

Vers une synthèse darwino-pasteurienne

Samuel Alizon

Chargé de recherche au CNRS
Laboratoire MIVEGEC
34394 Montpellier

samuel.alizon@cnrs.fr

11 janvier 2017, Collège de France, Paris



Il est temps de refermer le livre des maladies infectieuses, d'annoncer que la guerre contre la peste a été gagnée et de basculer les ressources nationales vers des problèmes chroniques tels que le cancer et les maladies cardio-vasculaires.

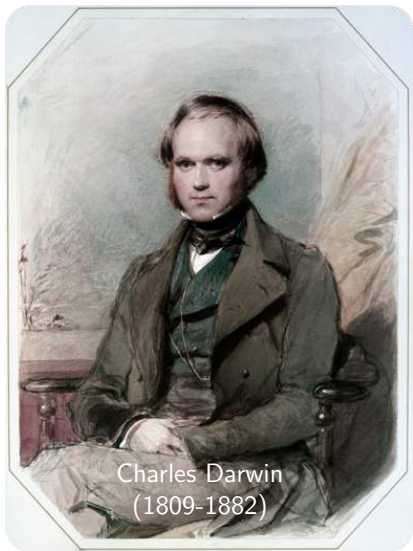
Attribué à William H. Stewart dans un discours du 4.12.1967

Il est temps de refermer le livre des maladies infectieuses, d'annoncer que la guerre contre la peste a été gagnée et de basculer les ressources nationales vers des problèmes chroniques tels que le cancer et les maladies cardio-vasculaires.

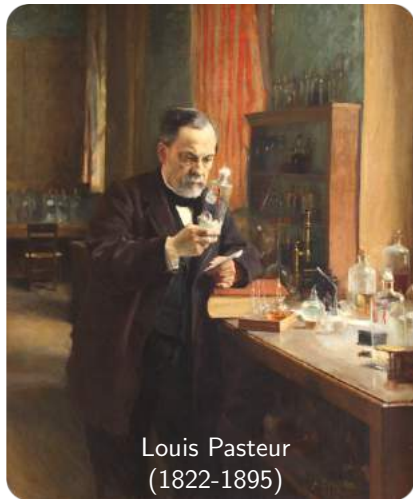
Attribué (à tort) à William H. Stewart dans un discours du 4.12.1967

Spellberg & Taylor-Blake (2013) On the exoneration of Dr. William H. Stewart : debunking an urban legend, *Inf. Dis. poverty*, 2 :3

1. Darwin et Pasteur : un rendez-vous manqué ?
2. D'où viennent les maladies infectieuses ?
3. Pourquoi les parasites nuisent-ils à leurs hôtes ?
4. L'homme coévolue-t-il avec ses microbes ?
5. Vers des politiques de santé evolution-proof ?



Charles Darwin
(1809-1882)



Louis Pasteur
(1822-1895)

Moulin (1982)
Lederberg (1988, *Social Research*)



Intellectuel
Agnostique
Solitaire
Théorie
Naturaliste

Milieu d'origine
Religion
Collaborateurs
Méthode
Expériences

Charles Darwin
(1809-1882)



Ouvrier
Dévot
Armée
Empirisme
Laboratoire

Louis Pasteur
(1822-1895)

Moulin (1982)
Lederberg (1988, *Social Research*)



Intellectuel
Agnostique
Solitaire
Théorie
Naturaliste

Milieu d'origine
Religion
Collaborateurs
Méthode
Expériences

Puissance de synthèse
Héritage scientifique
Non médecins

Charles Darwin
(1809-1882)

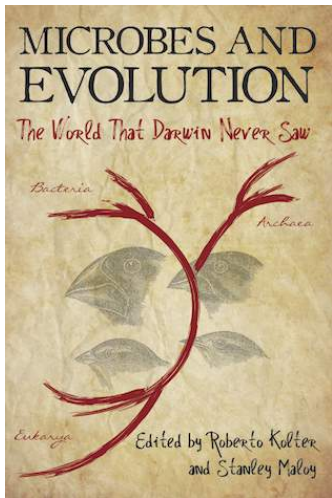


Ouvrier
Dévot
Armée
Empirisme
Laboratoire

Louis Pasteur
(1822-1895)

Moulin (1982)
Lederberg (1988, *Social Research*)
Pichot (2012)

Une rencontre manquée ?

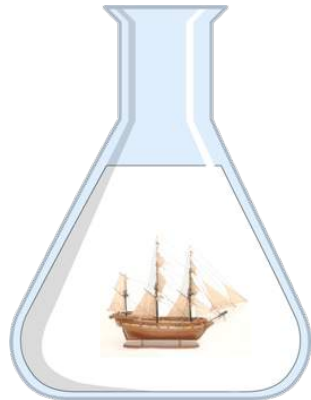


Quelle opportunité perdue ! Darwin aurait pu trouver un matériel expérimental merveilleux pour l'étude de l'évolution dans les populations de microbes – où le temps se mesure en minutes [...] Pasteur et ses successeurs en microbiologie auraient pu éviter des décades de raisonnements confus autour de la variation chez les bactéries. La révolution des biotechnologies aurait pu commencer quelques décades plus tôt.

Lederberg (1988, *Social Research*)
Kolter & Maloy (2012, *Microbes and evolution*)

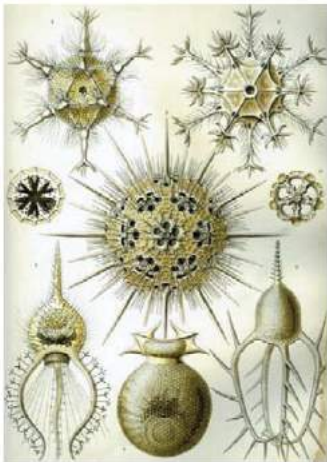
Le Beagle dans une bouteille

- Tailles de populations
- Temps de génération
- Taux de mutation / recombinaison
- Pressions de sélection



Buckling *et alii* (2009, *Nature*)

What *did* Darwin say about microbes, and how did microbiology respond ?



- **ANIMALCULE.** Petit animal : terme généralement appliqué à ceux qui ne sont visibles qu'au microscope.
- **INFUSOIRES.** Classe d'animalcules microscopiques appelés ainsi parce qu'ils ont été observés à l'origine dans des infusions de matières végétales. [...]
- **PROTOZOAIRES.** La division inférieure du règne animal. Ces animaux sont composée d'une matière gélatineuse et ont à peine des traces d'organes distincts. Les infusoires, les foraminifères et les éponges, avec quelques autres espèces, appartiennent à cette division.

Darwin (1872, 6^e édition)
O'Malley (2009, *Trends Microbiol*)

Evolution au temps de Pasteur

Les travaux sur la virulence et les vaccins ont probablement fait du laboratoire de bactériologie des années 1880 le premier lieu de recherche expérimentale in vitro poussée au niveau cellulaire sur des phénomènes compris comme étant des variations biologiques et des mécanismes évolutifs.

Mendelsohn (2002, *Hist Phil Life Sci*)

Introduction : vers un synthèse Darwino-pasteurienne

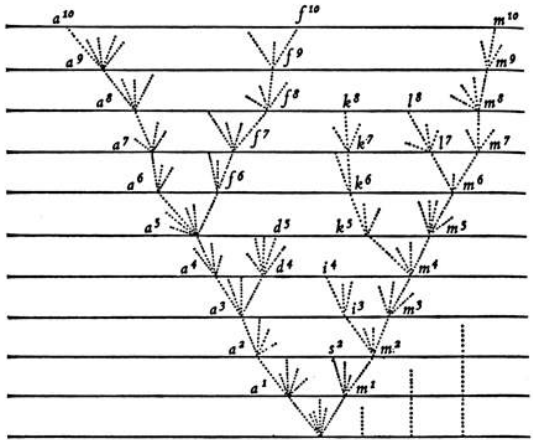


- Divergence disciplinaire
- Laboratoire vs. environnement
- Mécanismes vs. processus
- Réconciliation comme conséquence de la technologie



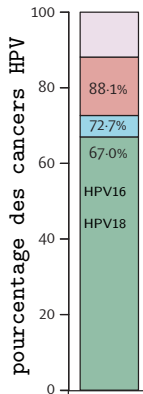
1. Darwin et Pasteur : un rendez-vous manqué ?
2. D'où viennent les maladies infectieuses ?
3. Pourquoi les parasites nuisent-ils à leurs hôtes ?
4. L'homme coévolue-t-il avec ses microbes ?
5. Vers des politiques de santé evolution-proof ?

De l'origine des maladies infectieuses



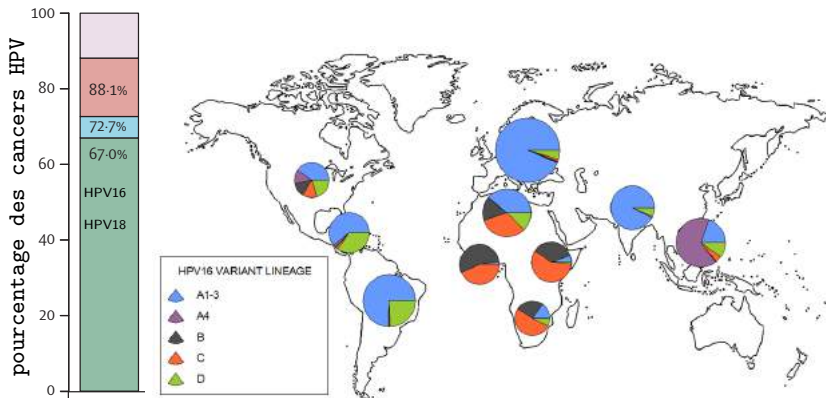
Darwin (1859)

Les papillomavirus humains (HPV)



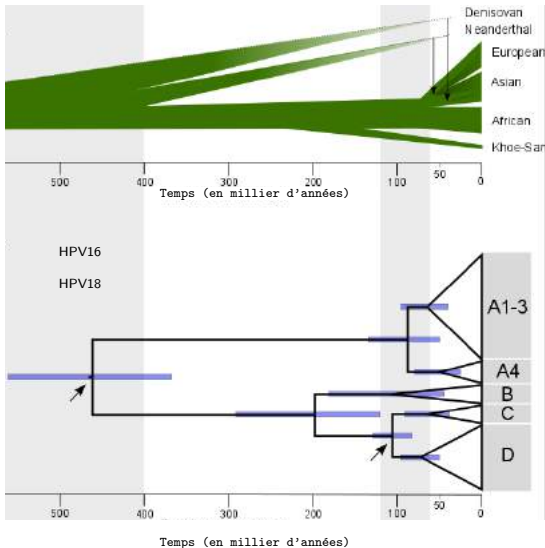
de San José *et alii* (2010, *Lancet Oncol.*)
 Pimenoff *et alii* (2016, *Mol. Biol. Evol.*)

Les papillomavirus humains (HPV)



de San José et alii (2010, *Lancet Oncol.*)
Pimenoff et alii (2016, *Mol. Biol. Evol.*)

Origine des HPV16A



Pimenoff et alii (2016, *Mol. Biol. Evol.*)

Les mutations neutres comme marqueur de la propagation

- On séquence de plus en plus les **génomés** des microbes
- En comparant les génomes microbiens issus d'infections différentes, on peut inférer des **phylogénies**
- On peut **dater** les événements de divergence dans la phylogénie
- La manière dont les microbes se propagent laisse des traces dans leurs génomes
- Les origines chez peuvent être récentes (VIH, ebola)

1. Darwin et Pasteur : un rendez-vous manqué ?
2. D'où viennent les maladies infectieuses ?
3. Pourquoi les parasites nuisent-ils à leurs hôtes ?
4. L'homme coévolue-t-il avec ses microbes ?
5. Vers des politiques de santé evolution-proof ?

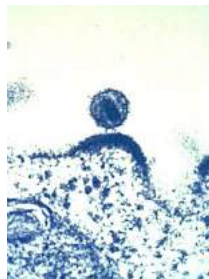
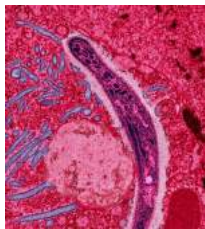
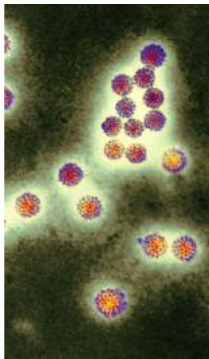
Théorie de l'avirulence

- **Virulence** : diminution de valeur sélective d'un hôte due à l'infection
- La mort de l'hôte nuit à la transmission
- Les interactions hôte-parasites devraient évoluer vers l'avirulence.

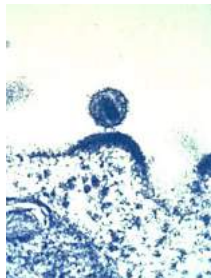


Smith (1904, *Science*)
Méthot (2012, *Hist Phil Life Sci*)

Pourtant la virulence persiste...



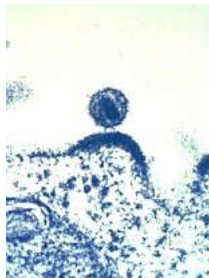
Évolution d'un trait par sélection naturelle



Lewontin (1970, *Ann Rev Ecol Syst*)

Évolution d'un trait par sélection naturelle

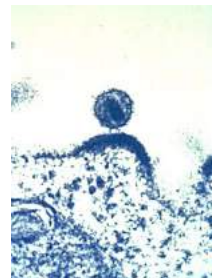
- **Variabilité** entre les individus



Lewontin (1970, *Ann Rev Ecol Syst*)

Évolution d'un trait par sélection naturelle

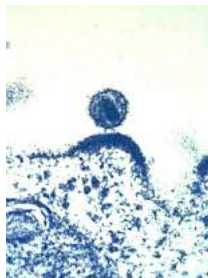
- **Variabilité** entre les individus
- Effet sur la **valeur sélective** des individus



Lewontin (1970, *Ann Rev Ecol Syst*)

Évolution d'un trait par sélection naturelle

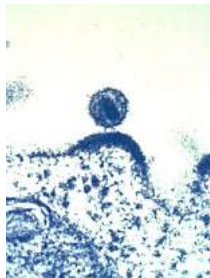
- **Variabilité** entre les individus
- Effet sur la **valeur sélective** des individus
- **Héritabilité** des individus à leur descendance



Lewontin (1970, *Ann Rev Ecol Syst*)

Évolution d'un trait par sélection naturelle

- **Variabilité** entre les individus
- Effet sur la **valeur sélective** des individus
- **Héritabilité** des individus à leur descendance
- (Ici, un « individu » est une infection)

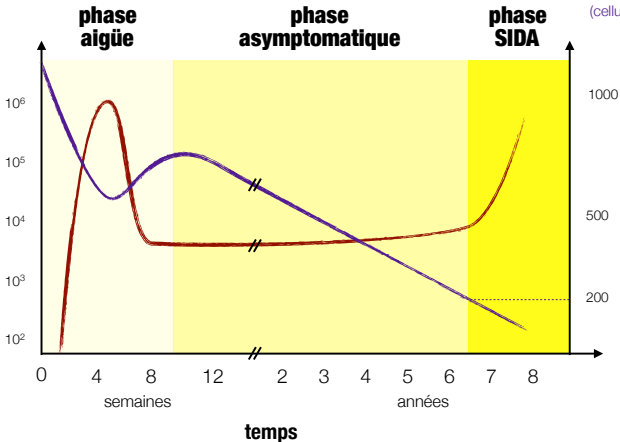


Lewontin (1970, *Ann Rev Ecol Syst*)

Déroulement d'une infection par le VIH

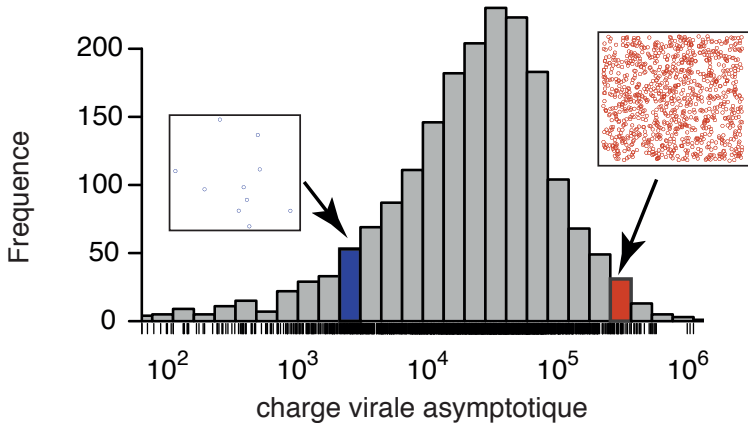
charge virale
(copies d'ARN/ μ L plasma)

Nombre de lymphocytes T CD4+
(cellules/ μ L)



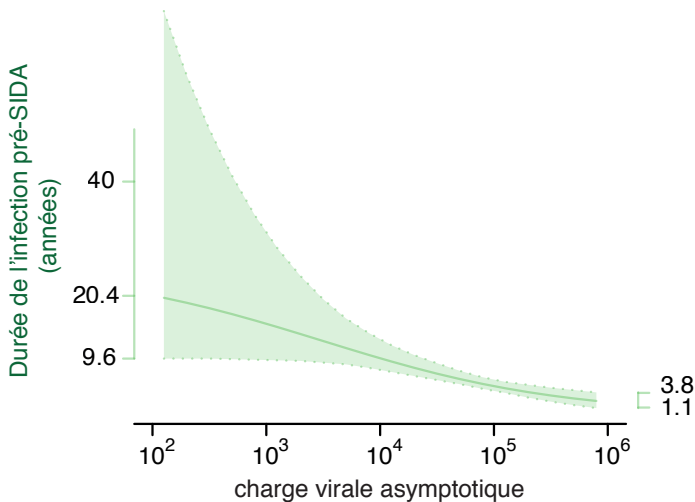
Levy (1988, *Nature*)

Variabilité de la charge virale asymptotique (HIV-1B)



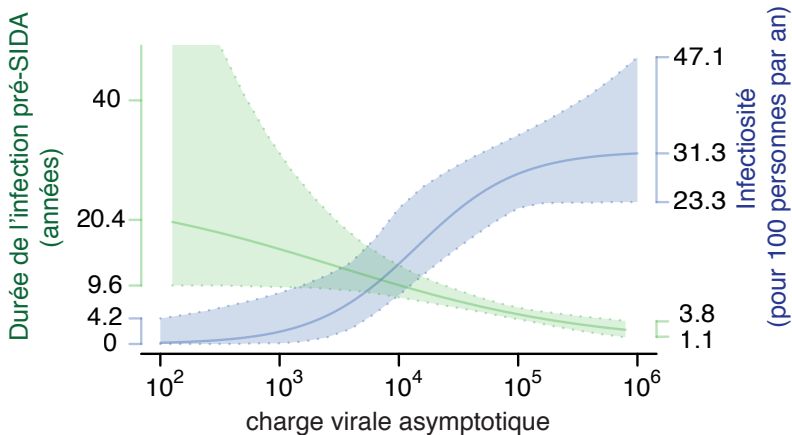
Fraser et alii (2014, Science)

Charge virale et virulence (HIV-1B)



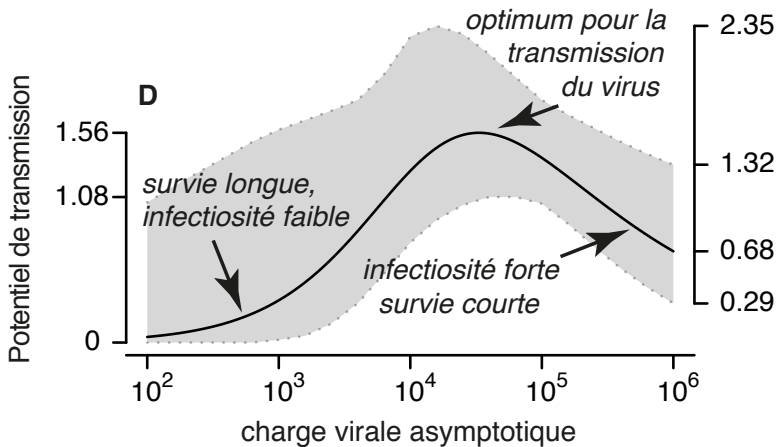
Fraser et alii (2014, *Science*)

Charge virale et infectiosité (HIV-1)



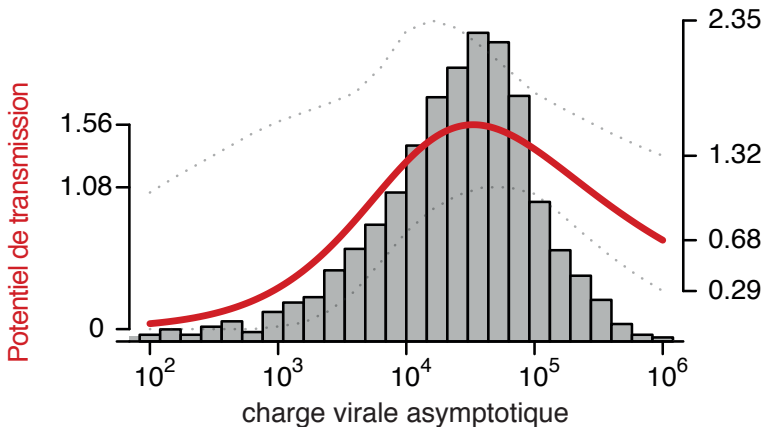
Fraser et alii (2014, *Science*)

Compromis évolutif



Fraser et alii (2014, *Science*)

Un optimum évolutif atteint ?

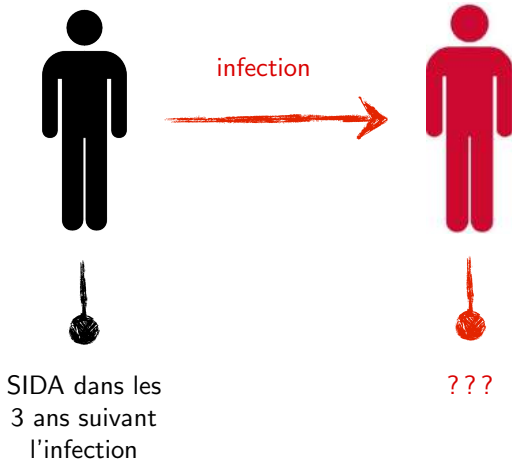


Fraser et alii (2014, Science)

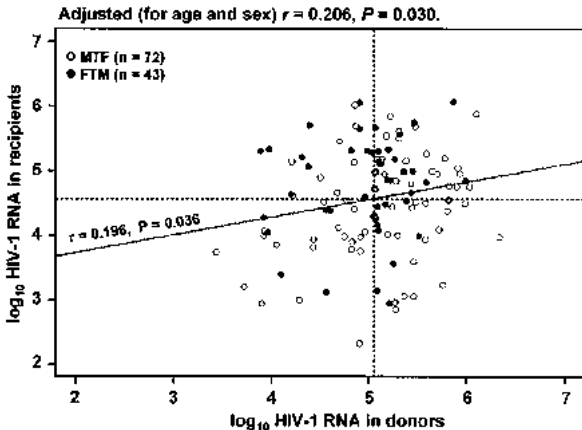
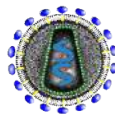
La virulence d'une infection est-elle héritable ?

Fraser et alii (2014, *Science*)

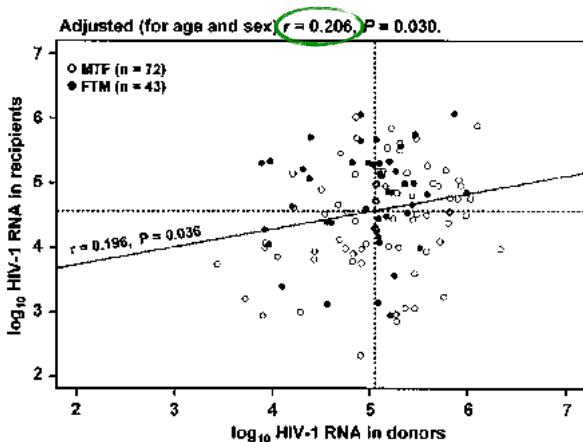
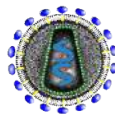
La virulence d'une infection est-elle héritable ?



Fraser et alii (2014, *Science*)



Tang et alii (2004, *AIDS Res. Hum. Retroviruses*)
Fraser et alii (2014, *Science*)



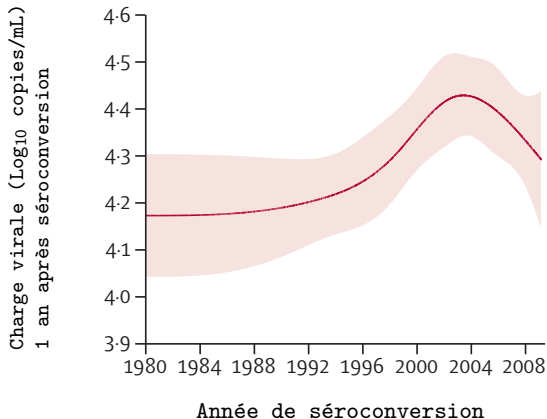
Tang et alii (2004, *AIDS Res. Hum. Retroviruses*)
Fraser et alii (2014, *Science*)

Évolution de la virulence du VIH

- **Variabilité** du trait entre les infections
- Effet du trait sur la **valeur sélective** des infections (R_0)
- Héritabilité du trait d'une infection à la suivante

Fraser et alii (2014, *Science*)

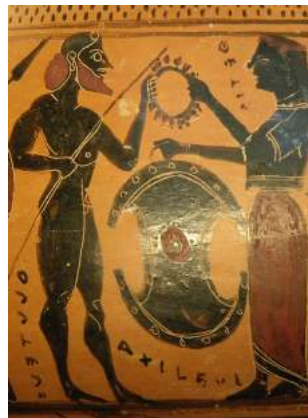
Évolution de la virulence du VIH



Pantazis *et alii* (2014, *Lancet HIV*)

Pourquoi les parasites nuisent-ils à leurs hôtes ?

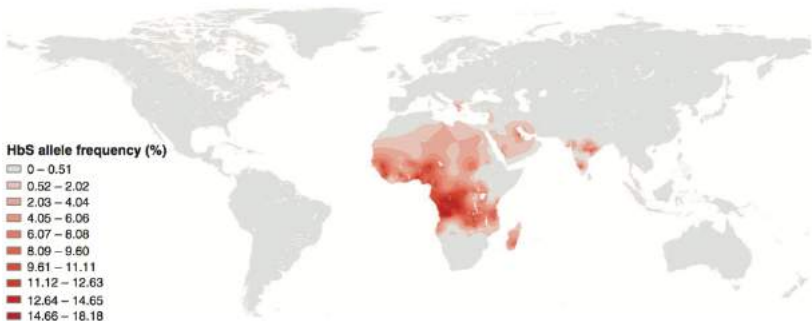
- La virulence (α) est le plus souvent un coût pour le parasite : $R_0 = \beta/\alpha$
- Elle peut persister si elle n'est pas contre-sélectionnée
- Elle peut être sélectionnée via des compromis évolutifs : $R_0 = \beta(\alpha)/\alpha$



Alizon & Michalakis (2015, *Trends Ecol Evol*)

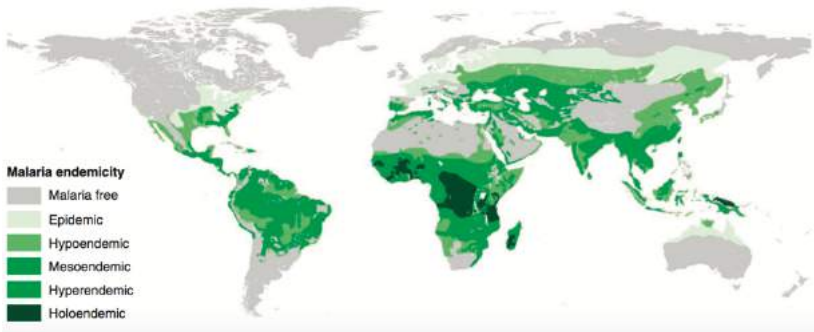
1. Darwin et Pasteur : un rendez-vous manqué ?
2. D'où viennent les maladies infectieuses ?
3. Pourquoi les parasites nuisent-ils à leurs hôtes ?
4. L'homme coévolue-t-il avec ses microbes ?
5. Vers des politiques de santé evolution-proof ?

Prévalence de la drépanocytose



Piel et alii (2010, *Nat Comm*)

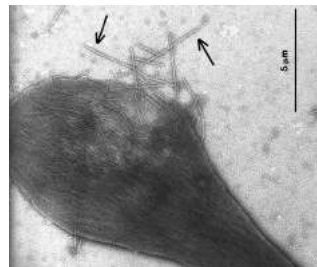
Prévalence du paludisme



Piel et alii (2010, Nat Comm)

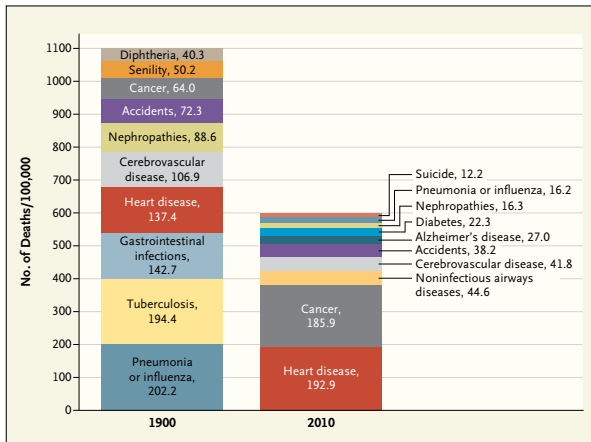
Superdominance

Les hétérozygotes laissent plus de descendance



Haldane (1949)
 Allison (1954, *BMJ*)
 Piel et alii (2010, *Nat Comm*)
 Elguero et alii (2015, *PNAS*)

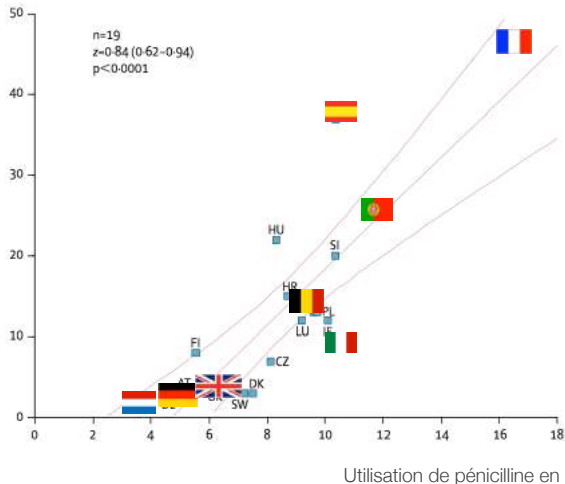
Causes de mortalité aux USA



Jones et alii (2012, *New Eng J Med*)

Antibiorésistance et utilisation de pénicilline

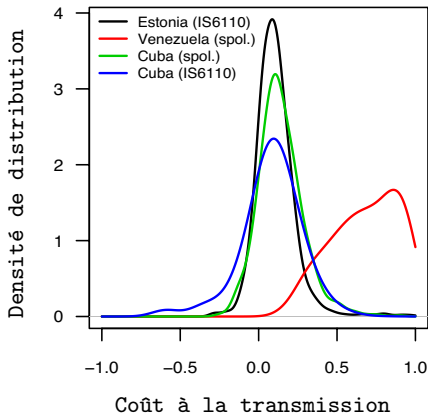
Pourcentage de souches de *Streptococcus pneumoniae* résistantes à la pénicilline



Goossens et alii (2005, Lancet)

Coût à la résistance aux antibiotiques

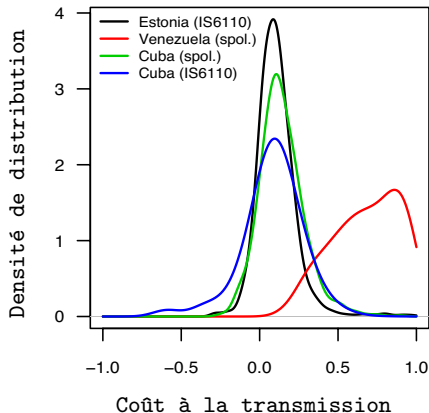
Transmission de *Mycobacterium tuberculosis*



Luciani et alii (2009, *Proc Nat Acad Sci USA*)

Coût à la résistance aux antibiotiques

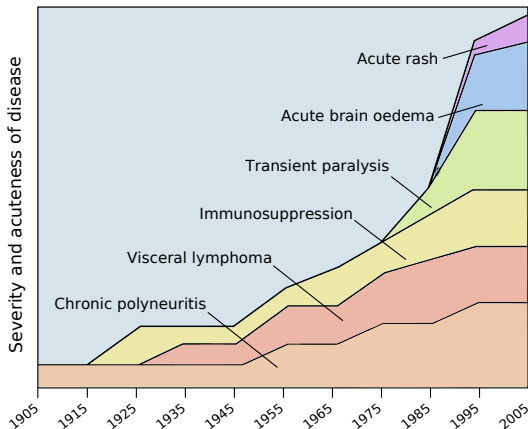
Transmission de *Mycobacterium tuberculosis*



Pays	PNT	isoniazide
Estonie	1997	1956
Cuba	1963	1950
Venezuela	1936	1950

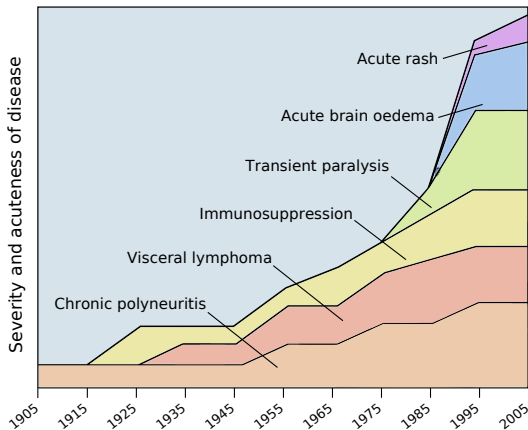
WHO/HTM/TB/2004.343, p.296
Luciani et alii (2009, *Proc Nat Acad Sci USA*)

Maladie de Marek

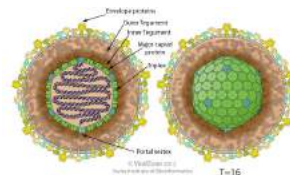


Nair (2005, *Vet J*)

Maladie de Marek

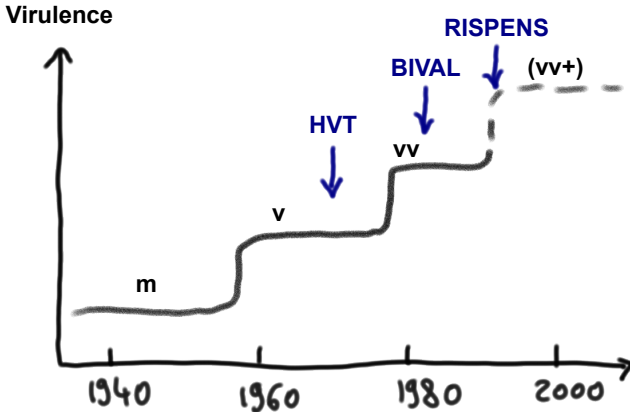


mardivirus
dsDNA, 175 kb



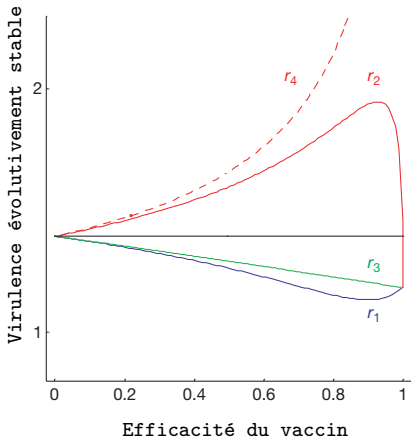
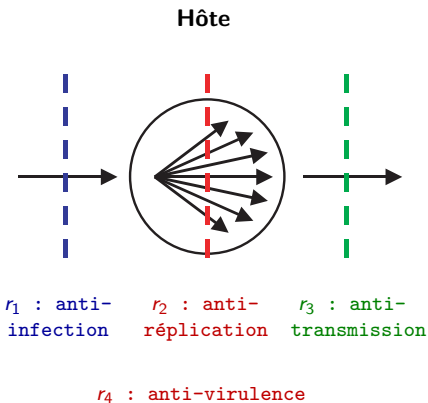
Nair (2005, *Vet J*)

L'évolution de la virulence liée aux vaccins ?



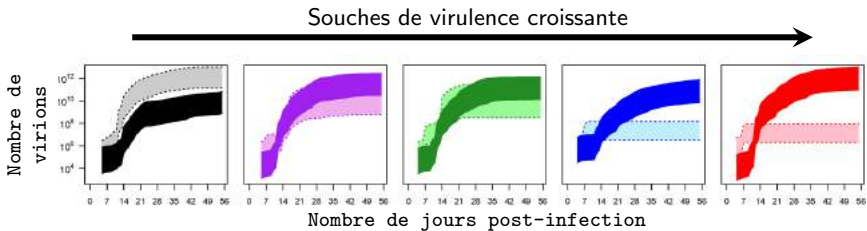
Witter (1998, *Avian Pathol*)

Vaccins imparfaits et évolution de la virulence



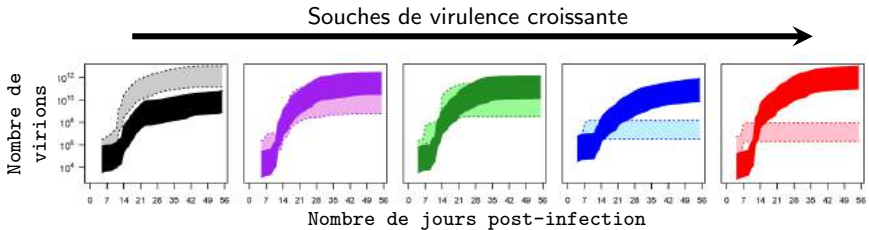
Gandon et alii (2001, Nature)

Démonstration expérimentale



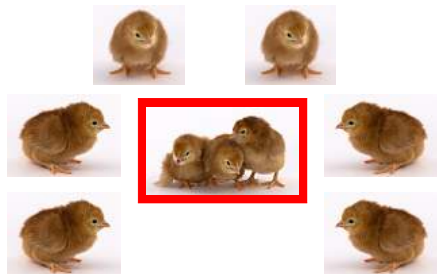
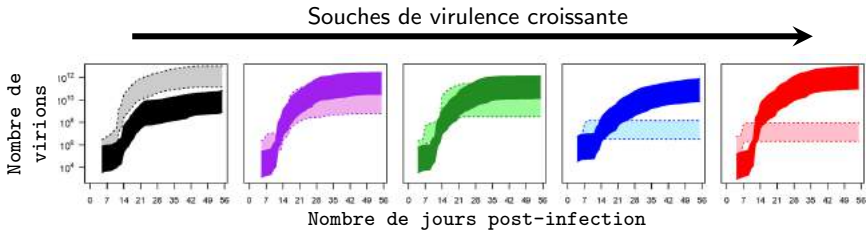
Read et alii (2015, *PLoS Biol*)

Démonstration expérimentale



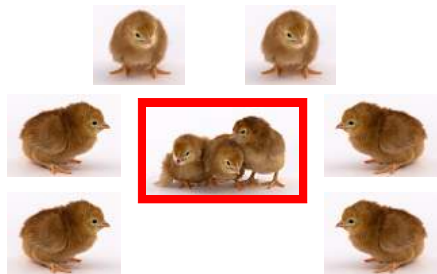
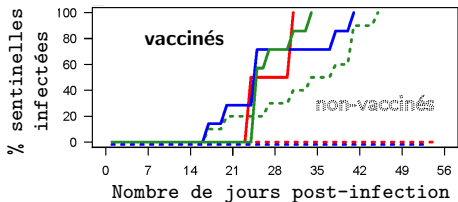
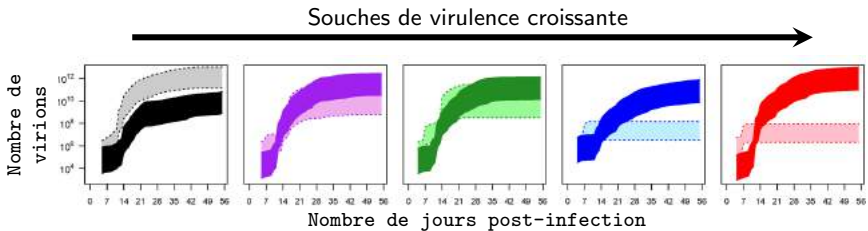
Read et alii (2015, *PLoS Biol*)

Démonstration expérimentale



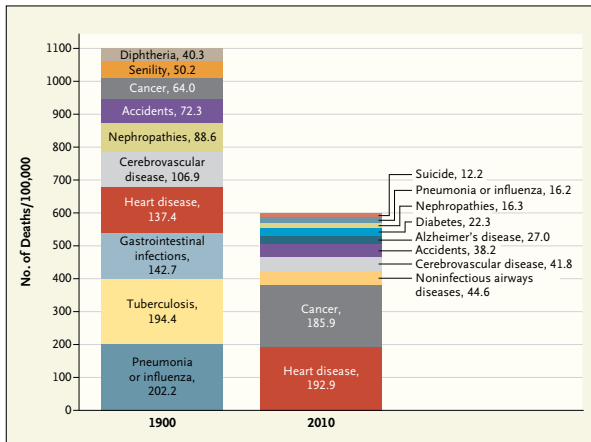
Read et alii (2015, *PLoS Biol*)

Démonstration expérimentale



Read et alii (2015, *PLoS Biol*)

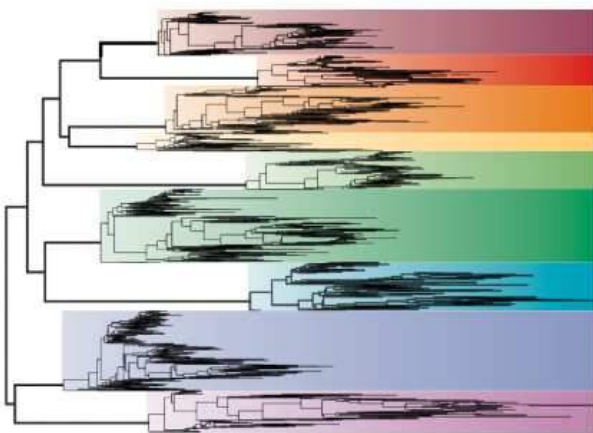
Vaccins et antibiotiques sauvent des vies !



Jones et alii (2012, *New Eng J Med*)

Coévolution intra-hôte

Le VIH évolue au cours d'une infection (niveaux de sélection)



Rambaut et alii (2004, *Nat Rev Microbiol*)

Coévolution intra-hôte

Le VIH coévolue avec le système immunitaire

Virus, months	Plasma, months									
	0	3	6	9	12	15	18	21	25	
0	26	219	675	1403	2670	2089	2190	2363	2411	
3	29	179	1024	2151	3733	3152	2808	2953	3086	
6	27	35	78	358	1769	1939	2247	3112	4345	
9	36	67	82	200	795	1078	1371	2208	3375	
12	19	48	36	64	76	166	556	937	1407	
15	29	43	64	76	90	119	374	721	1234	
18	42	65	61	152	117	134	122	289	526	
21	41	66	82	84	85	113	78	107	296	
25	42	62	56	62	85	77	55	61	95	
Controls										
NL43	17	138	294	956	1172	953	1584	1868	2143	
JRC5F	24	37	35	60	87	97	105	152	209	
AMPHO	<10	32	14	13	14	13	<10	<10	31	

Richman et alii (2003, PNAS)

L'homme et les microbes coévoluent-ils ?

- L'homme évolue mais bien moins vite que ses parasites
- « Coévolution » entre système immunitaire et microbes évoluant rapidement
- « Coévolution » entre politiques de santé publique et microbes



1. Darwin et Pasteur : un rendez-vous manqué ?
2. D'où viennent les maladies infectieuses ?
3. Pourquoi les parasites nuisent-ils à leurs hôtes ?
4. L'homme coévolue-t-il avec ses microbes ?
5. Vers des politiques de santé evolution-proof ?

L'orthodoxie de la forte dose

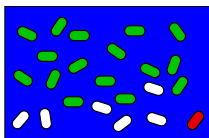
Il n'est pas compliqué de rendre les microbes résistants à la pénicilline en laboratoire en les exposant à des concentrations trop faibles pour les tuer, [...] Moralité : si vous utilisez de la pénicilline, utilisez-en assez.

Sir Alexander Fleming (1945)

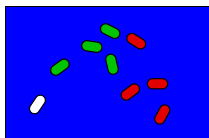


« L'orthodoxie » de la forte dose

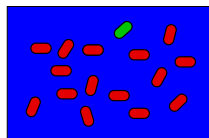
Infections par *Clostridium difficile*



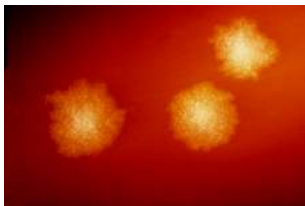
forte dose



forte dose

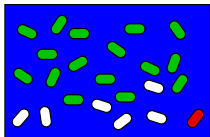


forte dose

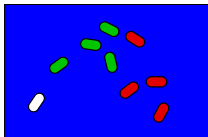


Read et alii (2012, PNAS)

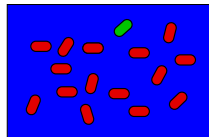
« L'orthodoxie » de la forte dose



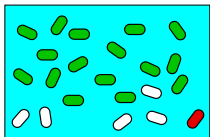
forte dose



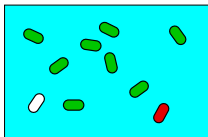
forte dose



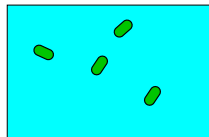
forte dose



faible dose

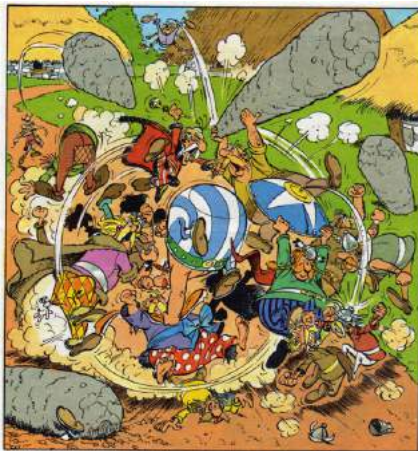


faible dose

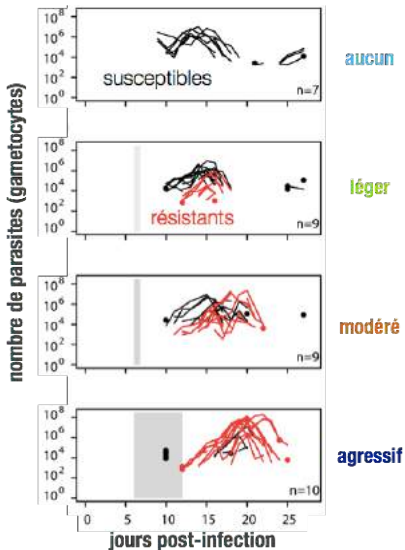


faible dose

Compétition microbienne

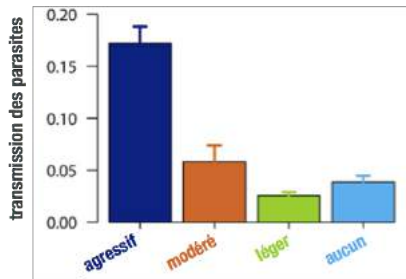
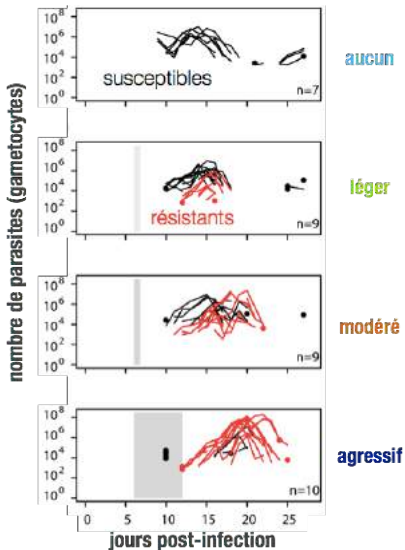


Test avec *Plasmodium chabaudi* et souris



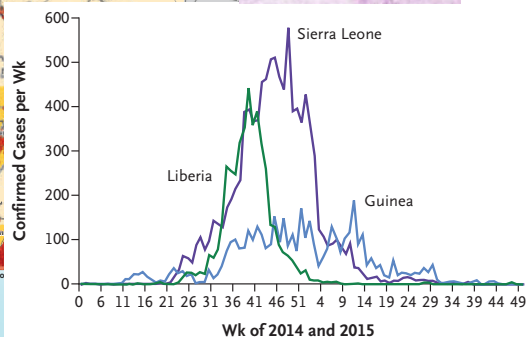
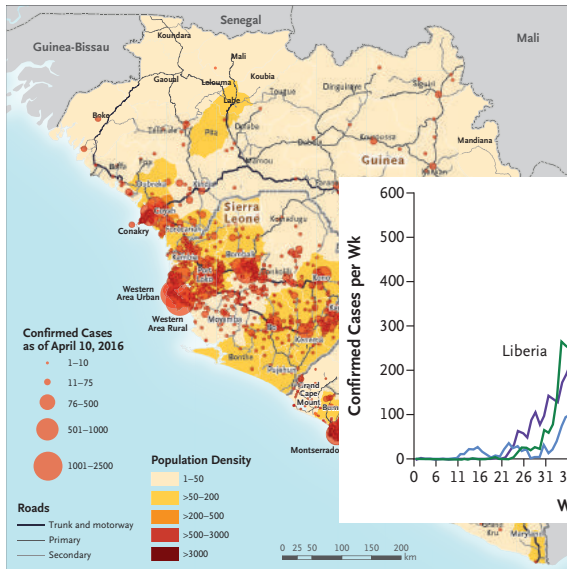
Huijben et alii (2013, *PLoS Pathogens*)

Test avec *Plasmodium chabaudi* et souris



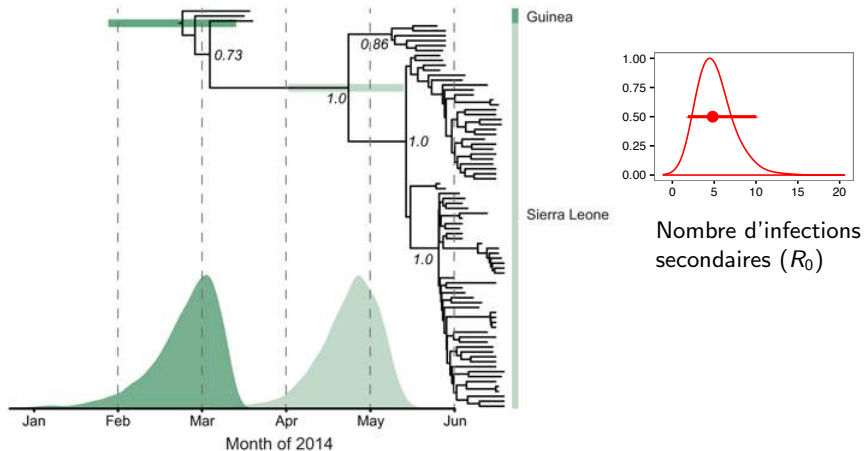
Huijben et alii (2013, *PLoS Pathogens*)

Épidémie d'ébola en Afrique de l'Ouest (2013-2016)



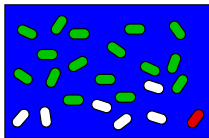
WHO ebola response team
(2016, *New Eng J Med*)

Phyodynamique

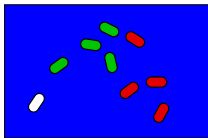


Grenfell *et alii* (2004, *Science*)
 Gire *et alii* (28 août 2014, *Science*)
 Saulnier *et alii* (2017)

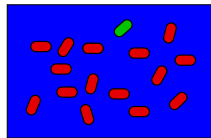
Domestiquer les microbes ?



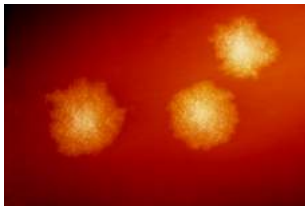
forte dose



forte dose

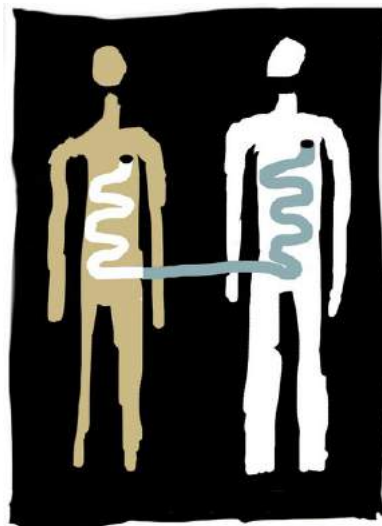


forte dose

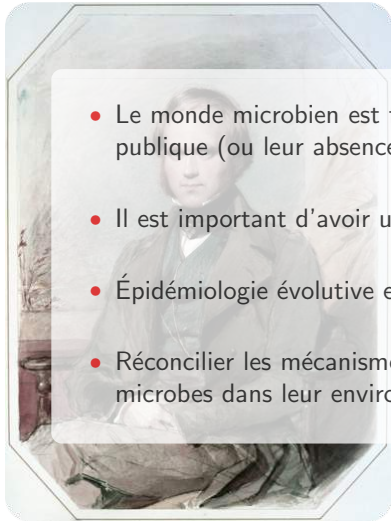


Domestiquer les microbes ?

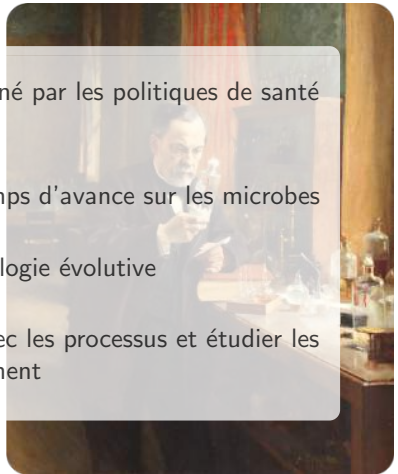
Bactériothérapie fécale



Pour un synthèse Darwino-pasteurienne



- Le monde microbien est façonné par les politiques de santé publique (ou leur absence)
- Il est important d'avoir un temps d'avance sur les microbes
- Épidémiologie évolutive et écologie évolutive
- Réconcilier les mécanismes avec les processus et étudier les microbes dans leur environnement



6. Concepts

7. VIH

8. Coévolution

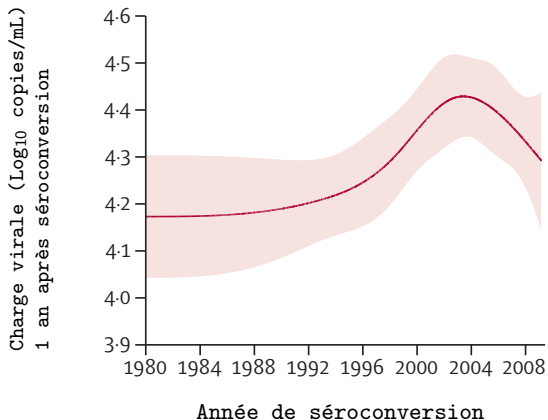
9. Résistance

10. Phagothérapie

Concepts d'évolution pour maladies infectieuses

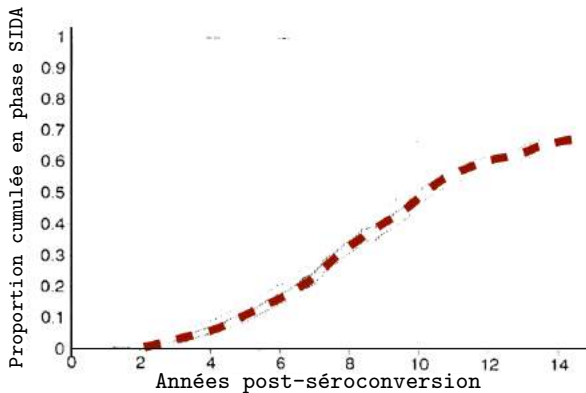
- **Évolution biologique** : comment un trait d'intérêt change au cours des générations du fait de modifications héritables
- **Individu** : un microbe ou un hôte infecté ?
- **Trait d'histoire de vie** de l'hôte infecté
- **Génération** : d'une infection à la suivante
- **Valeur sélective** : nombre d'infections secondaires (R_0)

Évolution de la virulence du VIH

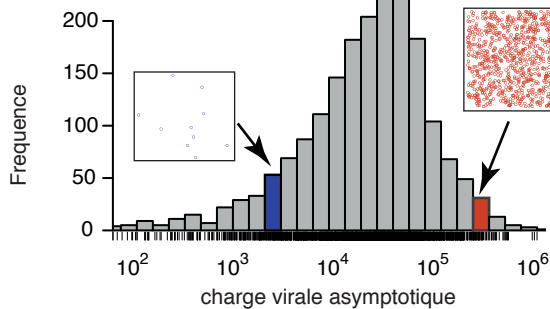


Pantazis *et alii* (2014, *Lancet HIV*)

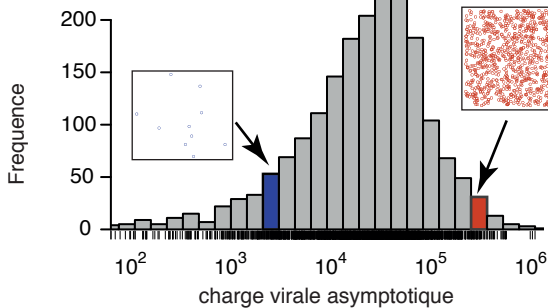
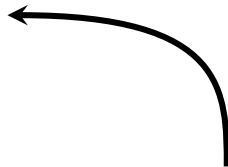
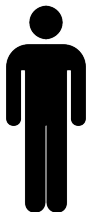
Variabilité de la virulence des infections par le VIH



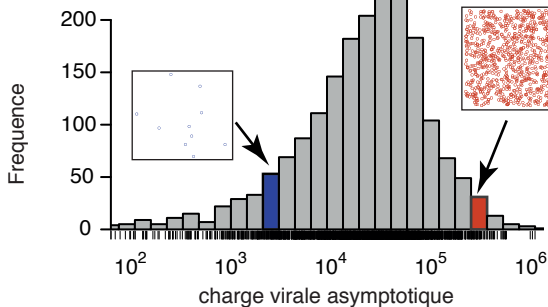
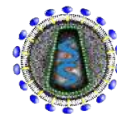
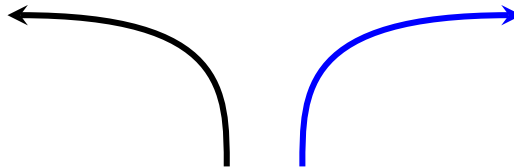
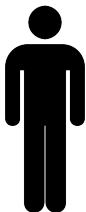
Buchbinder *et alii* (1994, *AIDS*)



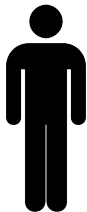
Fraser et alii (2014, *Science*)

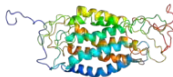
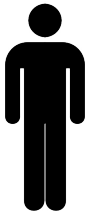


Fraser et alii (2014, *Science*)



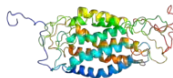
Fraser et alii (2014, *Science*)



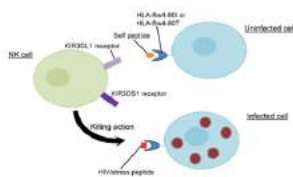


La délétion CCR5 Δ 32 confère une résistance à l'infection par le VIH

Liu et alii (1996, *Cell*)

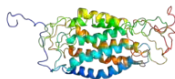
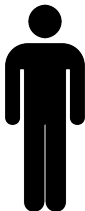


La délétion CCR5 Δ 32 confère une résistance à l'infection par le VIH

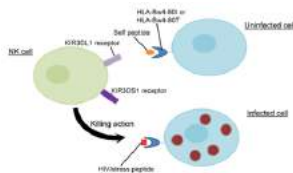


Le nombre de copies du gène KIR est inversement corrélé à la charge virale

Liu *et alii* (1996, *Cell*)
Pelak *et alii* (2011, *PLoS Biol*)

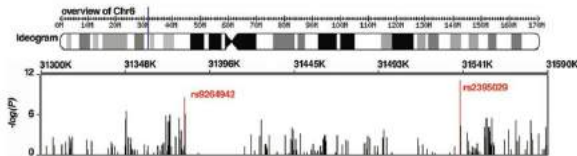


La délétion CCR5 Δ 32 confère une résistance à l'infection par le VIH



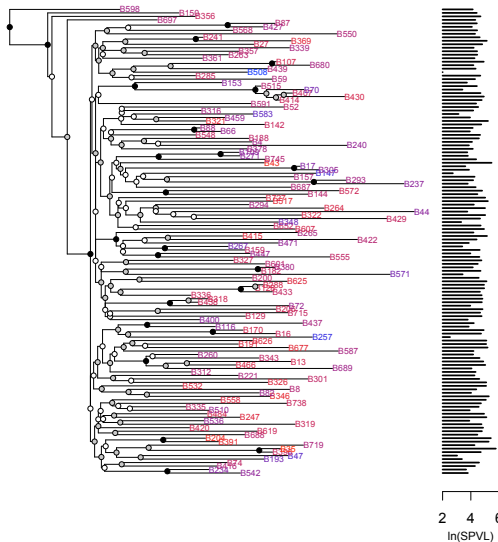
Le nombre de copies du gène KIR est inversement corrélé à la charge virale

Quelques mutations (SNPs) expliquent $\approx 22\%$ de la variance de la charge virale



Liu *et alii* (1996, *Cell*)
Pelak *et alii* (2011, *PLoS Biol*)
Fellay *et alii* (2007, *Science*)

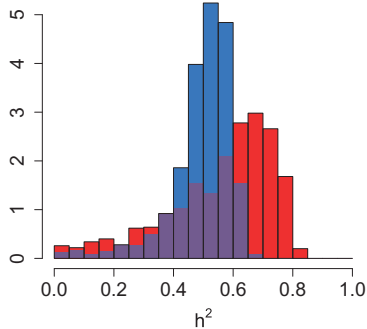
Phylogénie comparative



- La proximité dans la phylogénie reflète la distance dans la chaîne de transmission
- Les infections proches ont-elles des charges virales similaires ?

Alizon et alii (2010, PLoS Path)

Héritabilité de la charge virale



Shireff et alii (2013, *Evol Med Public Health*)

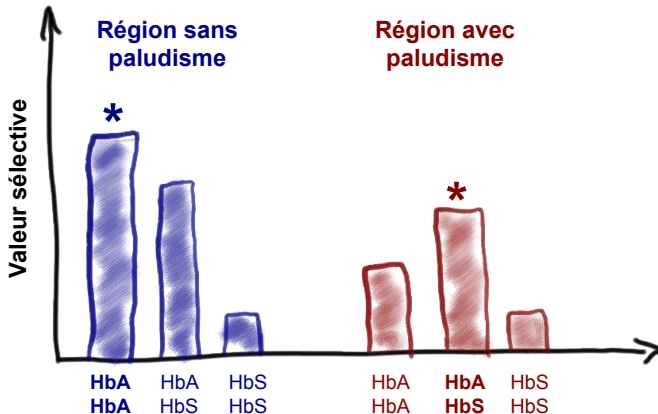
Héritabilité de la charge virale

<i>N</i> couples	Heritability	Study (reference)	Country, subtype(s)	Adjustments
97	36% (6 to 66%)	Hollingsworth <i>et al.</i> (17)	Uganda, mostly A, D, and recombinants	Age, sex, subtype, symptomatic genital ulcer disease (GUD)
141	44% (19 to 69%)	Lingappa <i>et al.</i> (18)	Partners in Prevention (14 sites in East and Southern Africa), diverse subtypes	Age, sex, subtype, sexually transmitted infection, GUD, circumcision, hormonal contraceptive use, source partner characteristics
195	26% (8 to 44%)	Yue <i>et al.</i> (19)	Zambia, mostly C	Age, sex, HLA, HLA sharing between partners
433	33% (20 to 46%)	Overall summary estimate (weighted by standard error)		

Fraser *et alii* (2014, *Science*)

Sélection balancée

Les hétéozygotes laissent plus de descendance

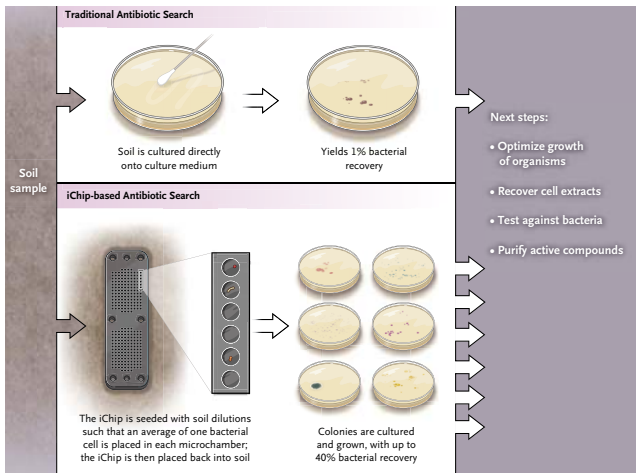


Haldane (1949)

Allison (1954, *BMJ*)

dessin de Alizon (2016)

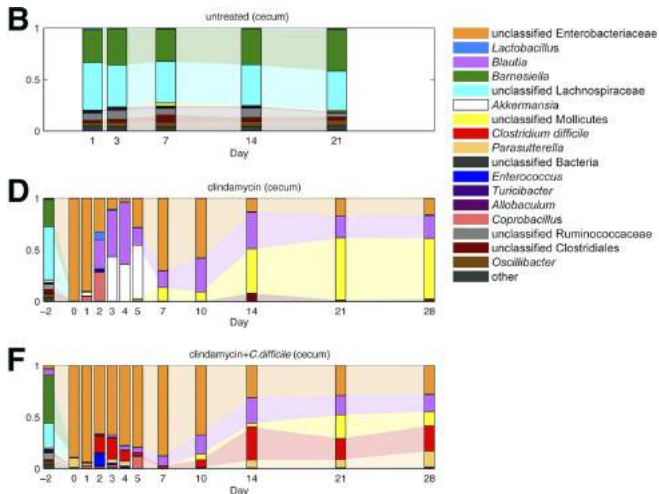
Découverte de nouvelles molécules



Arias & Murray (2015, *New Eng J Med*)

Domestiquer les microbes

Infection par *Clostridium difficile* dans des souris



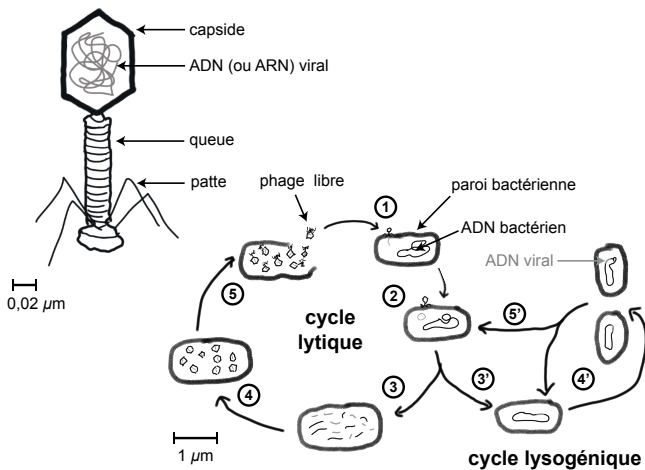
Buffie et alii (2012, Immun. Infect.)

Phagothérapie



Hankin (1896, *Annales de l'Institut Pasteur*)
Abedon et alii (2011, *Bacteriophage*)

Phagothérapie



dessin de Alizon (2016)