messagère ou antimessagère et ne codant donc pour aucune protéine. Leur transcription est réalisée par une ARN-polymérase cellulaire qui synthétise un ARN négatif servant de modèle dans la synthèse de nouvelles molécules infectieuses.

Virusoïdes

Les virusoïdes sont les viroïdes associés à un virus : ils sont transcrits par l'ARN-polymérase du virus associé et transmis en même temps que ce dernier.

ARN satellites

Les ARN satellites sont des ARN de petite taille associés à un virus à ARN. L'ARN-polymérase du virus assure la synthèse par complémentarité de nouvelles molécules de satellite, lesquelles s'associent avec les protéines de la capsid virale pour former une nucléoprotéine qui est transmise en même temps que le virus associé.

Virus satellites

Un virus satellite possède un génome constitué d'un ARN de type messenger codant pour une seule protéine, à savoir la protéine enveloppe du virus satellite. La transcription de l'ARN du virus satellite s'effectue par l'ARN-poly-mérase virale d'un virus spécifique auquel le virus satellite est associé et dont il dépend entièrement pour sa réplication.

Éléments mobiles

Les éléments mobiles ou transposables, encore appelés « gènes sauteurs », sont des séquences d'ADN capables d'être déplacées d'un endroit à l'autre au sein d'un génome, ou même d'être transférées du génome d'un organisme vers celui d'un autre individu de la même espèce ou d'une espèce différente [16]. C'est Barbara Mac Clintock, prix Nobel de physiologie et de médecine en 1983, qui dès 1951 proposait cette théorie des gènes sauteurs pour rendre compte des mutations non mendéliennes de la couleur des grains chez les maïs. On regroupe l'ensemble diversifié des éléments mobiles en deux grandes catégories : les transposons et les rétrotransposons.

Les transposons sont des séquences d'ADN susceptibles d'être excisées d'un gène par une enzyme (transposase) et d'être réinsérées dans un autre endroit du génome. C'est le cas des éléments transposables du maïs étudiés par Mac Clintock, mais aussi de ceux de la célèbre drosophile étudiée par les généticiens, mouche chez laquelle les transposons ont la propriété d'être transmissibles d'un individu à l'autre, apparemment par l'intermédiaire d'un acarien parasite. C'est aussi le cas de la bactérie phyto-tumorogène *Agrobacterium tumefaciens*, qui parasite naturellement les dicotylées en transmettant un transposon qui s'intègre dans le génome végétal et produit le développement d'une tumeur (cancer végétal).

Les rétrotransposons ne sont pas déplacés sous forme d'ADN ; ils sont tout d'abord transcrits en ARN, lequel est lui-même transcrit en ADN par une transcriptase inverse, ce qui établit un lien entre rétrotransposons et rétrovirus.

Transmissible nucleic acids

par un processus de « chaperon moléculaire » imposant un repliement spatial anormal des protéines néoformées, ce qui aboutirait à l'accumulation de structures amyloïdes dans le cerveau des individus atteints. Certains chercheurs, cependant, contestent cette interprétation et considèrent que la thèse d'un agent viral de type acide nucléique s'impose toujours, bien que aucune preuve d'un tel agent n'ait été apportée jusqu'à présent [13, 14].

En tout état de cause, plus les résultats s'accumulent en matière de maladie à prions, plus il apparaît évident que l'on se trouve face à un système qui implique des interactions complexes entre composantes génétiques de l'hôte et composantes exogènes transmissibles. Si la thèse de la protéine « autochaperonne » l'emporte, le concept de protéine autocatalytique, proposé de façon erronée par Stanley en 1936, trouverait enfin une première concrétisation. Dans le cas contraire, on assistera à un nouveau triomphe des acides nucléiques, à moins – comme le suggère Luc Montagnier, le découvreur du virus du Sida – que nous n'ayons affaire à un agent complexe de nature inconnue, qui sorte des normes admises en biologie moléculaire. Cela étant, et quoi qu'il en soit de la cause réelle de la maladie qui sévit chez les bovins de Grande-Bretagne depuis 1985, l'affection des vaches folles a joué le rôle

de révélateur (si ce n'est de détonateur) et a une portée sociale de grande ampleur qui a fait vaciller les structures, les budgets et le fonctionnement de l'Union européenne.

La maladie des vaches folles : une affection sociétale humaine

Détectée en 1986 en Grande-Bretagne, la maladie de la vache folle a fait couler beaucoup d'encre, de salive et d'ECU (la monnaie virtuelle européenne) depuis une décennie. L'ensemble du problème a été traité récemment [15]. Malgré le développement progressif de l'épidémie et son lien avec les farines alimentaires données aux bovidés atteints, la question a sommeillé jusqu'à ce que l'on évoque la possibilité d'une transmission de l'affection à l'homme. Dès lors, les choses sont allées en s'accéléralant. Au début du mois de juillet 1996, la revue britannique *The Lancet* publiait un article de scientifiques français, italiens et suisses, concernant un cas d'encéphalopathie spongiforme spontanée chez un

singe Rhesus né dans un zoo du Royaume-Uni et transféré ensuite dans le parc zoologique de Montpellier. Cette encéphalopathie simiesque présentait des symptômes semblables à ceux de la maladie Creutzfeld-Jacob humaine et aurait été associée à la présence de prions. Quelques jours plus tard, on annonçait en France de nouvelles interdictions d'utilisation de farines animales dans la diète des animaux d'élevage.

Lorsque paraîtra cet article, on en saura sans doute plus sur la transmission des prions à l'homme, mais dès à présent, cette hypothèse est prise très au sérieux par certains experts.

En tout état de cause, comme l'indiquait le Pr Luc Montagnier, la société contemporaine a renversé la charge de la preuve en matière médicale. Autrefois, tant qu'un danger potentiel en la matière n'était pas prouvé, on ne le prenait guère en compte. Aujourd'hui, la société demande que la preuve soit apportée de l'innocuité de toute filière potentiellement pathogène (ce qui dans des domaines très complexes peut s'avérer pratiquement impossible) et utilise, pour faire valoir son point de vue, une arme absolue : la grève de la consommation.

Désormais, l'appréciation du risque va donc dépendre avant tout de facteurs psychologiques, individuels ou collectifs,

ou encore de pressions économiques ou financières plus ou moins clairement explicites.

C'est ce qui semble s'être passé dans le cas des vaches folles. L'hypercompétitivité a amené à modifier les méthodes de préparation des farines ajoutées aux aliments pour le bétail, de sorte que l'agent de la maladie (quelque soit sa véritable nature par ailleurs), qui était antérieurement inactivé par des traitements chimiques et thermiques, a pu contaminer les bovins.

Le laxisme des contrôles sanitaires, le manque de financement en temps utiles de recherches appropriées en la matière, le retard dans la destruction des animaux malades, la poursuite de la consommation et des exportations des farines empoisonnées originaires de Grande-Bretagne, le refus de prendre en compte les avertissements de prétendus Cassandres ont fait le reste. Avec pour conséquence la rébellion des consommateurs, l'embargo sur les transactions du bœuf et de ses nombreux sous-produits, le développement d'une guerre commerciale basée sur l'origine géographique vraie ou supposée des viandes et de leurs dérivés. Fondée ou non, la psychose antibovine s'est répandue à vive allure en provoquant des pertes économiques qui, avec les compensations et les frais d'abattage, atteindront des milliards de francs français.

On peut espérer que cette catastrophe servira de leçon et que, à l'avenir, l'objectivité s'alliera à la prudence pour mieux servir les intérêts légitimes des producteurs et des consommateurs ■

Références

1. Semal J. L'épopée du mildiou de la pomme de terre (1845-1995). *Cahiers Agricultures* 1995 ; 4 : 287-98.
2. Mayer A. Über die mosaikkrankheit des tabaks. *Die Landwirtschaftlichen Versuch-Stationen* 1886 ; 32 : 451-67.
3. Beijerinck M. Über ein contagium vivum fluidum als ursache der fleckenkrankheit der tabaksblätter. *Verhand Kon Akad Wetensch Amsterdam* 1898 ; 65 : 3-21.
4. Iwanovski D. Über die mosaikkrankheit der tabakpflanze. *St Petersburg Acad Imp Sci Bull* 1892 ; 35 : 67-70.
5. Stanley W. Isolation of a crystalline protein possessing the properties of tobacco mosaic virus. *Science* 1935 ; 81 : 644-745.
6. Fraenkel-Conrat H. *Design and function at the threshold of life : the viruses*. New York : Academic Press, 1962 ; 117 p.
7. Cornuet P. *Éléments de virologie végétale*. Paris : INRA, 1987 : 205 p.
8. Kummert J, Semal J. *Les virus et viroïdes phytopathogènes*. In : Semal J, ed. *Traité de pathologie végétale*. Gembloux : Presses Agronomiques, 1989 ; 85-142.
9. Lepoivre P, Semal J. *Traité de phytopathologie*. Gembloux : Presses Agronomiques, 1998 (à paraître).
10. Prusiner S. Novel proteinaceous infectious particles cause scrapie. *Science* 1982 ; 216 : 136-44.
11. Prusiner S. Molecular biology of prion disease. *Science* 1991 ; 25 : 1515-22.
12. Prusiner S. Les maladies à prions. *Pour la Science* 1995 ; 209 : 42-50.
13. Froment J. Vache folle : prions ou virus ? *La Recherche* 1996 ; 287 : 26-7.
14. Manuelidis L. Des séquences virales candidates. *La Recherche* 1996 ; 287 : 26-7.
15. Beauvais P, Billelte de Villemeur P. *Maladie de Creutzfeld-Jacob et autres maladies à prion*. Paris : Flammarion Médecine Sciences 1996 ; 94 p.
16. Biéumont C, Brookfield J. Les gènes sauteurs : patrimoine sous influence. *La Recherche* 1996 ; 287 : 50-5.

Résumé

Le concept de molécule infectieuse transmissible, qui date de la fin du XIX^e siècle, eut quelques difficultés à se faire admettre par la communauté scientifique. L'ère pastorienne triomphante assimilait alors germes pathogènes et cellules bactériennes. Ce sont les chimistes Beijerinck, en 1892, et Stanley, en 1936, qui préciseront les principales caractéristiques de l'agent moléculaire étudié à l'époque (causant la mosaïque du tabac) à savoir la faible masse moléculaire et les propriétés paracrystallines. Cependant, l'un et l'autre ont conclu erronément à la nature exclusivement protéique de cet agent. La découverte ultérieure de la présence d'acides nucléiques comme composante fondamentale de tous les virus a abouti à assimiler ces derniers à des gènes infectieux transmissibles. Dans les années 80, la découverte de particules de nature protéique, apparemment démunie d'acides nucléiques, associée aux encéphalopathies spongiformes transmissibles chez l'animal (tremblante du mouton, maladie de la vache folle) ont suggéré l'existence d'une nouvelle classe de molécules infectieuses. D'origine nettement anthropique, le syndrome de la vache folle illustre les limites et les risques d'un excès de technicité artificielle et de compétitivité aveugle dans les domaines relevant de la biologie appliquée.