

À la fin des années 1960, les pays développés pensaient s'être débarrassés des maladies infectieuses. Grâce à la généralisation de l'hygiène, à la lutte contre les insectes vecteurs d'agents infectieux, grâce aussi à la vaccination et à l'utilisation d'antibiotiques, de nombreuses maladies jadis très meurtrières avaient été vaincues ou semblaient sur le point de l'être. La peste, le choléra, la diphtérie, la tuberculose, la syphilis, la poliomyélite et le paludisme avaient pratiquement disparu de nos pays. La variole, qui causait encore 3 millions de morts par an au début des années 1960, était en voie d'éradication et devait l'être totalement en 1977. Et pourtant, les maladies infectieuses étaient loin d'avoir été vaincues...

Les nouvelles maladies infectieuses

Comment y faire face ?

Maxime Schwartz, François Rodhain, Institut Pasteur, Paris, France.

L'année 1976, rétrospectivement, constitua une année charnière. Au cours de cette seule année, trois nouvelles maladies infectieuses furent identifiées : la légionellose et la maladie de Lyme aux États-Unis, la fièvre hémorragique à virus Ebola en Afrique. Quelques années plus tard, en 1981-1982, démarrait l'épidémie de sida. Le monde prit alors conscience que, même si de nombreuses maladies infectieuses étaient en voie de disparition, de nouvelles, désormais qualifiées d'émergentes, pouvaient apparaître. La maladie de la vache folle et son équivalent humain (une forme de la maladie de Creutzfeldt-Jakob), le syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS), la grippe aviaire puis, plus récemment, l'infection par le virus Chikungunya en furent de nouveaux exemples [1-5].

LES MÉCANISMES DE L'ÉMERGENCE

L'émergence de maladies infectieuses n'est pas un phénomène nouveau. Les épidémies de maladies infectieuses ont jalonné l'histoire. Rappelons, par exemple, les épidémies de peste, dont la fameuse « peste noire » qui ravagea l'Europe au XIV^e siècle.

Cependant, ces émergences sont devenues beaucoup plus fréquentes (même si plusieurs cas d'émergence récents n'ont sans doute été détectés que du fait de l'amélioration des procédures de surveillance). Selon l'OMS, une quarantaine de tels cas ont été observés entre 1967 et 2007, soit une moyenne d'un cas par an (Figure 1) [6]. Par ailleurs, contrairement aux cas d'émergence plus anciens, qui

correspondaient le plus souvent à l'importation dans une région précédemment indemne d'un agent infectieux endémique dans une autre région, les cas récents sont souvent dus à des microbes jamais identifiés auparavant.

Deux facteurs principaux interviennent lors de l'émergence, ou de la ré-émergence, des maladies infectieuses : l'action de l'homme et l'adaptabilité des agents infectieux.

L'homme responsable des émergences

L'action de l'homme peut prendre des formes très variées. Elle était déjà à l'œuvre lors des épidémies historiques ; il s'agissait alors des voyages. Dans le cas des maladies infectieuses apparues en

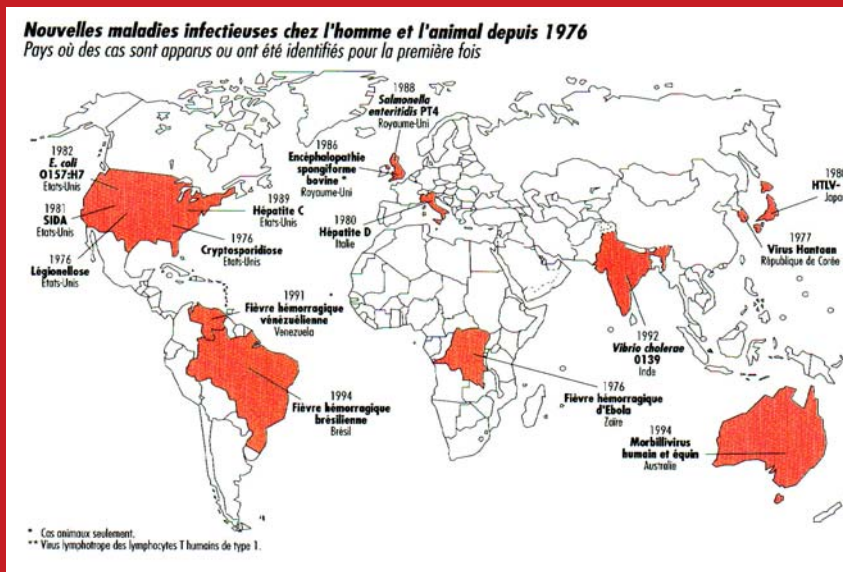


Figure 1. Carte du monde publiée par l'OMS en 1996 et faisant apparaître les émergences entre 1976 et 1994 [6].

1976 (légiellose, maladie de Lyme et fièvre à virus Ebola) les agents infectieux responsables, bien que jamais identifiés auparavant, n'étaient pas nouveaux. Ils préexistaient, chacun dans son habitat particulier, *Legionella*¹ dans les cours d'eau, la *Borrelia*² de la maladie de Lyme chez les cervidés et leurs tiques, le virus Ebola chez une chauve-souris. C'est l'homme qui a permis à ces microbes de causer des épidémies. Les tours de conditionnement d'air ont fourni un nouvel habitat à *Legionella*, laquelle put alors être diffusée dans l'air des habitations et infecter les poumons. La construction de maisons d'habitation dans les forêts de Nouvelle Angleterre, en rapprochant leurs occupants des cervidés qui ont pullulé dans ces forêts a causé une explosion de la maladie de Lyme. Enfin, l'installation dans la brousse Africaine de dispensaires et hôpitaux insuffisamment équipés, où ne sont pas respectées de strictes conditions d'hygiène, a permis la diffusion du virus Ebola. Le cas du sida, dû aux virus VIH, n'est sans doute pas différent. Ces virus dérivent de virus de singes. Leur transmission à l'homme a probablement résulté du fait que les habitants des petits villages d'Afrique centrale ont l'habitude de consommer et donc de découper du singe, (la fameuse « viande de brousse »), ce qui favorise l'exposition à du sang contaminé. Du fait de l'exode rural, quelques personnes infectées ont pu rejoindre des mégapoles telles que Kinshasa, où sévis-

saient la prostitution et la toxicomanie. Le virus eut alors tout loisir de se répandre dans la ville puis, du fait du développement des transports internationaux et du tourisme, dans le monde entier, où il cause aujourd'hui environ 3 millions de morts par an. Là encore, ce sont donc bien des changements dans les modes de vie des communautés humaines qui ont provoqué l'émergence de cette maladie au niveau mondial. L'accroissement démographique au cours du siècle dernier, ainsi que l'intensification des agressions de l'homme contre l'environnement, ont sans doute été les principales causes de l'émergence de la plupart des nouvelles maladies infectieuses. Aussi tout laisse-t-il penser que de telles émergences vont continuer à se produire dans le futur.

L'adaptabilité des agents infectieux

Le meilleur exemple de l'adaptabilité des agents infectieux est l'acquisition par les bactéries de la résistance aux antibiotiques. Des mécanismes de résistance très variés ont été mis à jour, tous ayant pour effet d'empêcher l'interaction de l'antibiotique avec sa cible, en général une enzyme indispensable à la croissance de la bactérie [7]. Du fait de l'usage intensif et parfois inadéquat des antibiotiques en médecine humaine et vétérinaire, la résistance aux antibiotiques s'est répandue dans des proportions inquiétantes. Il en résulte que certaines maladies bactériennes, faciles à com-

battre il y a quelques années, deviennent très difficiles, voire impossibles à soigner. Les mécanismes de résistance concernent aussi les parasites et les virus. Ainsi connaît-on les problèmes liés au développement de la résistance aux antipaludiques chez les *Plasmodium*³. Parmi les autres exemples d'adaptabilité des microbes, l'un des plus préoccupants est celui des virus de la grippe. Ces virus, dont l'acide nucléique (ARN) subit de nombreuses mutations, présentent une double capacité d'adaptation : adaptation à la défense immunitaire et franchissement de la barrière d'espèce. En premier lieu, le virus évolue de façon permanente, du fait de mutations modifiant légèrement ses molécules de surface (H et N), une sélection s'effectuant au profit des mutants capables de se développer même chez des personnes préalablement immunisées. Le virus montre ainsi sa capacité à surmonter les défenses immunitaires. À cette évolution progressive du virus s'ajoutent périodiquement des changements brutaux, susceptibles de provoquer des épidémies catastrophiques. Celles-ci résultent de l'infection de l'homme par des virus grippaux possédant des molécules H et N de virus aviaires, lesquelles ne sont pas du tout reconnues par les anticorps spécifiques assurant l'immunité contre les virus humains en circulation. Il peut s'agir, soit de virus aviaires qui se sont adaptés à l'homme, soit de virus hybrides résultant d'un réassortiment du matériel génétique entre un virus humain et un virus aviaire. C'est apparemment le premier scénario qui a prévalu lors la terrible épidémie de grippe dite « Espagnole » de 1918 qui a causé entre 20 et 50 millions de morts. La grande crainte actuelle est que le virus aviaire H5N1 (ou un autre), extrêmement virulent chez les oiseaux, ne s'adapte à l'homme et ne provoque une réédition de ce scénario (Figure 2) [8].

QUELLES NOUVELLES STRATÉGIES ADOPTER ?

Heureusement, depuis la fin des années 1970, c'est-à-dire depuis que la menace des maladies infectieuses s'est à nouveau imposée, la surveillance, la science et la technologie ont fait un bond considérable.

1. Bactérie. 2. Idem. 3. Parasite transmis à l'homme par une piqûre de moustique et responsable du paludisme.

Ces développements devraient nous permettre de renouveler la lutte contre les maladies infectieuses et... ils l'ont déjà fait. Voyons deux exemples, la maladie de la vache folle et le SRAS.

La recherche sur les encéphalopathies spongiformes n'a abouti qu'à la fin des années 1980 à la théorie du prion⁴. Ce fut une chance extraordinaire que cette recherche, qui durait depuis deux siècles, soit arrivée précisément à une maturité suffisante en 1996 au moment où apparaissaient les premiers cas de transmission à l'homme de la maladie de la vache folle, ce qui permit de prendre les mesures adéquates. Faute de cette coïncidence, l'épidémie aurait pu prendre des proportions autrement plus dramatiques que celles que nous avons connues [9]. Dans le cas du SRAS, c'est en partie grâce à Internet qu'on a pu, en 2003, écraser dans l'œuf cette pandémie⁵ potentielle. L'analyse des modes de contamination, notamment dans l'hôtel Métropole de Hong-Kong et dans les hôpitaux où étaient soignés les premiers malades, a été communiquée immédiatement par Internet aux spécialistes de santé dans le monde entier, et cela a permis de mettre aussitôt en place des procédures de surveillance et d'isolement des malades, et d'interrompre ainsi le développement de l'épidémie. Examinons maintenant quelques-unes des pistes poursuivies aujourd'hui par les scientifiques pour contrer le retour des agents infectieux.

Vers une recherche « intelligente » de nouveaux anti-infectieux

La quasi-totalité des agents anti-infectieux actuels ont été découverts plus ou moins par hasard, la cible de ces agents, c'est-à-dire la nature de l'activité enzymatique inhibée par ceux-ci, n'ayant été identifiée que dans un deuxième temps. L'espoir est maintenant de faire la démarche inverse. À partir de la connaissance du génome des agents pathogènes, on identifie des gènes dont les produits (des enzymes) paraissent essentiels au développement du microbe, on tente d'établir la structure tridimensionnelle de ces produits, et l'on espère trouver des petites molécules susceptibles d'inhiber leur activité. Un exemple de la réussite d'une telle approche a été le développement des antiprotéases dans le traitement du sida⁶.

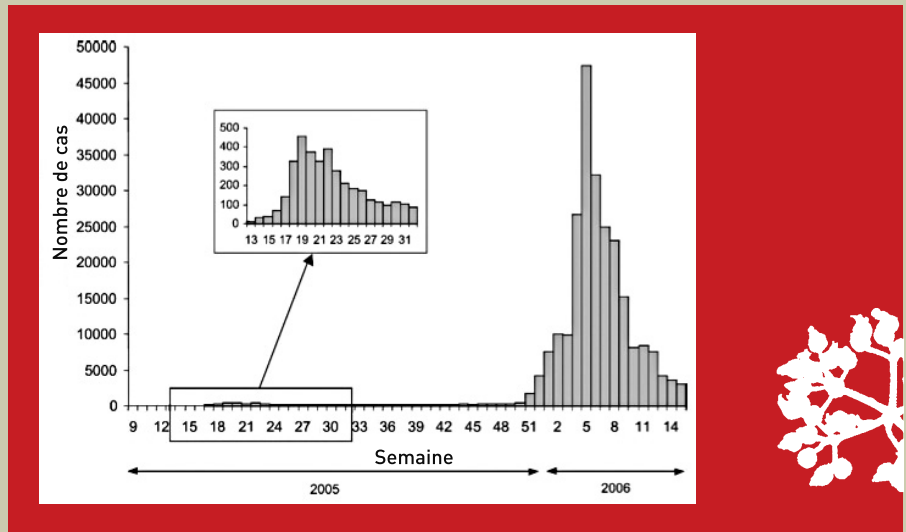


Figure 2. Les deux phases de l'épidémie due au virus chikungunya à La Réunion, qui fait apparaître les deux mécanismes d'émergence, action de l'homme (voyage) et adaptabilité (mutation du virus). Au cours de la première phase, d'intensité limitée, qui s'est produite durant le printemps 2005, le virus responsable était identique à un virus précédemment identifié en Afrique et donc vraisemblablement apporté par un voyageur provenant de ce continent. Au cours de la deuxième phase, qui a commencé à l'automne 2005 et a atteint son pic lors des premiers mois de 2006, affectant environ 40 % de la population de l'île, le virus portait une mutation augmentant ses capacités de développement chez le moustique vecteur local, *Aedes albopictus* (Source : CIRE Réunion Mayotte, Institut de Veille Sanitaire)[8].

Nouvelles approches vaccinales

Les vaccins sont l'arme de choix dans la prévention des maladies infectieuses. La plupart des vaccins actuels sont soit des microbes vivants atténués, soit des microbes tués, soit des molécules provenant des microbes [10]. Tous ont pour objectif, par un simulacre d'infection, d'enseigner au système immunitaire à se défendre en cas d'infection véritable. Dans la conception de nouveaux vaccins, on fait appel à des technologies récentes. Ainsi, le génie génétique a déjà permis le développement d'un vaccin contre la rage destiné à la faune sauvage (virus de la vaccine véhiculant un gène du virus de la rage) et des vaccins actuels contre l'hépatite B (dont la molécule vaccinante est produite par des cellules animales ou des levures ayant intégré un gène du virus). Par ailleurs, les nouvelles approches vaccinales tirent parti des progrès dans la connaissance du système immunitaire, par exemple par la conception d'adjuvants susceptibles d'améliorer la qualité et la spécificité de la réponse immunitaire. Cette voie est cependant difficile, comme en témoigne par exemple notre incapacité, jusqu'à présent, à obtenir un vaccin contre le VIH.

Développement de l'immunothérapie

La sérothérapie, également appelée immunothérapie « passive », consiste à injecter au malade des anticorps dirigés contre l'organisme qui l'a infecté. Découverte par les Pasteuriens en 1894 pour le traitement de la diphtérie, elle consistait initialement à injecter du sérum d'animaux préalablement immunisés, mais n'était pas sans danger. Elle retrouve aujourd'hui un regain d'intérêt, par exemple dans la perspective d'une pandémie de grippe aviaire, car il est devenu possible de faire appel à des anticorps d'origine humaine, présentant beaucoup moins de risques. L'immunothérapie dite « active », vise, elle, à stimuler le système immunitaire pour l'aider à se mobiliser contre un corps étranger déjà présent dans l'organisme. Une approche consiste à utiliser des cytokines⁷, comme celles qui ont des effets sur le développement de cellules immunitaires : c'est alors une stimulation générale du système immunitaire qui est recherchée. Une autre approche, plus récente, vise à mobiliser les cellules dendritiques, sorte de sentinelles du système immunitaire, avec des molécules provenant d'un agent

4. Théorie selon laquelle l'agent pathogène de ces maladies est une protéine prion déformée (naturellement ou par mutation) qui pénètre dans le neurone et déforme à son tour les protéines prion saines.

5. Une pandémie est une épidémie qui s'étend à la quasi-totalité de la population.

6. Les antiprotéases inhibent l'action de la protéase virale, l'enzyme responsable de l'assemblage des protéines au sein des virions.

7. Protéines qui agissent en permettant la communication entre les cellules.

infectieux. Ces cellules, à leur tour, mobilisent le système immunitaire, de façon spécifique.

Génétique de la prédisposition aux maladies infectieuses

L'existence de facteurs génétiques dans la prédisposition à une maladie infectieuse est connue depuis longtemps mais le développement de travaux de recherche est récent. La connaissance de mutations conférant une résistance significative à une maladie infectieuse pourrait indiquer comment rendre résistantes les personnes qui n'ont pas la mutation et donc d'ouvrir de nouvelles perspectives en matière de thérapie anti-infectieuse. L'un des médicaments utilisés dans le traitement du sida a résulté d'observations concernant des personnes génétiquement résistantes.

Nouvelles méthodes de lutte contre les insectes vecteurs

De nombreux agents infectieux sont transmis par des insectes ou des acariens. C'est le cas de maladies connues depuis toujours, comme la peste, le paludisme ou la fièvre jaune, mais aussi pour des maladies d'émergence plus récente, comme la maladie de Lyme, les infections dues aux virus West Nile ou Chikungunya⁸. Une façon de lutter contre ces maladies est de détruire les vecteurs. Depuis la découverte des propriétés insecticides du DDT, en 1939, les insecticides chimiques ont fait miracle, par exemple dans la lutte contre le paludisme. Cependant, leur manque de

spécificité, leur perte d'efficacité du fait de l'apparition des résistances, les incertitudes sur leurs effets à long terme sur l'environnement et leur toxicité ont incité à rechercher d'autres voies. L'une d'entre elles, qui s'est développée depuis les années 1950 a consisté à utiliser des bactéries pathogènes pour les insectes (*Bacillus thuringiensis*), produisant des toxines douées d'une très grande spécificité. D'autres approches, plus révolutionnaires, sont à l'étude. Citons les vaccins anti-vecteurs, consistant à immuniser contre des composants du vecteur, de telle sorte que celui-ci s'empoisonne lorsqu'il fait un repas sanguin sur une victime vaccinée. On peut aussi mentionner la lutte génétique visant à diminuer le potentiel de reproduction du vecteur, voire à seulement affecter sa capacité à transmettre un parasite. Resterait à faire en sorte que cette population d'insectes mutants supplante la population sauvage, ce qui n'est pas impensable mais pas nécessairement facile.

La veille microbiologique

Un domaine où la guerre contre les microbes a fait un progrès majeur est celui de la surveillance des maladies. Une véritable Interpol des microbes a été mise en place, principalement par les organisations internationales comme l'OMS et le CDC européen. Aujourd'hui, grâce à Internet, le moindre événement anormal sur le plan de la santé est communiqué aux spécialistes du monde entier et, si nécessaire, des moyens d'intervention

peuvent être envoyés en urgence pour tenter de juguler une épidémie en émergence. Ce type de dispositif a été expérimenté lors des épidémies de fièvre à Ebola et pour bloquer l'expansion de l'épidémie naissante de SRAS. Dans le futur, on peut espérer aller encore plus loin, en tentant de prévenir les émergences sans attendre qu'elles débutent. C'est ce que l'on peut appeler la veille microbiologique, qui vise à surveiller l'environnement microbien de l'homme, de façon à prévenir des infections éventuelles.

CONCLUSION

La mise en place des mesures de prévention contre les nouvelles maladies infectieuses nécessite une coopération étroite entre les chercheurs, les décideurs et l'ensemble de la population. La mobilisation de tous est indispensable pour que des failles ne permettent pas à de nouvelles menaces de prendre de l'ampleur. Ceci n'est sûrement pas la moindre des difficultés dans ce combat.

RÉFÉRENCES

- [1] Chastel C. *Virus émergents. Vers de nouvelles pandémies* ? Paris : Vuibert/ADAPT-SNES, 2006. [2] Gessain A. *Les virus émergents. Collection Que sais-je ?* Paris : PUF, 2006. [3] Moutou F. *La vengeance de la civette masquée*. Paris : Le Pommier, 2007. [4] Raoult D. *Les nouveaux risques infectieux. Grippe aviaire, SRAS, et après ?* Paris : Lignes de repères, 2005. [5] Schwartz M, Rodhain F. *Des microbes ou des hommes, qui va l'emporter ?* Paris : Odile Jacob, 2008. [6] OMS. Rapport sur la santé dans le monde. L'état de la santé dans le monde, 1996. <http://www.who.int/whr/1996/fr/index.html>. [7] Aleskshun MN, Levy SB. Molecular mechanisms of antibacterial multidrug resistance. *Cell* 2007 ; 128 : 1037-50. [8] InVS. Rapport annuel, 2006. [9] Schwartz M. *Comment les vaches sont devenues folles*. Paris : Odile Jacob, 2001. [10] Bertrand JJ, Saliou P. *Les sentinelles de la vie. Le monde des vaccins*. Paris : Albin Michel, 2006. [11] Antoine A, Zylberman P (sous la direction de). *Des épidémies et des hommes*. Paris : La Martinière/Cité des sciences et de l'industrie, 2008.

8. La maladie de Lyme est transmise par des tiques, le paludisme, la fièvre jaune, l'infection par le virus West Nile et le Chikungunya sont transmis par des moustiques, et la peste est transmise par des puces

PRÉSENTATION DE L'IReSP

L'Institut de Recherche en Santé Publique (IReSP) est un groupement d'intérêt scientifique créé en 2007 par une convention entre 24 partenaires, acteurs de la recherche en Santé Publique (voir ci-dessous). Son objectif général est de constituer une communauté scientifique de taille internationale capable de répondre au développement souhaité de la recherche en Santé Publique et de contribuer aux nouveaux dispositifs mis en place par la loi du 9 août 2004 relative à la politique de Santé Publique. Pour atteindre cet objectif, le GIS-IReSP s'appuie sur une mutualisation des compétences et des moyens de ses partenaires. Le GIS-IReSP est dirigé par Alfred Spira, médecin, épidémiologiste, professeur de Santé Publique et d'épidémiologie. Depuis mai 2008, l'IReSP s'intègre dans l'un des huit instituts thématiques de l'Inserm, l'Institut « Santé Publique ».

Les domaines de recherche soutenus sont les suivants :

- Fonctionnement du système de santé
- Politiques publiques et santé
- Déterminants de la santé

Les modalités d'actions du GIS sont :

- Lancement d'appels à projets ciblés
- Aide à l'émergence d'équipes de recherche
- Mutualisation d'outils pour la recherche en Santé Publique
- Constitution de groupes de travail sur des sujets émergents
- Aide à la mise en place et à l'exploitation de grandes enquêtes et de grandes bases de données
- Valorisation et communication

Afin de pallier le manque de visibilité des résultats de la recherche en Santé Publique en France, l'IReSP a décidé de créer ce bulletin trimestriel à large diffusion intitulé *Questions de Santé Publique*. Chaque trimestre, un sujet de recherche en Santé Publique intéressant le grand public est traité par un chercheur.

LES PARTENAIRES DE L'IReSP

Ministères (Ministère de la Santé, de la Jeunesse, des Sports et de la Vie associative [DGS et DREES]), Ministère délégué à la Recherche), Opérateurs de la recherche en Santé Publique (CNRS, Inserm, IRD, INED, EHESP, UDESA, CPU, Institut Pasteur, CNAM, Sciences Po), Agences et opérateurs de la Santé Publique (InVS, HAS, AFSSAPS, AFSSET, AFSSA, EFS, ABM, INPES, INCa), Organismes de protection sociale (CNAMTS, RSI, CNSA).

Site internet : www.iresp.net